

Digoxine

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis	1
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	2
Differentiaal diagnose	2
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	3
Overige diagnostiek	3
Therapie.....	3
Auteurs	3
Literatuur.....	6
Bijlagen	6
Revisie	7

Algemeen

Het hartglycoside digoxine verhoogt de contractiekracht van het myocard (positief inotroop effect) door remming van de Na⁺-K⁺-ATPase in myocardcellen. Hierdoor stijgt de intracellulaire natriumconcentratie wat gecompenseerd wordt door verhoogde calciuminstroom en zorgt voor contractie van glad spierweefsel. Daarnaast stimuleert digoxine de nervus vagus wat de atrioventriculaire geleiding remt (negatief dromotroop effect) en verlaging van de hartfrequentie induceert (negatief chronotroop effect). Hierdoor wordt de gevoeligheid van de AV-knoop voor onvolwaardige prikkels verminderd. De effecten op de cardiovasculaire functie verschillen afhankelijk van de situatie, of de hartfunctie en circulatie normaal zijn en of dat er een congestieve hartinsufficiëntie aanwezig is. Digoxine kent veel interacties met andere geneesmiddelen die de toxiciteit van digoxine versterken of de kinetiek van digoxine beïnvloeden, ook bepaalde elektrolytstoornissen (hypokaliaemie, hypomagnesiëmie, hypercalciëmie) verhogen de gevoeligheid van het hart voor digoxine.

Preparaten

Digoxine tablet 0,0625, 0,125mg en 0,25 mg.

Lanoxin ® Elixir "Paediatric/Geriatric" 0,05 mg/ml; 60 ml, Injectievloeistof 0,25 mg/ml ampul 2 ml, Tablet 0,0625, 0,125mg en 0,25 mg.

Synoniemen

-

Toxische dosis

De geschatte levensbedreigende dosis voor volwassenen is 10 – 15 mg en 6-10 mg voor kinderen van 1-3 jaar zonder hartziekten. Toxische effecten kunnen al worden verwacht vanaf een dosis van 0,02 mg/kg.

Kinetiek

Absorptie

Oraal: 55-75%, voedsel vertraagt de absorptie. Piekplasmaconcentratie wordt na 1-6 uur bereikt. Distributie naar de weefsels is vertraagd na acute overdosis (normale distributie halfwaardetijd is 30-60 min). Het is mogelijk dat toxiciteit bij een acute overdosis ook vertraagd tot uiting komt.

Verdelingsvolume

Pasgeborenen 5-10 L/kg, kinderen tot 2 jaar: 8-16 L/kg, kinderen 2-10 jaar: 8-13 L/kg, volwassenen 5-8 L/kg. Bij nierfalen en hypothyreoïdie neemt het verdelingsvolume af, bij terminaal nierfalen: 4-6 L/kg.

Eiwitbinding

25-34% aan albumine.

Weefselbinding

De concentratie digoxine in het hart is 15-20 keer hoger dan die in het plasma. Van de totale dosis bevindt ca 65% zich in de skeletspieren.

Eliminatie

Digoxine wordt primair via de nieren uitgescheiden (60-80%, onveranderd). Zowel door glomerulaire filtratie als tubulaire excretie. Een klein deel (ca. 13%) wordt in de lever of in de darm gemetaboliseerd tot minder actieve of inactieve metabolieten, dit is wel variabel: bij 10-15% van de personen wordt >40% gemetaboliseerd. De enterohepatisch kringloop is ca. 7-30%. De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen is 36-50 uur en sterk afhankelijk van de nier- en schildklierfunctie en de leeftijd, bij terminaal nierfalen: 120 uur; pasgeborenen 35-70 uur, kinderen tot 2 jaar: 18-36 uur, kinderen 2-10 jaar: 36 uur. Bij een overdosering kan de halfwaardetijd langer zijn (72-94 u), maar bij een zeer grote overdosering soms ook korter (13-15 u) doordat hoge plasmaspiegels resulteren in een grotere klaring alvorens distributie naar de weefsels plaatsvindt.

