

# Digoxine en leeftijd

H. J. W. POST\*

Het is nog steeds verbazingwekkend te ontdekken hoeveel verschillende medicamenten vaak tegelijkertijd aan één mens worden voorgeschreven. In het gunstigste geval weten huisarts en specialist(en) van elkaar wat men heeft gegeven en neemt de patiënt niet altijd alles volgens voorschrift in. Vooral bij de oudere patiënt met een multipole pathologie en vier tot zes diagnoses blijkt de verleiding groot voor iedere klacht of symptoom iets voor te schrijven; daarbij wordt nog wel eens voorbijgegaan aan mogelijke interacties of ongewenste, soms levensbedreigende bijwerkingen. De uitspraak „de meest gunstige eigenschap van vele geneesmiddelen is vaak het ontbreken van enig therapeutisch effect” is hierbij maar een schrale troost.

In ons verpleeghuis onderzochten wij de relatie tussen de bevinding bradycardie en nogal eens voorkomende, vaak niet direct te verklaren klachten over misselijkheid en braken enerzijds en anderzijds digoxinegebruik op latere leeftijd. De aanleiding om het digoxinegebruik mét de eventuele bijverschijnselen in ons verpleeghuis te inventariseren, was het terloopse advies van de consulterend internist, bij een patiënt met het vermelde klachtenpatroon een digoxinebloedspiegel te laten bepalen. Deze bleek toen nogal verhoogd, terwijl later, na het stoppen van de digoxine, de klachten totaal verdwenen en de patiënt duidelijk opfleurde.

Van de 55 mannen in ons verpleeghuis – leeftijd 55-94 jaar – gebruikten 22 (40 procent) digoxine; van de 91 vrouwen in de leeftijd van 66-101 jaar waren dat er 38 (42 procent). Van deze 60 digoxinegebruikers kreeg 62 procent in ieder geval dagelijks  $\frac{1}{4}$  mg digoxine zonder stopdagen.

Bij een eerste oriëntatie in de literatuur bleek, dat in 1974 door 180.000 Nederlanders ongeveer 80 miljoen tabletten van  $\frac{1}{4}$  mg digoxine gebruikt zouden zijn, terwijl van deze groep 70 à 75 procent 65 jaar of ouder was.

In het volgende wordt een overzicht gegeven van de gegevens in de literatuur en de resultaten van de inventarisatie in het verpleeghuis „de Cromhoff”.

## Werking

De laatste jaren is door intensief onderzoek de werking van digitalis op hart en circulatie bekend geworden. Het blijkt dat digitalis op twee manieren invloed op het hart uitoefent:

- het verbetert de mechanische pompfunctie door een versterking van de contractie van de hartspier;
- het beïnvloedt daarnaast het elektrische gedrag van de hartspier óf direct, óf indirect via het autonome zenuwstelsel door wijziging van het actieve ionentransport door de celmembranen tijdens de repolarisatie, ten gevolge waarvan veranderingen optreden in de prikkelbaarheid, automatische activiteit, geleidingssnelheid en refractaire periode.

Bij onderzoekingen is vastgesteld dat twee uur na toediening van digitalis een vermindering van de druk in het rechter atrium en de druk in het longcapillaire bed wordt gevonden (*Bachour* en *Hochrein*). Gelijktijdig treedt een daling van de hartfrequentie op en blijkt een toename van het slagvolume te ontstaan.

## Opname en uitscheiding

De hoogste digoxinewaarden in het plasma worden 30-60 minuten na oraal gebruik van digoxine in nuchtere toestand bereikt. Als digoxine tegelijk met voedsel wordt ingenomen, wordt de hoogste waarde na twee uur bereikt. Zes tot acht uur na orale toediening vallen de topwaarden terug. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het afnemen van bloed voor de bepaling van de digoxinespiegel.

