

# Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218  
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 18, nr 6

14 juli 1984

## 200 JAAR DIGITALIS (1785-1985)\*

Een geneesmiddel dat zich 200 jaar heeft kunnen handhaven is een grote uitzondering. Met digitalis is dit het geval en mogelijk is het zelfs het enige medicament dat dit trotse record heeft gevestigd. Digitalis werd voor het eerst beschreven in 1785 door William Withering in het boek 'An account of the foxglove'. Hij constateerde dat digitalis oedemen deed verdwijnen bij patiënten met cardiale stoornissen en was van mening dat dit berustte op een diuretische werking van het digitalispoeder.

Vele jaren is het middel alleen gebruikt bij de behandeling van decompensatio cordis totdat Bouillaud 50 jaar later (in 1835) ontdekte, dat het ook van nut was bij de behandeling van bepaalde ritmestoornissen.

In de loop der jaren zijn de inzichten in de werkwijze van digitalis drastisch veranderd en heeft men de theorie, dat het alleen een diureticum zou zijn, laten vallen. Men heeft kunnen aantonen dat digitalis op tenminste twee manieren werkt, namelijk: door verbetering van de contractiekracht van de hartspiercellen (positief-inotrope werking) en door vertraging van de AV-geleiding van het hart (negatief-chronotrope werking).

### WERKINGSMECHANISME<sup>1</sup>

#### *Verbetering van de contractiekracht*

De toename van de contractiekracht van het hart onder invloed van digitalis gaat niet gepaard met een stijging van de hartfrequentie en is bij een gedecompenseerd hart groter dan bij een normale

hartspier.

Over de wegen waarlangs digitalis deze werking ontvouwt heerst nog geen volledige eenstemmigheid. Het is wel zeker, dat digitalis zijn werking uitoefent op de hartcelmembraan, in die zin dat er calciumionen in de cellen vrijkomen. Ca-ionen zijn van groot belang bij het elektro-mechanische koppelingsmechanisme: onder invloed van Ca-ionen wordt elektrische prikkeling van de celmembraan omgezet in mechanische activering van de contractiele delen van de hartspiercellen. Ca-ionen bevorderen dus de contractiekracht van de hartspier.

Hoe de toename van de Ca-ionen tot stand komt is nog niet goed bekend. Er bestaan twee hypothesen:

- digitalis bevordert de mobilisatie van Ca-ionen aan de binnenkant van de celmembraan;
- digitalis zou de zogenoemde Na-K-pomp remmen; hierdoor stijgt de natriumionenconcentratie in de cel waardoor Ca-ionen zouden vrijkomen.

#### *Vertraging van de AV-geleiding*

De refractaire periode van de AV-geleidingscellen (d.i. de tijd tijdens welke deze cellen niet prikkelbaar zijn) wordt onder invloed van digitalis verlengd. Daardoor wordt een aantal elektrische prikkels komend uit het atrium niet doorgeleid naar de kamers. Dit is in het bijzonder van belang bij de behandeling van boezemfibrilleren, waarbij de vertraging in de AV-geleiding resulteert in een vermindering van de kamerfrequentie tot ongeveer normale waarden.

Daarnaast heeft digitalis door de verbetering van de circulatie een verlaging van de sympathicusto-

nus en een toename van de vagustonus tot gevolg (dit laatste door sensibilisatie van de sinus caroticus door digitalis), waardoor de hartfrequentie ook enigszins kan dalen.<sup>2</sup>

Dat de oorspronkelijke theorie van Withering niet geheel onjuist was werd vastgesteld door de vondst dat digitalis de diurese kan doen toenemen ofschoon het hartminuutvolume en de renale circulatie onveranderd bleven.<sup>3</sup> Het grootste deel van de toegenomen diurese is echter het gevolg van de verbeterde circulatie.

