

Digoxine in een huisartspraktijk

W. A. MEYBOOM

In een huisartspraktijk werd door middel van de serumspiegel de instelling van patiënten op het geneesmiddel digoxine onderzocht. Hierbij bleken minder te hoge en te lage waarden te worden gevonden dan op grond van de literatuur kon worden verwacht. Dit kan vermoedelijk worden toegeschreven aan een redelijke therapietrouw. De symptomen van digitalisintoxicatie zijn specifiek; zij kunnen gemakkelijk voor tekenen van reeds bestaande pathologie worden gehouden. Onderbehandeling is nog moeilijker te constateren op uitsluitend klinische verschijnselen. Daarom kan de bepaling van de serumspiegel van digoxine soms van waarde zijn. Bij het doseren van digoxine dient rekening te worden gehouden met nierfunctie, therapietrouw, gewicht en mogelijk met de lichamelijke inspanning die door de patiënt wordt verricht. Ook bestaat de mogelijkheid dat (bed)rust kan leiden tot intoxicatie bij patiënten die tevoren goed op digoxine waren ingesteld.

Inleiding

Jaarlijks gebruiken ongeveer 200.000 Nederlanders een digitalispreparaat, in veruit de meeste gevallen digoxine.¹ Naar schatting wordt driekwart hiervan door de huisarts voorgeschreven.²

In een aantal onderzoeken, de meeste gebaseerd op bepalingen van de serumspiegel, wordt melding gemaakt van het relatief vaak voorkomen van zowel intoxicatie als onderbehandeling met digoxine (tabel 1). De sterfte bij digitalisintoxicatie zou aanzienlijk zijn.⁹⁻¹² Vooral bij ouderen is digitalisintoxicatie mogelijk een veel voorkomende doodsoorzaak.

Intussen bestaat nog steeds discussie over de zin van chronische behandeling met digoxine bij decompensatio cordis zonder boezemfibrilleren.¹ De vraag is dan ook gerechtvaardigd of het voorschrijven van digoxine verantwoord zou kunnen worden gestaakt bij patiënten met een zeer lage digoxinespiegel maar

zonder symptomen die behandeling met digoxine vereisen.

Een probleem is dat er onduidelijkheid bestaat over de grenzen van het therapeutische gebied van de digoxinespiegel; de waarde van de digoxinespiegel voor het vaststellen van over- en onderbehandeling wordt dan ook nogal in twijfel getrokken. Bovendien is de relatie van de digoxinespiegel met verschillende klinische verschijnselen evenmin altijd duidelijk.^{13 14} En tenslotte kan een minder goede instelling mede veroorzaakt worden door non-compliance, afwijkingen in de nierfunctie en gebruik van laxantia, diuretica en/of antacida.¹⁵

Tegen deze achtergrond heb ik in mijn apotheekhoudende plattelandspraktijk een onderzoek uitgevoerd met de volgende vraagstellingen:

1. In hoeverre komen in mijn praktijk over- en onderbehandeling met digoxine voor?
2. Is er een verband tussen de serumspiegelwaarden en de klinische verschijnselen van decompensatio cordis c.q. digoxine-intoxicatie?
3. In hoeverre worden de gevonden digoxinespiegels verklaard door therapietrouw en andere factoren die de hoogte van de serumspiegel van digoxine kunnen beïnvloeden?

Methoden

Op 1 april 1979 werden alle digoxinegebruikende patiënten via de apotheekadministratie geïdentificeerd. Tijdens de gebruikelijke controlebezoeken werd bij hen een bloedmonster afgenomen, ten minste 8 uur na het innemen van de laatste dosering digoxine.¹⁵ Patiënten die niet voor controle kwamen, werden thuis opgezocht. Een tweede monster werd één week à drie maanden later afgenomen. Indien het verschil tussen de twee bepalingen groter was dan 20 procent, werd een derde bepaling verricht. Voor het onderzoek is gebruik gemaakt van het gemiddelde van deze twee c.q. drie bepalingen.