Plasmaconcentraties:

- Therapeutische concentraties: 0,8 – 2,0 microg/l (minimaal 6 uur na de gift vanwege distributie naar de weefsels), bij hartfalen wordt ook wel 0,5-0,9 microg/l aangehouden.
- Toxische concentraties: vanaf 2,0 microg/l kunnen lichte symptomen optreden, vanaf 3,0 microg/l potentieel matige en vanaf 5 microg/l kan er een ernstige intoxicatie optreden. Leeftijdsafhankelijke verschillen met betrekking tot digitalis toxiciteit zijn controversieel, waarbij gezonde kinderen een hogere eenmalige dosis lijken te kunnen verdragen dan volwassenen.

Klinisch beeld

- Na een acute intoxicatie zijn de eerste symptomen vaak maagdarmkanaal-gerelateerd zoals: misselijkheid, braken, buikpijn en diarree.
- Cardiaal kunnen zich allerlei soorten ritme- en geleidingsstoornissen voordoen. De belangrijkste cardiale verschijnselen zijn: bradycardie, (supra)ventriculaire extrasystolen, (supra)ventriculaire tachycardie, bigeminie, ventrikelfibrilleren en AV-geleidingsstoornissen. Hypotensie, duizeligheid en hyperkaliëmie worden ook frequent gezien.

- Minder vaak worden de neurologische verschijnselen gezien: slaperigheid, verwardheid, opwinding, hallucinaties, psychose, hoofdpijn. Visusstoornissen (halo's, xanthopsie (geelzien)), dubbelzien, lichtgevoeligheid (fotofobie)) ziet men met name bij een chronische intoxicatie. Gegeneraliseerde convulsies treden alleen op bij zeer ernstige intoxicaties. Bij ouderen kan het vroegste en soms zelfs het enige symptoom van een digoxine intoxicatie de neuropsychiatrische verschijnselen zijn (zoals verwardheid, omnevelt, delier).
- Kalium gaat een competitief antagonisme aan met digoxine voor de Na⁺-K⁺-ATPase-bindingsplekken. Derhalve versterkt hypokaliemie de toxiciteit van digoxine, wat name gezien wordt bij een chronische intoxicatie. Bij een acute intoxicatie kan juist hyperkaliëmie ontstaan vanwege een netto verlies van intracellulair kalium. Cave, primaire cardiovasculaire aandoeningen, bij ouderen: infecties van het maagdarmkanaal en uitdroging.

Differentiaal diagnose

-

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Digoxine wordt in plasma of serum (stolbloed) bepaald m.b.v. een immunoassay. Minimaal benodigd volume: 150 µl. De bepalingsduur hangt af van de gebruikte methode en varieert van 30 tot 60 minuten. Bij de beoordeling van de ernst van de intoxicatie op basis van de plasmaconcentratie, moet men er op bedacht zijn dat 2 tot 6 uur na ingestie digoxine zich nog in de verdelingsfase kan bevinden! Analyse met FPIA geeft de totale gebonden én ongebonden hoeveelheid digoxine wanneer digoxineantilichamen (Fab-fragmenten) zijn toegediend. Door middel van ultrafiltratie (b.v. Centrifree YM-30 Amicon®, 30 min. 1000 – 2000*g) kan het vrije werkzame digoxine worden bepaald. Met de MEIA-test voor de Axsym® wordt ook alleen het ongebonden digoxine bepaald. Direct na toediening van Fab-fragmenten stijgen de totaalspiegels vanwege mobilisatie van digoxine uit de weefsels, en dalen vervolgens door renale eliminatie. Regelmatig bepalen van het vrije digoxine gedurende 5-130 uur na toedienen is noodzakelijk om een herintoxicatie te signaleren als gevolg van redistributie uit de weefsels, zie ook monitoring na toediening DigiFab®

Overige diagnostiek

Kaliumspiegels (zie klinisch beeld).