Digoxine wordt matig (60-80 procent) door het maagdarmkanaal geresorbeerd, afhankelijk van de motiliteit van het maagdarmkanaal. De halfwaardetijd van digoxine wordt in de literatuur verschillend opgegeven, maar bedraagt volgens de meeste informatie 36 uur. Digoxine wordt weinig aan plasma-eiwitten gebonden en wordt onveranderd in de urine door de nieren uitgescheiden. De uitscheiding lijkt parallel te lopen met de creatinine-klaring, die bij oudere mensen afneemt. Volgens *Ewy* en *anderen* is de halveringstijd voor digoxine bij ouderen dan ook langer dan bij jongeren, namelijk 73 uur.

## Indicaties

De indicaties voor het gebruik van digitalispreparaten, zoals digoxine, zijn:

- decompensatio cordis: de verbeterde contractie van de hartspier geeft een krachtiger effect;
- boezemfibrilleren met snelle kamertactie: het kamerritme wordt langzamer.

Over het gebruik van digitalispreparaten bij het acute hartinfarct bestaan tegenstrijdige meningen. Naast verbetering van de contractiliteit en het positief inotrope effect kan digoxine extrasystolen en daardoor ritmestoornissen veroorzaken. Bij een duidelijke decompensatie dient het echter toch gegeven te worden en dan eventueel in combinatie met ritmestoornissen onderdrukkende medicamenten. Sommige onderzoekers, onder wie *Rivier*, pleiten voor preventieve digitalisatie, die vooral bij oudere mensen van nut zou kunnen zijn; bij een minder

\* Medisch directeur Algemeen Verpleeghuis „de Cromhoff”, Enschede.

goed functionerend hart – zonder duidelijke decompensatie – zou digitalisatie decompensatie kunnen voorkomen. *Lenègre* wijst er daarentegen op dat digitalis alleen bij een gedecompenseerd hart effect heeft. Door hem wordt de preventieve digitalisatie afgewezen, ook op grond van het feit dat preventieve toediening veelal zal geschieden bij mensen met dyspnoe d'effort en snelle vermoeidheid; in die gevallen zou een grondig onderzoek hoogstwaarschijnlijk toch een decompensatie aan het licht hebben gebracht. Bij onze patiënten bleken in het medisch dossier de volgende indicaties voor digoxinegebruik aangegeven (tabel 1).

Tabel 1. Indicaties voor digoxinegebruik.

Indicaties	aantal procenten	
1. ritmestoornissen	16	27
2. decompensatio cordis	31	52
3. combinatie 1 en 2	5	8
4. cor pulmonale	3	5
5. onbekend/niet te achterhalen	5	8

### Intoxicatieverschijnselen

*Lely* geeft een volledig overzicht van de intoxicatieverschijnselen bij het gebruik van de digitalis en digitalispreparaten. In het navolgende zullen wij enkele verschijnselen, die in de dagelijkse praktijk van belang zijn en ons op het spoor van een digitalisoverdosering of -intoxicatie kunnen brengen, de revue laten passeren.

Misselijkheid en slechte eetlust blijken vaak de eerste verschijnselen waarover door de meerderheid der patiënten wordt geklaagd. Ernstige moeheid, vaak omschreven als dodelijke vermoeidheid, komt bij zeer veel patiënten voor, evenals klachten over verminderde spierkracht waardoor moeilijkheden kunnen ontstaan bij het lopen en het opheffen van de armen (vermindering A.D.L.-functies). Veel patiënten hebben visus-klachten, zoals wazig zien, slecht kunnen lezen of kleuren zien. Ook psychische klachten blijken voor te komen: niet alleen desoriëntaties en psychosen, maar ook nervositeit, onrust, gejaagdheid, prikkelbaarheid, sufheid, lusteloosheid, depressieve stemmingen, geheugenverlies, hallucinaties en agressiviteit.

Reeds Paul *Duroziez* (1826-1897) wees in 1874 op het bestaan van een „*délique digitalique*”.

Typisch voor het electrocardiogram zijn een verlaging van het ST-segment en een difasische T-top. Overigens

kunnen als cardiale verschijnselen zowel versterkte prikkeling (extrasy-stolieën en tachycardieën) als vertraagde prikkelgeleiding (blocks) als mogelijke verschijnselen bij overdosering van digitalispreparaten worden gevonden.