In de literatuur worden uiteenlopen-

de grenswaarden voor het therapeutisch gebied van digoxine genoemd.^{3-8 15 19-22} In dit onderzoek is gekozen voor 0,8-2,4 ng/ml.

In het eerste bloedmonster werd tevens het serum kreatininegehalte bepaald. De elektrolyten, met name de kaliumwaarden, zouden onbetrouwbaar worden door het vervoer. Centrifugeren was niet goed mogelijk zonder de haalbaarheid van het geheel in gevaar te brengen. Bepaling van het serumkalium werd daarom node nagelaten.

De bepalingen werden verricht in het klinisch-chemisch laboratorium van het ziekenhuis 'De Weezenlanden' te Zwolle. Digoxine werd bepaald door middel van radio-immun-assay (Digitab, fa NML).¹²

Na het afnemen van het bloedmonster werden enkele gerichte anamnestiche vragen gesteld en werd een kort lichamelijk onderzoek verricht.

Voor het stellen van de diagnose 'intoxicatie' werd gevraagd naar 'vermindering van eetlust', 'misselijkheid' en 'het zien van gekleurde vlekken'; tevens werd nagegaan of de hartfrequentie al dan niet lager was dan 72 per minuut. Het gaat hier om de meest voorkomende, redelijk specifieke verschijnselen tijdens de door Lely beschreven accidentele epidemische digitalisintoxicatie.¹⁰ Bij aanwezigheid van twee of meer positieve gegevens werd de klinische diagnose 'digitalisintoxicatie' gesteld.

Voor het stellen van de diagnose 'decompensatio cordis' werd gevraagd naar 'kortademigheid bij liggen of inspanning', 'dikke enkels' en 'meer dan eenmaal 's nachts plassen'; tevens werd onderzoek verricht naar de hartfrequentie (> 100/minuut?), de ademfrequentie in rust (> 28 per minuut?), enkeloedeem, verhoging van de veneuze druk en leververgroting. Soms bleek het nodig de uitkomsten subjectief te wegen (kortademigheid bij patiënten met CARA en leververgroting bij patiënten met overmatig alcoholgebruik). Het bepalen van de circulatietijd is overwogen, doch werd te invasief geacht voor deze studie. Bij drie of meer positieve antwoorden werd de diagnose 'decompensatio cordis' gesteld.

De mate van compliance werd bepaald door per patiënt het aantal tabletten dat in het afgelopen jaar uit de apotheek was betrokken, te delen door het aantal dat had moeten worden gebruikt: in principe 365 x de dagdosering. Indien een ziekenhuisopname of iets dergelijks had plaatsgevonden, werd dit

W.A. Meyboom, huisarts, Hoofdvaart 9, 7701 JE Dedemsvaart.

feit in de berekening verwerkt. Het resulterende quotiënt dient 1 te benaderen. Een lager cijfer wijst op 'ondergebruik', een hoger cijfer op 'sparen' van tabletten. De resultaten van deze methode van compliantiebepaling blijken goed overeen te komen met de resultaten van patiënteninterviews en van tabletten tellen.¹⁶

Als grenswaarden werden de quotiënten 0,80 en 1,20 genomen.

Tijdens het onderzoek viel op dat er in enkele gevallen een groot verschil bestond tussen de eerste en de tweede bepaling van de digoxineserumspiegel. Zo'n verschil leek samen te hangen met een verandering in de dagelijkse inspanning. Een hogere waarde werd gevonden bij patiënten die geïmmobiliseerd waren, zoals een patiënt die bij de tweede bepaling meer zat, omdat hij werd geplaagd door een artrotische knie. Een lagere waarde werd gevonden bij patiënten die na een periode van gedwongen rust ten tijde van de tweede bepaling weer waren gemobiliseerd.

Achteraf werd daarom aan alle patiënten gevraagd in hoeverre zich tijdens het onderzoek wijzigingen in de hoeveelheid dagelijkse lichaamsbeweging hadden voorgedaan. Daarvoor werd gebruik gemaakt van een vijf-puntsschaal, lopend van 'sterk toegenomen' tot 'sterk verminderd'.