Therapie

Therapie na acute intoxicatie

1. Absorptievermindering

Absorptie zoveel mogelijk voorkomen door te laten braken of de maag te spoelen, binnen 1 uur na inname. Er moet geactiveerde kool worden toegediend en er dient te worden gelaxeerd met natriumsulfaat. Toedienen van actieve kool is ook zinvol wanneer de ingestie reeds enige uren tevoren heeft plaatsgevonden.

2. Eliminatieversnelling

Onderbreking van de enterohepatische recirculatie van digoxine met geactiveerde kool kan aldus de eliminatie versnellen. Echter, omdat maar 7-30% enterohepatische recirculatie ondergaat, is het effect van herhaald kool toedienen beperkt. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is dit percentage hoger en kan herhaald toedienen van kool overwogen worden. Hemodialyse en hemoperfusie zijn ineffectief, gezien het grote verdelingsvolume van digoxine en de hoge concentraties in weefsels ten opzichte van plasma.

3. *Digoxine antilichamen* (Fab-fragmenten)

Een snelle verbetering van ernstige levensbedreigende digoxine-intoxicaties wordt gezien na het toedienen van antilichamen tegen digoxine (Fab-fragmenten). De vrije digoxine plasma concentratie is binnen enkele minuten niet detecteerbaar. Hyperkaliëmie verdwijnt binnen 2 tot 6 uur. Verbetering van de overige intoxicatieverschijnselen wordt in het algemeen binnen 30 min. waargenomen.

De affiniteit van digoxine voor Fab-fragmenten is groter dan de affiniteit voor Na⁺-K⁺-ATPase hetgeen resulteert in een efflux van cellulair digoxine naar het antilichaam.

Indicaties voor behandeling met Fab-fragmenten:

- Levensbedreigende dysrhythmieën en geleidingsstoornissen die duidelijk het gevolg zijn van een intoxicatie en niet symptomatisch kunnen worden behandeld.
- Serumconcentraties van >10 µg/l bij volwassenen en >5 µg/l bij kinderen, 6 uur na een eenmalige overdosis.
- Ingestie van >10 mg digoxine (ca. 0,14 mg/kg bij gewicht 70 kg) door volwassenen en >4 mg door kinderen (ca. 0,1 mg/kg). Indien men zeker is van inname van een potentieel levensbedreigende dosis, kan men direct starten met toediening van Fab-fragmenten (nog voor optreden van ernstige ritme- en geleidingsstoornissen). Bij ouderen, patiënten met nierfunctiestoornissen of onderliggende hartziekten kan bij een lagere ingestie worden overwogen te starten met de behandeling.
- Hyperkaliëmie (>5 mmol/l).
- Potentieel ernstige intoxicatie in patiënten met verhoogd risico op toxiciteit zoals ouderen, patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie en patiënten met onderliggende hartaandoening.
- Bij chronische intoxicatie kan toediening worden overwogen bij progressieve bradyaritmieën die niet reageert op atropine, ernstige ventriculaire aritmieën of hyperkaliëmie >5 mmol/l).

Dosering antidotum

Het doseeradvies voor DigiFab® is aangepast. Voorheen werd de dosering gebaseerd op basis van de total body load (TBL), of het aantal mg digoxine in het lichaam. Recente studies hebben aangetoond dat doseren met vaste lagere hoeveelheden DigiFab® op basis van titratie op geleide van effect meestal voldoet en de benodigde hoeveelheid DigiFab® kan verlagen met 65-75%.

Aanbevolen dosering DigiFab® bij **acute** intoxicatie:

Startdosering bij volwassenen en kinderen ≥20 kg: 2 ampullen (80 mg Fab-fragmenten).

Zo nodig herhalen:

- Binnen 60 minuten bij verder verslechteren van de patiënt
- Na 60 minuten bij inadequate respons
- Bij opnieuw optreden van intoxicatieverschijnselen.