Betreffende het voorkomen van vergiftigingsverschijnselen bij gebruik van digitalispreparaten treffen wij in de literatuur uiteenlopende, maar niet te verwaarlozen percentages aan: *Shelmö* en *anderen* vonden bij 14 procent van duizend opgenomen patiënten die digitalis gebruikten, vergiftigingsverschijnselen. In de studies van *Shapiro*, *Hurwitz* en *Wade* werden bij 18,3 respectievelijk 19,8 procent van de opgenomen patiënten die digitalispreparaten gebruikten, intoxicatieverschijnselen vastgesteld. Aangegeven wordt dat ongeveer 50 procent van de patiënten met een digitalisintoxicatie overlijdt, vaak door ritmestoornissen. Dit is zeker bij ouderen een naar alle waarschijnlijkheid vrij veel voorkomende doodsoorzaak.

Dat het aantal gevallen van digitalisintoxicatie bij ouderen groter is dan bij jongeren, is duidelijk wanneer wij de grote rol van de nierfunctie, die bij het stijgen van de leeftijd afneemt, in aanmerking nemen. Voegen wij daarbij de toename van het aantal patiënten met hartaandoeningen en het veelvuldig gebruik van kalium-uitdrijvende diuretica, dan is duidelijk dat wij erg attent moeten zijn op het voorkomen van intoxicatieverschijnselen.

Bij de inventarisatie onder de in het verpleeghuis „de Cromhoff” opgenomen patiënten deden de volgende verschijnselen ons denken aan een mogelijke overdosering van digoxine (tabel 2).

Tabel 2. Aan digoxineoverdosering toegeschreven verschijnselen.

Intoxicatieverschijnselen	aantal procenten	
Bradycardie	7	12
Misselijkheid en/of braken	4	7
Buikklachten en anorexie	3	5
Ritmestoornissen	2	3
Totaal	16	27

### Gevaren

Bij alle digitalispreparaten is het verschil tussen therapeutische en toxische dosis gering. Gezien de toenemende veroudering van onze bevolking moet het grote gebruik van digoxine tot nadenken stemmen en ons extra op onze hoede doen zijn voor overdosering van dit preparaat. Ook moet bij het voor-

schrijven de nodige aandacht worden besteed aan het feit dat digoxine onveranderd door de nieren wordt uitgescheiden en dat op oudere leeftijd de nierfunctie – samenhangend met arteriosclerose, hypertensie, diabetes mellitus of pyelonephritis – vaak slechter wordt. Men dient te overwegen of men met het voorschrijven van digoxine bij bejaarde patiënten niet meer kwaad doet dan goed. Op grond van de bevinding van *Dall* dat van 148 patiënten met digitalisintoxicatie 70 procent ouder was dan 60 jaar, kan men de nadelen van digoxinegebruik als evident beschouwen. Soms berust zelfs een zogenaamde resistente decompensatio cordis op digitalisintoxicatie (*Von Capeller* en *anderen*). *Kastor* schreef: „Most episodes of digitalis intoxication are incorrectly treated because they are not properly recognized, and more of the drug is administered.”

Het is bekend dat de combinatie digitalis-diuretica levensgevaarlijk kan zijn en dit geldt vooral voor oudere mensen bij wie nogal eens hypokaliëmie wordt gevonden. Deze kan het gevolg zijn van een geringe opname van kalium uit het voedsel, hetgeen mede zou kunnen bijdragen tot de grotere gevoeligheid van oudere mensen voor digitalis. Daarbij is duidelijk geworden dat hoe slechter de toestand van het myocard is, des te groter de kans op het optreden van intoxicatieverschijnselen bij gebruik van digitalispreparaten.

Naast wisselende nierfuncties en een relatie tussen de benodigde hoeveelheid digitalis en het lichaamsgewicht blijken ook allerlei ziekten en aandoeningen kans te geven op veranderde toleranties bij digoxinegebruik. Eveneens dient rekening te worden gehouden met digitalisresistentie, hetgeen te verwachten valt bij onder andere anemie, hyperthyreoïdie, sepsis lenta, reumatische carditis en hypocalciëmie. *Tabel 3* geeft een overzicht van de dagelijkse dosering digitalispreparaat, die aan de patiënten van „de Cromhoff” werd verstrekt.