Met behulp van multiple regressie-analyse is nagegaan in hoeverre de gevonden digoxineserumspiegels konden worden verklaard door de verschillende variabelen die in de literatuur worden genoemd, en door eventuele veranderingen in lichaamsbeweging.

Resultaten

Algemeen. Op de peildatum gebruikten volgens het apotheekboek 47 patiënten digoxine. Dit is ongeveer 1,5 procent van de populatie, wat overeenkomt met het landelijke cijfer.² De gemiddelde leeftijd was 73 jaar bij een spreiding van 50 tot 92 jaar.

De oorspronkelijke indicatie was bij 22 patiënten decompensatio cordis, bij 23 boezemfibrilleren en bij 2 frequente extrasystolen. In tweederde van de gevallen was de digoxine voor het eerst door een specialist voorgeschreven. De gemiddelde dosering was 1,2 tablet van een kwart mg per dag met een spreiding van een half tot 3(!) tabletten per dag.

Twee patiënten vielen om diverse redenen af. Daarom zijn sommige metingen beperkt gebleven tot 45 patiënten.

De *figuur* toont de gevonden gemiddelden, de spreiding, alsmede de relevante percentages. De gemiddelde digoxinespiegel was 1,2 ng/ml met een spreiding van 0,1 tot 3,1! De nierfunctie bleek met een range van 73 tot 210 rond

een gemiddelde van 110 mmol/l wat minder gespreid.

De therapietrouw was gemiddeld 0,92 met een spreiding van 0,2 tot 1,16. Vijf patiënten (11 procent) betrokken min-

Tabel 1 – Table 1. Gegevens uit de literatuur over de al dan niet correcte dosering van digoxine – Data from the literature on correct/incorrect digoxin dosage.

Author(s)	Therapeutic range (ng/ml)	Dosage (rounded percentages)		
		'too high'	'correct'	'too low'
Liverpool Group ³ (n=391)	0.6 – 1.6	10	50	41
Holt et al. ⁴ (n=26)	0.6 – 2.4	12	58	31
Burger ⁵ (n=40)	0.8 – 2.4	13	78	10
Post ⁶ (n=60)	0.8 – 2.0	12	88	-
Johnston et al. ⁷ (n=50)	0.8 – 2.0	16	60	24
Mocetti et al. ⁸ (n=962)	1.0 – 2.5	25	54	21

Tabel 2 – Table 2. De gevonden waarden voor digoxine in het serum en het al dan niet bestaan van decompensatie – Serum digoxin concentrations found and presence or absence of decompensation.

'Decompensation'	'Too high' (≥2.4 ng/ml)	'Correct' (0.8-2.4 ng/ml)	'Too low' (≤0.8 ng/ml)	Total
Present	1	7	1	9
Absent	1	32	3	36
Total	2	39	4	45

$\chi^2 = 1.3$, df = 2, p = .52.

Tabel 3 – Table 3. De gevonden waarden voor digoxine in het serum en het al dan niet bestaan van intoxicatieverschijnselen – Serum digoxin concentrations found and presence or absence of signs of intoxication.

'Intoxication'	'Too high' (≥2.4 ng/ml)	'Correct' (0.8-2.4 ng/ml)	'Too low' (≤0.8 ng/ml)	Total
Present	1	4	1	6
Absent	1	35	3	39
Total	2	39	4	45

$\chi^2 = 3.1$, df = 2, p = .21.

Tabel 4 – Table 4. De variabelen die de hoogte van de digoxinespiegel in het serum verklaren naar afnemende verklaringskracht – Variables which explain the height of the serum digoxin level, in order of diminishing credibility.