## INDICATIES

Uit de beschrijving van het werkingsmechanisme van digitalis is het duidelijk dat de indicaties voor de behandeling met digitalis zijn:

### - DECOMPENSATIO CORDIS

Door digitalis verbetert de contractiekracht van de hartspier en kan de circulatie zich herstellen. Vanzelfsprekend heeft digitalis hier zijn beperkingen. Met name zal het nodig zijn bijvoorbeeld bij patiënten met decompensatie als gevolg van hartklep- of coronairafwijkingen deze zo mogelijk vroegtijdig te opereren. Verder is adequate behandeling van hypertensie, die de oorzaak van de decompensatie kan zijn van primair belang. Digitalis fungeert in deze gevallen als een belangrijk secundair hulpmiddel. Daarnaast zijn er vele patiënten met decompensatio cordis als gevolg van diffuse myocardafwijkingen door bijvoorbeeld uitgebreide coronaire sclerose, waarbij de primaire oorzaak niet kan worden weggenomen.

Digitalis is hierbij samen met diuretica dan ook de eerste keus; in veel gevallen kan echter worden volstaan met een diureticum alleen. Decompensatie gepaard gaande met boezemfibrilleren is de belangrijkste indicatie voor de behandeling met digitalis.

Bij decompensatio cordis door een acuut hartinfarct bestaat grote kans op ventriculaire ritmestoornissen. Ook is er bij cor pulmonale - als gevolg van respiratoire acidose en hypoxie - een verhoogde gevoeligheid voor digitalis. In deze gevallen kan digitalis dus gevaarlijk zijn. De behandeling hierbij bestaat meestal uit het toedienen van diuretica en van stoffen die de perifere vaten verwijden, of andere positief-inotrope middelen zoals dopamine\* of dobutamine\*\*.

### - HARTRITMESTOORNISSEN

In verband met de vertraging van de AV-geleiding door digitalis, is het duidelijk dat deze stof een belangrijke plaats inneemt bij de behandeling van die ritmestoornissen van het hart, waarbij de beïnvloeding van de AV-geleiding van belang is. Deze zijn:

\*Dopamine FNA, Dopamine 'ICN'®, Dopamine 'Roche'®, Intropin®  
\*\*Dobutrex®

### - chronisch boezemfibrilleren

Hierbij bestaat een zeer onregelmatige, abnormale prikkelvorming in de hartboezems met een frequentie van 500-600 per minuut. Doordat het AV-geleidingssysteem gedurende een bepaalde periode niet prikkelbaar is, worden per minuut ten hoogste 180-200 van deze prikkels doorgeleid naar de hartkamers. Deze frequentie is echter nog veel te hoog voor een efficiënte hartwerking. Met behulp van digitalis kan de AV-geleiding verder worden vertraagd totdat een redelijke kamerfrequentie van 60-80 per minuut is bereikt. Hierbij moet worden opgemerkt dat, behalve digitalis ook  $\beta$ -blokkerende stoffen en verapamil\* voor dit doel kunnen worden gebruikt. Eventueel worden deze stoffen tegelijkertijd met digitalis toegediend (cave interactie, zie aldaar.). Soms gelukt het het fibrilleren te doen overgaan in een normaal sinusritme. Dit is afhankelijk van de toestand waarin het myocard zich bevindt. Uiteraard moet men voorzichtig zijn met het toedienen van digitalis als de kamerfrequentie niet hoger is dan ongeveer 90 per minuut. De kans dat dan een te lage kamerfrequentie kan ontstaan is groot. Een dergelijke lage kamerfrequentie bij *onbehandeld* boezemfibrilleren komt echter alleen voor bij een pathologisch verminderde AV-geleiding.

Als hyperthyreoïdie de oorzaak van het boezemfibrilleren is moet deze aandoening eerst afdoende worden behandeld, daar digitalistoediening anders geen of weinig succes zal hebben. Ook zal behandeling met digitalis weinig succesvol zijn bij patiënten met mitralisstenose of -insufficiëntie wanneer deze oorzaken niet eerst zo mogelijk chirurgisch zijn behandeld. Wel zal de kamerfrequentie dalen, doch de eventuele longstuwung zal niet verbeteren, zo niet verergeren; evenwel kan digitalis van nut zijn in acute situaties als tijdelijke maatregel voor een operatie bij patiënten met snel boezemfibrilleren.