Startdosering bij kinderen <20 kg: 1 ampul (40 mg Fab-fragmenten). Eenmalige toediening is gewoonlijk voldoende.

Aanbevolen dosering DigiFab® bij **chronische** intoxicatie:

Startdosering: 1 ampul (40 mg Fab-fragmenten), zo nodig herhalen. Bij chronische intoxicatie is het verwachte effect minder evident, mogelijk door co-morbiditeit van de patiënt. Een matige verbetering van hartfrequentie en kaliumconcentratie wordt gezien.

Aanbevolen dosering in (opmaat naar) een **reanimatiesetting**, ongeacht type intoxicatie:

Startdosering 10 ampullen (400 mg Fab-fragmenten)

TOXICOLOGIE.ORG

Toediening Fab-fragmenten:

- Toediening via intraveneuze infusie met een inloopsnelheid van 30 minuten (tenzij de omstandigheden een snellere toediening noodzakelijk maken).
- Los het poeder in de flacon voorzichtig op met 20 mL NaCl 0,9% (voorkom schuimvorming), voeg de flacon(s) toe aan een NaCl 0,9% infuuszak van 100 ml.

Monitoring na toediening:

- Blijf de kaliumspiegel monitoren na toediening omdat hypokaliëmie kan optreden.
- De totale serumconcentratie digoxine kan 20x zo hoog worden als de concentraties voorafgaand aan de toediening, aangezien digoxine vrijkomt uit de weefsels en als digoxine-Fab complex aanwezig is in het serum. De vrije (=ongebonden) digoxine concentratie daalt binnen enkele minuten na toediening tot niet meer detecteerbaar
- De vrije concentratie kan als gevolg van redistributie uit de weefsels weer stijgen. In patiënten met een normale nierfunctie treedt redistributie op na gemiddeld 10 uur (3-24 uur) na toediening van Fab-fragmenten. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen treedt dit effect later op, namelijk na 24-96 uur, tot 130 uur bij anurie. Door het monitoren van de vrije digoxine concentratie gedurende de periode passend bij de nierfunctie uur kan een herintoxicatie worden gesignaleerd (zie spiegelbepaling). Afhankelijk van de spiegel en het klinisch beeld kan een herhaalde toediening van Fab-fragmenten geïndiceerd zijn.

4. *Eliminatie:*

Farmacologisch inactieve digoxine-Fab-complexen worden renaal geklaard met een halfwaardetijd van $t_{1/2} = 16-20$ uur. De halfwaardetijd is verlengd bij patiënten met nierfunctiestoornissen en kan oplopen tot 100 uur. Het is niet nodig de eliminatie te versnellen d.m.v. plasmaferese, hemodialyse of hemoperfusie gezien de stabiliteit van het digoxine-digoxine-Fab complex. Daarnaast is de molecuulmassa van de Fab-fragmenten te groot om middels hemodialyse te worden geëlimineerd.

5. *Distributie DigiFab®*

Digifab® is verkrijgbaar via het NVIC (088-755 8000) na contact tussen de behandelaar en het NVIC. Het moet in de koelkast bewaard worden en aangeraden wordt de distributie via de ziekenhuisapotheker te laten verlopen om de cold-chain te garanderen.