Independent variable (N=42)	Regression coefficient ^a	R ²	Significant (p < 0.05)
Change in physical activity ^a	1.27	22.2	+
Dose × therapy compliance ^b	.63	32.3	+
Creatinine (mmol/l)	.07	43.7	+
Body weight (kg)	.11	52.3	+
Diuretic (yes/no)	1.12	57.1	-
Laxative (yes/no)	.87	57.2	-
Antacids (yes/no)	.87	57.3	-

R² = cumulative percentage of explained variance.

^a higher/equal/lower, ^b tablets/day × quotient, ^c not standardized.

Synopsis

Meyboom WA. Digoxin in a general practice. Huisarts Wet 1987; 30: 303-7.

Introduction. In a dispensing rural general practice a study was performed with the following problem definition:

1. To what extent does digoxin overmedication and undermedication occur in the practice?
2. Is there a correlation between serum levels and the clinical signs of cardiac decompensation or digoxin intoxication?
3. To what extent are the serum digoxin levels found explained by patient compliance and other factors which may influence the height of the serum digoxin level?

Methods. On 1st April 1979 all patients using digoxin were identified via the dispensary administration. During the usual follow-up visits a blood sample was obtained from these patients at least eight hours after the last digoxin dose. Patients who failed to report for a follow-up were visited at their homes. A second blood sample was obtained one week to three months later. Whenever the difference between the two measurements exceeded 20 percent, a third sample was tested. The mean of these two or three measurements was used in this study. The limits of the therapeutic range of digoxin were set at 0.8 - 2.4 ng/ml.

In the first blood sample the serum creatinine level was measured as well. Serum potassium values were not determined.

After blood sampling a number of specific anamnestic questions were asked and a brief physical examination was made in order to diagnose 'intoxication' or 'cardiac decompensation'. The degree of compliance was determined by dividing the number of tablets the patient had received from the dispensary in the past year, by the number that should have been taken; hospital periods, if any, were taken into account. The resulting quotient was to approximate 1. The quotients 0.80 and 1.20 were accepted as liminal values.

All patients were asked in retrospect whether changes in daily physical activity had occurred in the course of the study. For this purpose a five-point scale ranging from 'greatly increased' to 'greatly decreased' was used.

Multiple regression analysis was applied in order to establish the extent to which the serum digoxin levels found could be explained by a number of variables.

Results. 1. Of the 45 patients, 2 showed an excessively high and 4 an excessively low serum digoxin level. The vast majority - 87 percent - showed levels within the therapeutic range.

2. Tables 2 and 3 show that there was no correlation between serum digoxin levels and clinical signs of cardiac decompensation or digoxin intoxication. Of the four patients with an excessively low serum level (table 2), three showed no signs of cardiac decompensation or atrial fibrillation; the medication was discontinued without problems. Of the nine 'decompensated' patients, seven were restored to therapeutic serum digoxin levels; the eighth already had an excessively high serum level.

3. The results of the step-wise multiple regression analysis are presented in table 4. A significant correlation ($p < 0.05$) was found for 'changes in physical activity', 'dose corrected according to compliance', 'creatinine level' and 'body weight'. These variables explain the height of the serum digoxin level for at least 50 percent.

Discussion. The value found for insufficient compliance (11 percent) compares favourably with figures found in the literature. The digoxin levels in this practice also proved to be quite reasonable.^{3, 5, 8}

Some authors conclude from the lack of correlation between clinical signs and serum level that determination of serum levels is of little use.¹³ However, the consequence of the symptom paucity of undermedication and the non-specificity of the symptoms of digoxin intoxication is that individual clinical features do not warrant sweeping conclusions. This is why other authors regard routine serum digoxin determinations as by no means superfluous.²⁶

In addition it seems advisable to establish whether the indication for institution or continuation of digoxin medication is really tenable.^{6, 27, 28} The inter-doctor differences in digoxin prescription are surprisingly great. Overprescription seems to play a role in some cases.^{29, 30}

In view of the results of the multiple regression analysis it is advisable to pay attention to patient compliance, renal function, body weight and possible changes in the patient's physical activity.

Key words: Digoxin; Family practice.

