

Digoxine

Laatst bijgewerkt: oktober 2020

Synoniemen

Lanoxin®

- Indicatiegebied: Neonaten, kinderen, volwassenen, dialysepatiënten, patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen met hartfalen of supraventriculaire aritmieën [1]
- Monstermateriaal: Bepaling in plasma of serum (type buis: glas/plastic met of zonder gelseparator is niet belangrijk) [2, 3]
- Afnametijdstip: Ten minste 6 uur na inname, bij voorkeur 12-24 uur na inname [4]
- Bewaarcondities: In serum/plasma houdbaar: ten minste 8 uur bij 15-25 °C, ten minste 7 dagen bij 2-8 °C. 6 maanden bij -20 °C [2, 5].
In volbloed: geen informatie beschikbaar.
- Interpretatie: Therapeutische concentratie: 0,8-2,0 µg/l. toxiciteit: > 2,0 µg/l [1, 6]
Bij hartfalen wordt ook wel 0,5-0,9 µg/l aangehouden. Hogere concentraties worden geassocieerd met een slechtere uitkomst. [7]

Inleiding

Digoxine is een hartglycoside en wordt over het algemeen toegepast bij hartfalen en bij bepaalde supraventriculaire ritmestoornissen zoals atriumfibrilleren/fladderen met snel ventrikelritme. Digoxine wordt primair gedoseerd op het klinisch effect (pols, sinusritme en toxiciteit als bradycardie en misselijkheid), waarbij rekening gehouden wordt met nierfunctie, leeftijd *en lean body mass* (vetvrij lichaamsgewicht). Controle van de digoxine-spiegels kan zinvol zijn, gezien de grote inter-individuele variatie in de kinetiek en de smalle therapeutische breedte.

Het farmacologisch effect van digoxine op de contractiekracht van een gedecompenseerd hart met sinusritme is minder dosis afhankelijk dan het effect op de kamervrequentie bij boezemfladder en -fibrilleren. Voor de behandeling van deze aritmieën is in het algemeen een hogere begindosis nodig. Snelle digitalisatie is geïndiceerd bij levensbedreigende ritmestoornissen [1].

Bij verdenking van overdosering van digoxine is opname aangewezen. Een overdosering in de toxische range valt te herkennen aan een aantal specifieke kenmerken [9]:

- Gastrointestinaal: misselijkheid, braken, buikpijn en diarree.
- Neurologische verschijnselen: verwardheid, geheugenverlies, moeheid.
- Cardiale verschijnselen: ritmestoornissen (ventriculaire ectopieën), bradycardie, AV-block.

Zie voor meer informatie over digoxine intoxicatie ook de toxicologie monografie [16].

Doseringsrichtlijnen

Oraal oplaaddosering:

(NB, bij hartfalen geen oplaaddosis nodig)

snelle digitalisatie	
prematuren < 1,5 kg	0,025 mg/kg per 24 uur in verdeelde doses
prematuren 1,5-2,5 kg	0,030 mg/kg per 24 uur in verdeelde doses
neonaten en kinderen tot 2 jaar	0,045 mg/kg per 24 uur in verdeelde doses
kinderen 2-5 jaar	0,035 mg/kg per 24 uur in verdeelde doses
kinderen 5-10 jaar	0,025 mg/kg per 24 uur in verdeelde doses
volwassenen en kinderen > 10 jaar	0,75-1,5 mg in 1 dosis of in verdeelde doses
N.B. verdeelde doses = 50%, 25% en 25% van de totale oplaaddosering met tussenpozen van 4-8 uur	
ouderen (> 60-70 jaar) of nierfunctiestoornis	maximaal 50 % oplaaddosis volwassenen in verdeelde doses met tussenpozen van 6 uur
langzame digitalisatie	
volwassenen en kinderen > 10 jr	0,25-0,75 mg per dag gedurende 1 week vervolgens overgaan op onderhoudsdosering

Intraveneus oplaaddosering:

(NB, bij hartfalen geen oplaaddosis nodig)

prematuren < 1,5 kg	0,020 mg/kg per 24 uur in verdeelde doses
prematuren 1,5-2,5 kg	0,030 mg/kg per 24 uur in verdeelde doses
neonaten en kinderen tot 5 jaar	0,035 mg/kg per 24 uur in verdeelde doses
kinderen 5-10 jaar	0,025 mg/kg per 24 uur in verdeelde doses
volwassenen en kinderen > 10 jaar	0,5-1 mg in verdeelde doses
N.B. verdeelde doses = 50%, 25% en 25% van de totale oplaaddosering met tussenpozen van 4-8 Uur, inlooptijd 10-20 minuten.	

Onderhoudsdosering (oraal of intraveneus):

prematuren	20% van de totale 24-uurs-oplaaddosering
neonaten en kinderen < 10jaar	25% van de totale 24-uurs-oplaaddosering
volwassenen en kinderen > 10 jaar	0,125-0,5 mg per dag, soms 0,0625 mg of minder per dag, afhankelijk van nierfunctie

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Een spiegel kan 6-24 uur (ideaal 12-24 uur) na de laatste inname van digoxine afgenomen worden [4].

Spiegels kunnen worden bepaald wanneer een patiënt voor het eerst wordt ingesteld (met name bij kinderen), wanneer er sprake is van slechte respons, bij veranderde nierfunctie, geneesmiddelinteracties, verdenking therapieontrouw of bij vermoeden van intoxicatie [1,6]. De CBO richtlijn hartfalen noemt herhaalde bloedspiegelbepalingen niet zinvol [15]. De ESC richtlijn voor hartfalen beschrijft dat het instellen van een onderhoudsdosering digoxine obv klinisch beeld lastig kan zijn bij patiënten met co-morbiditeiten en bij patiënten met een gewijzigd metabolisme van digoxine (bijv. door geneesmiddelinteracties of oudere leeftijd). Voor deze groep patiënten kan het instellen van de digoxine onderhoudsdosering worden gedaan met behulp van het bepalen van digoxine concentraties [17].

Interpretatie resultaten

De therapeutische serumconcentratie van digoxine voor atriumfibrilleren ligt in het algemeen tussen 0,8-2,0 µg/l. Bij een aantal patiënten is een hogere serumconcentratie nodig om het therapeutisch effect te bereiken. De therapeutische serumconcentratie voor hartfalen lijkt tussen 0,5-0,9 µg/l te liggen [7]. Bij een serumconcentratie hoger dan 2,0 µg/l neemt de kans op bijwerkingen snel toe. Toxische verschijnselen treden in het algemeen op bij spiegels > 2,5 µg/l [8] en vanaf 4,0 µg/l is aanzienlijke toxiciteit te verwachten. In de praktijk blijkt echter dat sommige patiënten hoge spiegels toch goed kunnen verdragen. Daartegenover staat dat een belangrijk deel van de patiënten (ca 25%) toxiciteit ervaart bij serumconcentraties 1,5 – 2,0 µg/l [9].

Afhankelijk van de gebruikte analysemethode wordt bij neonaten een therapeutisch spiegel aangehouden tot 4,0 µg/l i.v.m. een mogelijke vals positieve uitslag, veroorzaakt door de aanwezigheid van digoxin-like immunoreactive substances (DLIS). Ook zijn deze DLIS aanwezig in monsters van patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen en bij zwangeren. Deze DLIS kunnen bij een aantal immunoassays de analyse storen waardoor de spiegels hoger uitvallen [10]. Sporten kan de serumconcentratie doen dalen aangezien de concentratie in de spieren door sporten wordt verhoogd.

Uit onderzoek is gebleken dat tussen verschillende laboratoria en de verschillende assays substantiële verschillen in digoxinespiegel gezien worden [11]. Het wordt aangeraden een digoxinespiegel altijd in combinatie met overige patiëntgegevens te beoordelen [6].