Tabel 3. Dagelijks verstrekte doseringen digitalispreparaat.

Dosering in tabletten	aantal procenten	
1 x 1	35	58
1 x 1/2	10	17
1 x 1 (met stopdagen)	10	17
3 x 1/2	2	3
2 x 1, 1 x 1/2	2	3
1 x 1/2 (gedurende 5 dagen per week)	1	2

Tabel 4. In combinatie met digitalispreparaten verstrekte diuretica.

Diuretica	aantal	procenten
Dyta urese	14	23
Lasix	7	12
Esidrex	1	2
Hygroton	1	2
Lasix + Dyta urese	6	10
Dytac	1	2
Lasix + Aldactone	2	3

Tabel 4 geeft een overzicht van de verstreking van digoxinepreparaat in combinatie met diuretica.

### Consequenties

Waar een zelfde hoeveelheid digoxine bij bejaarden als gevolg van de verminderde digoxineklaring een hogere bloedspiegel veroorzaakt, kan men overwegen aan oudere mensen slechts om de dag een half tot een heel tablet digoxine voor te schrijven. In het algemeen is eenmaal daags 1 tablet digoxine van 1/4 mg voor oudere mensen een te hoge dosering. Of men bij bejaarden de stelregel „een keer digitalis, levenslang digitalis” moet volgen is aan gerechte twijfel onderhevig. Vaak zal men zien dat bejaarde patiënten na het staken van digoxine in een goede toestand blijven. *Dall* toonde aan dat bij 70 procent van 80 met digoxine behandelde patiënten het gebruik van dit medicament kon worden gestaakt, zonder dat ook maar enige verergering van decompensatio cordis optrad. Daarbij zij men erop bedacht dat lang niet elk oedeem bij bejaarden op decompensatio cordis berust, maar dat vaak ook statische factoren een rol spelen.

Voordat men digoxine voorschrijft, zal men een bepaling van de creatinineklaring en van de elektrolyten in het bloed moeten laten doen en tijdens de behandeling zal men regelmatig de digoxinewaarden van het plasma moeten laten bepalen.

### Diagnostiek

Het is duidelijk dat in de eerste plaats gebruik moet worden gemaakt van het klinische beeld en de optredende verschijnselen van digitalisoverdosering. Bij vermoeden hiervan zal vervolgens ter vervestiging gebruik kunnen worden gemaakt van verdere onderzoeksmethoden waarbij de plasma-digoxinespiegel erg belangrijk is. Men neemt een relatie aan tussen de hoogte van deze spiegel en het optreden van intoxicatieverschijnselen door digitalispreparaten. *Burger* en *Merkus* wijzen erop

Tabel 5. Digoxinebloedspiegels bij zeven patiënten met aan digoxine-intoxicatie toegeschreven ziekteverschijnselen, dagelijkse dosering digoxine, gebruik van diuretica en uitkomsten van creatinine-, ureum- en kalium-bloedspiegels.

Digoxinebloedspiegel ng/ml	Ziekteverschijnselen	Dagelijkse digoxine-dosis	Diuretica	Bloedspiegels creatinine ureum/kalium
4,5	misselijk, braken, pols 56	1 x 1	Dyta urese	creatinine 159
3,7	hartblock	3 x 1/2	–	kalium 3,5
3,2	misselijk braken	1 x 1	Dyta urese	normaal
2,9	algemene malaise	1 x 1	–	normaal
2,3	anorexie misselijk	1 x 1	–	normaal
2,3	geen; controle	1 x 1	Lasix + Dytac	normaal
2,3	moe, slechte eetlust	1 x 1	–	normaal

dat een verhoogd digoxinegehalte van het plasma op zichzelf nog geen bewijs is voor digitalisintoxicatie. Dit te hoge gehalte moet gecombineerd met vergiftigingsverschijnselen of met afwijkingen op het electrocardiogram voorkomen. Een probleem is dat het electrocardiogram op latere leeftijd vaak moeilijk is te interpreteren, zodat de uitkomst van het digoxinegehalte van het plasma aan betekenis wint.