Correspondence: W.A. Meyboom, Hoofdvaart 9, 7701 JE Dedemsvaart, The Netherlands.

der dan 80 procent van de hen voorgeschreven dosis uit de apotheek. Bij 15 patiënten werd een hogere score dan 1 gevonden; geen enkele patiënt scoorde echter hoger dan 1,20.

1. Van de 45 patiënten hadden er 2 een te hoge en 4 een te lage digoxineserumspiegel. De overgrote meerderheid - 87 procent - was correct ingesteld.

2. Uit de tabellen 2 en 3 blijkt dat er geen samenhang bestaat tussen de serumspiegelwaarden en de klinische verschijnselen van decompensatio cordis c.q. digoxine-intoxicatie.

Van de vier patiënten met een 'te lage' bloedspiegel (tabel 2) vertoonden er drie geen tekenen van decompensatio cordis of boezemfibrilleren; het medicament werd gestopt zonder verdere bezwaren. De vierde patiënt had wel decompensatio cordis, maar haar compliance was onvoldoende. Na een uitvoerig gesprek besloot zij de medicatie zorgvuldiger in te zullen nemen.

Van de negen 'gedecompenseerde' patiënten waren er zeven correct ingesteld, terwijl de achtste al een te hoge spiegel had.

De patiënt met de hoogste bloedspiegel (2,8 ng/ml) vertoonde geen klinische symptomen van 'intoxicatie', maar wel van 'decompensatie'. Hij ontwikkelde zelfs een asthma cardiale op de dag dat de te hoge digoxinespiegel werd vastgesteld. Verhoging, in plaats van de nu ingestelde verlaging van de dosering, zou in dit geval fataal hebben kunnen zijn.

De aspecificiteit van de symptomen van klinische intoxicatie wordt ook gedemonstreerd door de tweede patiënt met een te hoge serumspiegel. Deze patiënt was lijdende aan een bronchuscarcinoom. Hij scoorde weliswaar positief op de klinische diagnose intoxicatie, doch de verschijnselen werden, ten onrechte, gezien als symptomen van een naderend terminaal stadium. Zijn toestand verbeterde aanmerkelijk op het verlagen van de digoxinedosering.

3. De resultaten van de stapsgewijze multiple regressie-analyse zijn weergegeven in tabel 4. Een significant verband ($p < 0.05$) werd gevonden voor 'veranderingen in lichamelijke activiteit', 'dosis, gecorrigeerd naar therapietrouw', 'kreatininespiegel' en 'gewicht'. Voor dosis en therapietrouw apart kon geen significant verband worden gevonden.

Met deze variabelen kan de hoogte van de digoxinespiegel voor ruim de helft worden verklaard.

Beschouwing

De gevonden waarde voor onvoldoende therapietrouw, 11 procent, steekt gunstig af tegen cijfers uit de literatuur. Ook de de instelling op digoxine blijkt in de onderzoekpraktijk heel redelijk te zijn. Er waren drie patiënten met een lage bloedspiegel bij wie de medicatie kon worden gestaakt op grond van de afwezigheid van symptomen. Bij twee patiënten werd een intoxicatie gevonden, zonder dat die diagnose op klinische gronden was gesteld. De ervaring met de patiënt met bronchuscarcinoom levert steun aan de gedachte dat digoxine-intoxicatie zich kan verschuilen binnen de multi-pele pathologie bij de bejaarde patiënt.

De resultaten van dit onderzoek komen overeen met de cijfers van *Burger*, het enige onderzoek met dezelfde grenswaarden.⁵ De *Liverpool Group* hanteerde een lagere grens voor 'te laag', maar vond desondanks ruim vier maal zoveel 'te lage' waarden.³ Anderzijds vonden *Mocetti et al.* bij een iets hogere waarde voor 'te hoog' zes maal zoveel 'te hoge' waarden.⁸ Wellicht speelt het verschil in lichaamsbeweging hier een rol. De *Liverpool Group* recruteerde de patiënten uit de algemene praktijk en *Mocetti et al.* onderzochten ziekenhuispatiënten.