### - chronisch boezemfladderen

Bij deze ritmestoornis bestaat een betrekkelijk regelmatige, abnormale prikkelvorming in de hartboezems met een frequentie van ongeveer 300 per minuut. Ongeveer de helft hiervan wordt doorgeleid naar de hartkamers, zodat de kamerfrequentie  $\pm 150$  per minuut bedraagt. Digitalis kan - op dezelfde wijze als beschreven bij boezemfibrilleren - de kamerfrequentie doen dalen tot ongeveer normale waarden. Het is echter ook mogelijk dat onder invloed van digitalis het boezemfladderen overgaat in boezemfibrilleren terwijl in een aantal gevallen bij voortzetten van de digitalistoediening het fibrilleren overgaat in een normaal sinusritme. Bij deze indicatie is het meestal nodig een hoge digitaliseringsdosis te gebruiken. Ook hier kan digitalis zonnodig worden gecombineerd met  $\beta$ -blokkerende stoffen of met verapamil.

### - ANDERE HARTRITMESTOORNISSEN

Digitalis wordt soms nog toegepast om een aantal van supraventriculaire tachycardie te onder-

\*Isopitin®

breken. De voorkeur gaat de laatste jaren echter uit naar nieuwere middelen. Bij deze ritmestoornis bestaat een strikt regulair hartritme van  $\pm 180-200$  per minuut. De abnormale prikkels kunnen ontstaan in een focus in de boezems of in de AV-knoop met retrograde geleiding naar de boezems. Vaak reageren deze aanvallen op een juist toegepaste druk op de sinus caroticus. Wanneer de oorzaak echter ligt in een focus in de boezems gelukt dit meestal niet.<sup>4</sup> In die gevallen heeft een intraveneuze injectie met verapamil vaak succes.<sup>5</sup> Vroeger werd bij deze indicatie dikwijls een intraveneuze digitalisinjectie gegeven. Sinds de opkomst van de nieuwe anti-aritmische stoffen is deze behandeling op de achtergrond geraakt. In bepaalde gevallen waar andere medicamenten niet helpen heeft men altijd 'good old' digitalis achter de hand.

### PREVENTIEVE TOEPASSINGEN

Ter voorkoming van aanvalsgewijs optreden van boezemfibrilleren, -fladderen en supraventriculaire tachycardie tracht men de prikkelbaarheid van de boezems te verminderen door het permanent toedienen van anti-arrhythmica zoals kinidine\*, disopyramide\*\* of verapamil. Ook hier is in sommige gevallen digitalis van nut. Welk medicament het beste preventief zal werken moet proefonderzoek bij de patiënten worden onderzocht. De ene patiënt reageert goed op dit middel, terwijl de andere duidelijk baat heeft bij één van de andere preparaten.

### RITMESTOORNISSEN WAARBIJ DIGITALIS IN HET ALGEMEEN NIET MOET WORDEN GEBRUIKT

Gedifferentieerd moet worden tussen supraventriculaire en ventriculaire ritmestoornissen. Bij ventriculaire ritmestoornissen die worden veroorzaakt door een verhoogde prikkelbaarheid van de kamerhartspiercellen speelt uiteraard de AV-geleiding geen rol. Digitalis is om deze reden, doch tevens om de eigenschap dat het de prikkelbaarheid van de kamerhartspiercellen kan vergroten en ventriculaire tachycardie kan veroorzaken, gecontraïndiceerd bij deze ritmestoornissen. Wanneer in deze gevallen toch digitalis wordt toegediend kan dit aanleiding geven tot kamervibrilleren en acute dood.