Toxiciteit

-

Achtergrondinformatie

	F %	CL (l/kg/uur)	V	t _{1/2} , β (uur)	Eiwitbinding %	Tmax (uur) (na orale inname)
volwassenen	Tabletten: 60-80 Drank: 70-85	0.13	475-500 l	34-44	25	1-2
terminaal nierfalen	Tabletten: 60-80 Drank: 70-85	0.04	Tot 50% lager	88-120	25	1-2

Voedsel is enigszins van invloed op de snelheid van absorptie, maar in het algemeen niet op de hoeveelheid, tenzij de maaltijd erg vezelrijk is.

Digoxine wordt grotendeels onveranderd in de urine uitgescheiden via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie [12]. Een klein deel wordt in de lever of in de darm gemetaboliseerd tot minder actieve of inactieve metabolieten. Digoxine wordt hoofdzakelijk renaal geklaard (75%), verder via de lever (20%) en de gal (6%).

Bij tien procent van de patiënten lijkt digoxine voor meer dan 40% door de lever te worden

Algemeen	\pm 500	0.0288 \pm 0.0058	0.00045 \pm 0.00010	0.56 \pm 0.11	0.15 \pm 0.03	0.65 \pm 0.10	0.61 \pm 0.12	10
----------	--------------	------------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	-----------------	--------------------	----

Abdel Jalil et al [18] beschrijft 8 gepubliceerde populatie PK modellen in kinderen, zie tabel 4 voor een overzicht van de populatie PK parameters.

Literatuur

1. Monografie digoxine, Informatorium Medicamentorum via www.kennisbank.knmp.nl, oktober 2020.
2. Datta P. Stability of digoxin and digitoxin in specimens collected in blood collection tubes containing serum separator gels. Clin Biochem. 1998 Jun;31(4):273-5.
3. Emit 2000 Digoxin Assay, Siemens 2010-03 edition.
4. Aronson JK(1), Hardman M. ABC of monitoring drug therapy. Digoxin. BMJ. 1992 Nov 7;305(6862):1149-52.
5. Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations, stability of blood, plasma and serum samples. WHO, Geneva 2002
6. Monografie Digoxin, Martindale, the complete drug reference, via www.micromedexsolutions.com. Augustus 2014.
7. Rathore SS(1), Curtis JP et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA. 2003 Feb 19;289(7):871-8.
8. Abad-Santos, e.a. Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. Ther Drug Monitor 2000; 22: 163-168.
9. Reuning R, Sams R, Notari R. Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment. 1. Pharmacologic effects, kinetics and apparent volume of distribution of digoxin. J Clin Pharmacol 1973; 13: 127-141.
10. Azzazy HM, e.a. Multicenter study of Abbott AxSYM Digoxin II assay and comparison with 6 methods for susceptibility to digoxin-like immunoreactive factors. Clin Chem 1997; 43: 1635-40.
11. Rogers NM, Jones T, Morris RG. Frequently discordant results from therapeutic drug monitoring for digoxin: clinical confusion for the prescriber. Intern Med J. 2010 Jan;40(1):52-6.
12. Mooradian AD. Digitalis. An update of clinical pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring techniques and treatment recommendations. Clin Pharmacokinetics 1988; 15:165-79.
13. Hastreiter, e.a. Maintenance digoxine dosage and steady-state plasma concentration in infants and children. J Paediatrics 1985;107 :140-146.
14. Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, negende editie, McGraw Hill, 1996
15. CBO, Multidisciplinaire richtlijn hartfalen, 2010. In te zien via www.nvvc.nl
16. Toxicologie monografie digoxine, in te zien via www.toxicologie.org
17. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In te zien via: www.nvvc.nl
18. Abdel Jalil MH e.a. A systematic review of population pharmacokinetic analyses of digoxin in the paediatric population. Br J Clin Pharmacol 2020;86(7):1267-1280.

Colofon

Deze richtlijn is herzien door: A.H.M. de Vries Schultink, AIOS ziekenhuisfarmacie en A.M. Harmsze, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog.
Onder auspiciën van de Werkgroep TDM, Toxicologie en Farmacogenetica van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, oktober 2020.

Bijlage
Revisie