Bij de dosering van digoxine laten de klinische symptomen ons veelal in de steek. Daarbij dient echter te worden opgemerkt, dat ten behoeve van de betrouwbaarheid in dit onderzoek moest worden uitgegaan van 'gestandaardiseerde' diagnostiek. Minder harde gegevens zullen in de dagelijkse praktijk meer invloed uitoefenen op de diagnostiek en daardoor mogelijk tot een juistere schatting van de instelling leiden.

Sommige auteurs trekken uit het gebrek aan correlatie tussen de klinische verschijnselen en de serumspiegel de conclusie dat het bepalen van die spiegel weinig zin heeft.¹³ Het gevolg van de symptoomarmoede van onderbehandeling en de aspecificiteit van de symptomen van digitalisintoxicatie is echter, dat uit het klinische beeld op individueel niveau onvoldoende conclusies kunnen worden getrokken. Anderen achten daarom een routinematige digoxineserumbepaling geen overbodige luxe.²³

In feite is ook in deze studie de verbetering van de klinische toestand van de patiënt bij wijziging van de dosering de maatstaf voor de beoordeling van die wijziging. Indien de situatie dat toelaat, lijkt het beter rechtstreeks de proef op

de som te nemen. De serumspiegel heeft men dan niet nodig.

Daarnaast lijkt het verstandig na te gaan, of de indicatie voor het instellen op digoxine of van het voortzetten van de behandeling wel waterdicht is. Bij zowel *Post* als *Dall* blijkt de indicatie soms uitermate dubieus.^{6, 24} *Fleg et al.* toonden aan dat digitalis zonder problemen gestaakt kon worden bij oudere patiënten met stabiele decompensatio cordis zonder gedocumenteerde kamerdilatatie.²⁵ De spreiding in het voorschrijven van digoxine tussen huisartsen is onwaarschijnlijk hoog. Het lijkt soms te veel te worden voorgeschreven.^{26, 27}

De juistheid van de indicatie voor digoxine is in deze studie niet onderzocht; dat zou een andere opzet vereisen. Het is echter zeer wel mogelijk, dat de belangrijkste 'overdosering' bestaat uit het feit dat patiënten met een sinusritme zonder gedocumenteerde kamerdilatatie digoxine slikken. Er komen steeds meer middelen die digitalis bij decompensatio cordis kunnen vervangen.²⁸

Gezien de uitkomsten van de multiple regressie-analyse is het zinvol aandacht te schenken aan therapietrouw,

nierfunctie, gewicht en mogelijke veranderingen in lichaamsbeweging van de patiënt. Tevens behoort hier uiteraard het kaliumgehalte van het serum bij, doch dit beïnvloedt meer de reactie van het hart op digoxine dan de hoogte van de digoxinespiegel.

Voor een deel kunnen wij het doseren aan de patiënt overlaten. De patiënt met een voorgeschreven dosis van drie tabletten per dag had een fraaie digoxinespiegel van 1,01 ng/ml. Hij bereikte dit door een onvoldoende therapietrouw van 0,55. Uiteraard werd de dosering verlaagd.

Het gevonden verband tussen de digoxineserumspiegel en veranderingen in de lichamelijke activiteit kan een schijnverband zijn: het gaat om een klein aantal patiënten uit slechts één praktijk en bovendien is er het methodologische bezwaar dat de veronderstelling getoetst is aan dezelfde gegevens die aanleiding gaven tot de hypothese. Anderzijds is het gevonden verband in overeenstemming met de bevinding dat bij de ontwikkeling van een doseringsschema op empirische grond zowel 'out-patient' als 'mobility not grossly reduced' leiden tot het voorschrijven van een hogere dosis.²⁹ Daarbij komt, dat ske-

Figuur. Overzicht van de uitkomsten.