Symptoombestrijding

- Observeren en vitale functies bewaken.
- Hyperkaliëmie: Bij voorkeur behandelen met digoxine antilichamen (Fab-fragmenten). Indien niet direct beschikbaar, zie voor de behandeling het acute boekje. Kalium niet lager dan 4,5 mmol/L laten worden, controleer kalium elk uur. Met moet rekening houden met het "kalium shift mechanisme"! Wanneer de remming van het membraangebonden Na^+/K^+ -ATPase afneemt, zal de intracellulaire kaliumconcentratie weer toenemen met als gevolg een te sterke daling van de extracellulaire kaliumconcentratie.
- Toediening van calcium werd altijd gecontra-indiceerd geacht omdat er al sprake is van intracellulaire hypercalciëmie wat mogelijk de cardiale effecten van digoxine vergroot.¹⁹⁻²² In twee recentere onderzoeken traden er echter geen dysrhythmieën op na toediening en werd er geen verhoogde mortaliteit gevonden.^{19,20} Als er sprake is van een levensbedreigende hyperkaliëmie met ernstige ECG-afwijkingen (zie acute boekje) kan calcium voorzichtig worden toegepast, waarbij geadviseerd wordt om 10 ml calciumgluconaat 10% in 20-30 minuten toe te dienen.²¹
- Hartritmestoornissen: Bij voorkeur te behandelen met digoxine antilichamen (Fab-fragmenten). Eventueel magnesium toedienen indien er geen bradycardie of AV-blok is (contra-indicatie). Anti-arritmica (bv. lidocaïne en fenytoïne) bij voorkeur niet toepassen, de werkzaamheid is beperkt en risico

TOXICOLOGIE.ORG

op bijwerkingen groot. Het plaatsen van een tijdelijke externe pacemaker kan overwogen worden bij ernstige hartritmestoornissen en/of een hartblok (bijvoorbeeld in afwachting van digoxine antilichamen), dit is echter niet altijd succesvol.

- Bradycardie: niet behandelen indien asymptomatisch. Atropine intraveneus wordt soms gebruikt bij sinusbradycardie en bij tweede en derde graad A-V block. Later optredende bradyaritmieën reageren vaak minimaal op atropine.

Auteurs

Herziening 2024: L. Mitrov-Winkelmolen, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io.

Literatuur

1. Meulenbelt J, de Vries I, Joore H, Behandeling van acute vergiftigingen . 1e druk. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1996.
2. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Digitalis. In: Medical Toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning. New York, N.Y., USA; Elseviers Science Publishing Co., Inc. 1988:200-207.
3. Informatorium Medicamentorum. Deel I,II. 2000. S'-Gravenhage; Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie. 2000: 376-8.
4. Jonker DM, Meesters EW, Koks CHW, Beijnen JH. Intoxicatie met digoxine. Pharmaceutisch Weekblad 2002;137:724-725.
5. Henderson RP, Solomon CP. Use of cholestyramine in the treatment of digoxin intoxication. Archives of Internal Medicine. 1988; 148:745-746.
6. Park GD, Spector R, Goldberg MJ, Feldman RD. Digoxin toxicity in patients with high serum digoxin concentrations. American Journal of Medical Sciences. 1987; 246(6):423-428.
7. Savin H, Marcus L, Margel S, Ofarim M, Ravid M. Treatment of digoxin toxicity with haemoperfusion. American Heart Journal. 1987;113:1078-1084.
8. Erdmann E, Mair W, Knedel M, Schaumann W. Digitalis intoxication and treatment with digoxin antibody fragments in renal failure. Klin. Wochenschrift 1989; 67:16-17.
9. Fazio A. Fab fragments in the treatment of digoxin overdose: pediatric considerations. Southern Medical Journal 1987; 80 (12): 1553-1556.
10. Woolf A. Digitalis intoxication. Therapy with digoxin-specific antibody fragments. Clin Immunother 1995;4 (4):312-30.
11. Wells T., et al. Age-related differences in digoxin toxicity and its treatment. Drug Safety 1992;7(2):135-51.
12. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Editors: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. Philadelphia, PA., USA; WB Saunders Company. 1998;3e ed.:1001-20.
13. Crossey Mj, Dasgupta A. Effects of digoxinlike immunoreactive substances and digoxin FAB antibodies on the new digoxin microparticle enzyme immunoassay. Ther Drug Monit 1997;19(2) 185-190.
14. Mowry JB, Burdman EA, Anseeuw K, Ayoub P, Ghannoum M, Hoffman RS, Lavergne V, Nolin TD, Gosselin S, EXTRIP workgroup. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clinical Toxicology. 2016 Feb 7;54(2):103-14.
15. Andrews LM, Puiman PJ, van der Sijs H, van Beynum IM. A baby with digoxin toxicity. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2015;159:A8706
16. Chan BS, Isbister GK, O'Leary M, Chiew A, Buckley NA. Efficacy and effectiveness of anti-digoxin antibodies in chronic digoxin poisonings from the DORA study (ATOM-1). Clinical toxicology. 2016 Jul 2;54(6):488-94.