Wat de waarden van de digoxinebloedspiegels betreft, beschouwt men in de literatuur in het algemeen de waarden tussen 0,8 en 2,0 ng/ml als therapeutisch; als toxische waarden beschouwt men 3,0 ng/ml en hoger (*Caruthers*). Overigens kunnen de in deze beschouwing genoemde verschijnselen reeds voorkomen in de marge tussen ongeveer 2,0 en 3,0 ng/ml en in sommige gevallen zelfs daaronder.

In „de Cromhoff” werd bij 19 patiënten die digoxine gebruikten – onder wie de eerder genoemde 16 patiënten met verdachte klachten – een digoxinebloedspiegel bepaald. In 7 gevallen (12 procent) was deze hoger dan 2 ng/ml. In tabel 5 vindt men de gevonden digoxinebloedspiegelwaarden in combinatie met de klachten, het digoxinegebruik, de gebruikte diuretica en het kalium-, ureum- en creatininegehalte in het serum.

### Beschouwing

Wanneer we het voorgaande overwegen, zijn vooral de volgende punten van belang:

– bij oudere patiënten die over algehele malaise, misselijkheid en braken kla-

gen, moeten wij, wanneer zij digitalispreparaten gebruiken, altijd denken aan een digitalisoverdosering en een digoxinebloedspiegel laten bepalen;

– bij oudere patiënten, die reeds lange tijd digitalispreparaten gebruiken in een dosering van eenmaal 1 tablet zonder stopdagen, is het, ook wanneer zij geen klachten hebben, zinvol eens een controle van de digoxinebloedspiegel te verrichten;

– het verdient aanbeveling het digoxinegebruik van oudere patiënten aan de hand van duidelijke indicaties te herzien;

– vóór het instellen van de dosering dient gelet te worden op de nierfunctie en de kaliumwaarde in het serum;

– gegeven de veelal verminderde nierfunctie bij oudere mensen lijkt 1/2 tot 1 tablet digoxine om de dag in de meeste gevallen voldoende en is eenmaal daags 1 tablet vrijwel altijd te veel;

– psychische verschijnselen, zoals onrust, verwardheid, hallucinaties, depressie en agressiviteit dienen bij digoxinegebruikers reden te zijn de digoxinebloedspiegel te bepalen.

*Samenvatting. Onder de vele geneesmiddelen die vaak aan een oudere patiënt worden toegediend, neemt digoxine een belangrijke plaats in. Aan de hand van literatuurgegevens en de uitkomsten van een, onder de in zijn verpleeghuis verblijvende patiënten, gehouden inventarisatie breekt de schrijver een lans voor scherpere indicaties bij het voorschrijven van digoxine, een zo laag mogelijke dosering en frequente controle van de digoxine-*

bloedspiegel, in het bijzonder bij klachten over misselijkheid, braken, anorexie of geestelijke dysfuncties.

*Summary. Digoxin and age. Digoxin occupies a prominent position among the many remedies frequently prescribed for older patients. On the basis of data from the literature and personal observations on a nursing-home population, the author urges more sharply defined indications for digoxin medication, the minimum dosage possible and frequent determination of serum digoxin levels, particularly in cases showing nausea, vomiting, anorexia or mental dysfunctions.*

- Bachour, G. und H. Hochrein (1975) Dtsch. med. Wschr. 100, 2417.  
Burger, A. K. C. en F. W. H. M. Merkus (1976) Ned. T. Geront. 7, 127.  
Capeller, D. von, G. D. Copeland and T. N. Stern (1959) Ann. intern. Med. 50, 869.  
Dall, J. L. C. (1965) Lancet I, 194.  
Duroziez, P. (1874) Gaz. hebdom. Sci. méd. Bordeaux 11, 780.  
Ewy, G. A., G. G. Kapiada, L. Yao, M. Lullin and F. I. Marcus (1969) Circulation 44, 810.  
Hurwitz, N. and O. L. Wade (1969) Brit. med. J. I, 531.  
Kastor, J. (1973) Amer. Heart Ass. 40, 113.  
Lely, A. H. Digitalis-intoxicatie. Staf-leu, Leiden, 1972.  
Lenègre, J. (1970) Schweiz. med. Wschr. 100, 2138.  
Rivier, J. L. (1970) Schweiz. med. Wschr. 100, 2134.  
Shapiro, S., D. Slone, G. P. Lewis and H. Jick (1969) J. chron. Dis. 22, 361.