PLASMA DIGOXINE ONDERZOEK					
Digox. in tabl/dag Dig. gebr. in jaren Leeftijd	gem/range		Digoxine plasma Kreatinine Therapietrouw	gem/range	
	1,2	½-3		1,2	0,1-3,1
	6	0-17		110	73-210
	73	50-92	0,92	0,2-1,16	
Anamnese		Onderzoek			
	n	%	Gewicht	gem/range	
Slechte eetlust	7	16	Lengte	74	50-118
Misselijkheid	3	7	Hartfrequentie	1,68	1,45-1,89
Gekl.vlekken zien	5	11	Ademfrequentie	84	56-120
Hartkloppingen	15	33		22	12-36
Kortademig bij insp.	29	64	Sinusritme	n	%
> 1 kussen 's nachts	14	31	Boezemfibrilleren	32	74
>2x plassen 's nachts	23	51	Palpabele lever	11	26
Dikke enkels	12	27	Verh.veneuze druk	10	22
	n	%	Enkeloedeem	2	4
Laxantia	5	11	Sexe mannen	10	22
Diuretica	32	70	Sexe vrouwen	29	62
Antacida	3	7		18	38
Oorspr. indicatie	n	%	Doseringsadvies	n	%
Decomp. cordis	22	46	verhogen	2	4
Boezemfibrilleren	23	50	handhaven	40	90
Mult. extrasyst.	2	4	verlagen	2	4
Onbekend	-	-	staken	1	2

letspiëren het grootste depot vormen van digoxine (40 procent).¹⁵ Beweging zou dit depot zeer wel kunnen beïnvloeden.

Uit dit onderzoek valt te concluderen dat er wel degelijk een plaats is voor bepalingen van het digoxinegehalte in het serum, mogelijk vooral bij geïmmobiliseerde patiënten (bedrust!). Een kritische bezinning op de indicatie levert echter wellicht meer op dan een veelvuldig gebruik van het laboratorium.

Dankbetuiging

De leden van de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van het Nederlands Huisartsen Genootschap en verscheidene specialisten van het Ziekenhuis De Weezenlanden te Zwolle, hebben hun zeer gewaardeerde steun verleend bij de opzet en rapportage van dit onderzoek. Het Ziekenfonds DNO te Meppel verleende machtiging voor het doen verrichten van de serumdigoxinebepalingen.

- ¹ Dunning AJ. Haalt digitalis 1985? Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 724-8.
- ² Anoniem. Rapport betreffende het gebruik van digitalisglycosiden in Nederland 1971-1979. Den Haag: Instituut voor Medische Statistiek 1980.
- ³ Liverpool Therapeutics Group. Use of digitalis in general practice. Br Med J 1978; ii: 673-5.
- ⁴ Holt DW, Williamson JD, Volans GN. Digoxin measurements in general practice. Br J Clin Pharmac 1977; 4: 321-6.