17. Arbabian H, Lee HM, Graudins A. Elderly patients with suspected chronic digoxin toxicity: A comparison of clinical characteristics of patients receiving and not receiving digoxin-Fab. *Emergency Medicine Australasia*. 2018 Apr;30(2):242-8.
18. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Australian prescriber*. 2016;39(1):18.
19. Levine M, Nikkanen H, Pallin DJ. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med*. 2011;40(1):41-46. doi:10.1016/j.jemermed.2008.09.027
20. Hack JB, Woody JH, Lewis DE, Brewer K, Meggs WJ. The effect of calcium chloride in treating hyperkalemia due to acute digoxin toxicity in a porcine model. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2004 Jan 1;42(4):337-42.
21. Erickson CP, Olson KR. Case files of the medical toxicology fellowship of the California poison control system—San Francisco: Calcium plus digoxin—More taboo than toxic?. *Journal of Medical Toxicology*. 2008 Mar 1;4(1):33-9.
22. Poisindex® System. Micromedex. Truven Health Analytics Inc. Geraadpleegd 14 augustus 2020.
23. Dijkman MA, Gresnigt FMJ, de Lange DW. Digoxin-specific antibodies: a novel dosing strategy. *Neth Heart J*. 2023 Oct 20. doi: 10.1007/s12471-023-01814-y. Epub ahead of print. PMID: 37861975.
24. Ujhelyi MR, Robert S. Pharmacokinetic aspects of digoxin-specific Fab therapy in the management of digitalis toxicity. *Clin Pharmacokinet*. 1995 Jun;28(6):483-93. doi: 10.2165/00003088-199528060-00006. PMID: 7656506.
25. Potherics UK, SMPC DigiFab®, December 2017. [Microsoft Word - DigiFab UK SPC Dec 2017 Clean](#)
26. Chan BS, Isbister GK, Chiew A, Isoardi K, Buckley NA. Clinical experience with titrating doses of digoxin antibodies in acute digoxin poisoning. (ATOM-6). *Clin Toxicol (Phila)*. 2022 Apr;60(4):433-439. doi: 10.1080/15563650.2021.1968422. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34424803.
27. Chan BS, Isbister GK, O'Leary M, Chiew A, Buckley NA. Efficacy and effectiveness of anti-digoxin antibodies in chronic digoxin poisonings from the DORA study (ATOM-1). *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Jul;54(6):488-94. doi: 10.1080/15563650.2016.1175620. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27118413.
28. Chan BS, Isbister GK, Page CB, Isoardi KZ, Chiew AL, Kirby KA, Buckley NA. Clinical outcomes from early use of digoxin-specific antibodies versus observation in chronic digoxin poisoning (ATOM-4). *Clin Toxicol (Phila)*. 2019 Jul;57(7):638-643. doi: 10.1080/15563650.2018.1546010. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30585517.

Bijlagen

Geen.

Revisie

Maart 2009: paragraaf therapie vervangen

Juni 2012: Distributie DigiFab® vervangen

November 2012: toevoeging distributie Digifab (onder 5)

Maart 2013: kinetiek: plasma concentraties gewijzigd

November 2019: distributie DigiFab aangepast

Februari 2021: paragraaf klinisch beeld en behandeling vervangen

Januari 2024: Actualisering dosering DigiFab®