## Commentaren bij

### Digoxine en leeftijd

Twee commentaren bij het voorafgaande artikel van Post, Digoxine en leeftijd. Op verzoek van de redactiecommissie schreef N. F. Muller, ziekenhuisapotheker, een korte bijdrage waarin hij in het bijzonder ingaat op de verschillende moeilijkheden die zich in de praktijk voordoen bij het hanteren van digoxinebloedspiegels als parameter van digoxine-intoxicatieverschijnselen. H. A. Nolet plaatst de bevindingen van Post in een ruimer en meer algemeen kader.

Terecht stelt *Post* in zijn artikel over digoxine en leeftijd dat wij vooral bij de oudere patiënt attent moeten zijn op het vóórkomen van intoxicatieverschijnselen bij digoxinegebruik. Een hulpmiddel hierbij kan het meten van digoxinespiegels zijn, waarbij bepaalde normwaarden worden gehanteerd. Bij het gebruiken van digoxinebloedspiegels als parameter van digoxine-intoxicatie doen zich in de praktijk echter verschillende moeilijkheden voor. Het is zelden mogelijk om binnen een

N. F. MULLER

paar dagen over de uitslag te beschikken, zodat in acute gevallen de dosering hierop niet kan worden bijgesteld. De bepaling heeft mogelijk wel zin als „screening” bij chronische therapie; men moet zich dan echter realiseren welke bezwaren kleven aan alle klinisch-chemische en -farmaceutische bepalingen, zoals de interpretatie en de betrouwbaarheid van de uitslag. Verder kost een digoxinebepaling f 30,- tot f 75,-, een uit het oogpunt van kostenbeheersing in de gezondheidszorg niet verwaarloosbaar bedrag.

Over de interpretatie van digoxinespiegels is veel geschreven. Het grootste probleem bij de beoordeling van een incidenteel bepaalde spiegel is de overlapping van de als toxisch en therapeutisch aangenomen waarden, waardoor men in feite met een spiegel tussen bijvoorbeeld 1 en 3 ng/ml alle

kanten uit kan; een veel te grove maat. De betrouwbaarheid van laboratoriumuitslagen staat de laatste tijd sterk in de belangstelling. Uit een recent onderzoek van *McCormick* en *anderen* blijkt, dat laboratoria redelijk goed de juiste uitslag benaderen wanneer de monsters digoxine worden aangeboden als test; worden echter dezelfde monsters als patiëntmateriaal aangeboden, dan blijkt de standaarddeviatie van het gemiddelde van alle gemeten waarden bij één laboratorium zelfs tot 80 procent van dat gemiddelde te kunnen oplopen. Dat betekent in dit geval dat bij een feitelijke spiegel van bijvoorbeeld 0,6 ng/ml 66 procent van de gemeten waarden zouden vallen tussen 0,2 en 1,5 ng/ml en de overige 34 procent zelfs daarbuiten! Voorwaar een droevig resultaat.

Het is om deze redenen dan ook zeer de vraag of men niet even goed op andere parameters kan afgaan, zoals psychische en lichamelijke bevindingen, zoals *Post* beschrijft. Dit laatste is van groot belang omdat digoxine met zijn smalle therapeutische breedte voor circa 80 procent onveranderd door de nier wordt geklaard. Dit betekent dat de digoxinedosering aangepast moet worden als de nierfunctie verandert en wel op geleide van de creatinineklaring, die een goede maat blijkt te zijn voor de digoxine-uitscheiding door de nier.

Nu is een creatinineklaring een moeilijk te bepalen grootheid. Voor het gemak maakt men daarom vaak gebruik van het serumcreatininegehalte. De hierbij gehanteerde normaalwaarden zijn echter zeer misleidend, vooral bij