- ⁵ Burger AKC, Merkus FWHM. Veertig bejaarden die digoxine gebruiken. Ned Tijdschr Gerontol 1976; 7: 127-36.
- ⁶ Post HJW. Digoxine en leeftijd. Huisarts Wet 1979; 22: 142-5.
- ⁷ Johnston GD, Kelly JG, McDevitt DG. Serial plasma digoxin concentration measurement as an indicator of patient compliance and adequate digoxin prescribing. Br J Clin Pharmac 1976; 3: 953-6.
- ⁸ Mocetti T, Ferrini B, Salvadé G, et al. Klinische Erfahrungen mit der Serum-Digitaliskonzentration. Schweiz Med Wochenschr 1977; 107: 1822-5.
- ⁹ Hurwitz N, Wade OL. Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. Br Med J 1969; i: 531-6.
- ¹⁰ Lely AH. Digitalisintoxicatie. Leiden: Stafleu, 1972.
- ¹¹ Shapiro S, Slone D, Lewis GP, Herschel J. The epidemiology of digoxin. J Chron Dis 1969; 22: 361-71.
- ¹² Smith TW, Butler VP, Haber E. Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by radioimmunoassay. N Eng J Med 1969; 281: 1212-6.
- ¹³ Offerhaus L. Serumspiegels van geneesmiddelen: een waardevol therapeutisch hulpmiddel of een duur academisch spelletje? Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 1784-6.
- ¹⁴ Anonymous. Digoxin - more problems than solutions [Editorial]. Lancet 1978; ii: 1288-90.
- ¹⁵ Doherty JE, Soyza N de, Kane JJ, Bisett JK, Murphy ML. Clinical pharmacokinetics of digitalis glycosides. Progress in cardiovascular diseases 1978; 21: 141-58.
- ¹⁶ Wandless I, Mucklow JC, Smith A, Prudham D. Compliance with prescribed medicines: a study of elderly patients in the community. J R Coll Gen Pract 1979; 29: 391-6.
- ¹⁷ Blackwell B. Treatment Adherence. Br J Psychiat 1976; 129: 513-31.
- ¹⁸ Jonkers JR, Merkus FWHM Patient compliance of therapietrouw. Ned Tijdschr Geneesk 1977; 121: 995-9.
- ¹⁹ Johnston GD, Kelly JG, McDevitt DG. Do patients take digoxin? Br Heart J 1978; 40: 1-7.
- ²⁰ Gundert-Remy U, Remy C, Weber E. Serum digoxin levels in patients of a general practice in Germany. Europ J Clin Pharmacol 1976; 10: 65-74.
- ²¹ Chavaz A, Balant L, Fabre J. Digoxinémie et digitalisation. Schweiz Med Wochenschr 1974; 104: 65-74.
- ²² Merkus FWHM. The integration of biopharmaceutics and pharmacokinetics and professional activities. Pharm Weekbl 1976; 111: 1136-46.
- ²³ Derckx FHM, Whiting B, Schalekamp MADH. Routinematige bepaling vandi-goxine- en theofyllinespiegels in het serum; geen overbodige luxe. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 195-200.
- ²⁴ Dall ILC. Maintenance digoxin in elderly patients. Br Med J 1970; ii: 705-6.
- ²⁵ Fleg JL, Gotlieb SH, Lakatta EG. Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? Am J Med 1982; 73: 244-50.
- ²⁶ Post D. Digoxine: te veel voorgeschreven? TGO Tijdschrift voor Therapie Geneesmiddel en Onderzoek 1986; 11: 363-6.
- ²⁷ Branbergen HCT. Welke pil slikt de 65-plusser? Huisarts Wet 1985; 28(suppl 9): 34-5.
- ²⁸ Van Zanten RAA, Laird-Meeter K. De behandeling van chronische decompensatio cordis. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 615-8.
- ²⁹ Nicholson PW, Dobbs SM, McGill APJ, Rodgers EM, Slater E. A score for describing digoxin. Br Heart J 1978; 40: 177-83.

Register 1972 - 1986

Alle abonnees van *Huisarts en Wetenschap* hebben in augustus het Register 1972 - 1986 ontvangen. Dit register bevat onder meer een groot aantal trefwoorden, gevolgd door de codes van de daaronder vallende artikelen. Bovendien zijn voor tien trefwoorden niet alleen de codes, maar ook de volledige *titelbeschrijvingen* gegeven.

Soortgelijke overzichten met de volledige titelbeschrijvingen zijn gemaakt voor nog eens 54 trefwoorden (zie pagina 330 van dit nummer). Deze overzichten zijn verkrijgbaar à f 5,- per trefwoord. Tevens is

een auteursregister van 38 pagina's A4 verkrijgbaar à f 12,50.

Voor niet-abonnees en voor gebruikers die behoefte hebben aan een tweede exemplaar van het register, is bovendien nog een beperkt aantal exemplaren beschikbaar. De kosten hiervan bedragen f 7,50.

Aanvragen kunnen *schriftelijk* worden gericht aan het redactiesecretariaat van *Huisarts en Wetenschap*, Postbus 14015, 3508 SB Utrecht.