Het spreekt vanzelf, dat bij reeds gestoorde AV-geleiding zoals partieel hartblock voorzichtigheid is geboden bij de toediening van digitalis. Dit zou kunnen leiden tot het ontstaan van een totaal hartblock of zelfs hartstilstand.

Een andere ritmestoornis waarbij digitalis niet moet worden gegeven is het Wolff-Parkinson-White (WPW)-syndroom. Hierbij bestaat, naast de AV-geleidingsbundel nog een andere, snellere geleidingsweg tussen boezems en kamers (de

\*Cardioquin®, Chinidini sulfas (div. fabr.), Kiditard®, Kinidine duresettes®, Kinidine FNA (inj.vlst.), Natisédine®

\*\*Disopyramide(um) (div. fabr.), Disopyramide 'M-P'®, Dyritymin®, Ritmoforme®, Rythmodan®, Rytmilén®

zgn. bundel van Kent). Door digitalis kan de geleiding door deze bundel worden versneld, waardoor er een zeer hoge kamersfrequentie kan ontstaan.

Lange tijd verkeerde men in de veronderstelling, dat toediening van digitalis bij patiënten met het zogenoemd 'sick sinus syndrome' was gecontraïndiceerd. (Onder 'sick sinus syndrome' wordt verstaan een gestoorde of afwezige prikkelvorming in de sinusknop van het hart.) Recente publicaties hebben echter aangetoond dat men bij de aanwezigheid van dit syndroom zonder risico digitalis kan geven.<sup>6 7</sup>

### DE BELANGRIJKSTE PREPARATEN EN HUN EIGENSCHAPPEN

Tot ongeveer 1950 werd gebruik gemaakt van poeder van de bladeren van vingerhoedskruid. Dit poeder verloor na enige tijd zijn werkzaamheid. Indertijd werden vele gevallen van decompensatio cordis, die niet reageerden op de toediening van digitalispoeder, hierdoor verklaard. Vooral in apotheekhoudende plattelandspraktijken kwam het nogal eens voor dat het digitalispoeder was verouderd.

Deze problemen zijn opgelost nu alleen nog chemisch geproduceerde preparaten worden gebruikt.

OVERZICHT VAN DE BELANGRIJKSTE GEGEVENS VAN DE TWEE DIGITALISPREPARATEN		
	<i>digitoxine</i>	<i>digoxine*</i>
resorptie	80-100%	55-75%
intrede v.d. werking (na i.v.-toediening)	0,5-2 uur	15-30 min.
maximum effect (na i.v.-toediening)	6-10 uur	1-5 uur
halfwaardetijd (na i.v.-toediening)	7 dagen	36 uur
uitscheiding via	lever, nier	nier
digitaliseringsdosis/dag (oraal)	1-2 mg	0,75-1,5 mg
digitaliseringsdosis/dag (i.v.)	1-2 mg	0,5-1,0 mg
onderhoudsdosis/dag (oraal)	0,05-0,2 mg (= 1/2-2 tabl.)	0,125-0,5 mg (= 1/2-2 tabl.)

\*De genoemde doseringen hebben betrekking op Lanoxin®, voor de andere merkprodukten van digoxine worden enigszins andere doseringen opgegeven

Gebu® 5'84

Er is in de loop der jaren een aantal planten bekend geworden die digitalisglycosiden bevatten. In de praktijk worden nog slechts enkele preparaten toegepast, zodat wordt volstaan met

deze hier te bespreken. Deze preparaten zijn: digitoxine\* en digoxine\*\*.

In de tabel worden achtereenvolgens vermeld: de mate van resorptie in het maag-darmkanaal na orale toediening, de tijd waarna bij intraveneuze toediening de werking intreedt, de tijd waarna bij intraveneuze toediening het maximale effect wordt bereikt, de plasmahalfwaardetijd, de wijze van eliminatie, de digitaliseringsdosis (oraal resp. intraveneus) en de onderhoudsdosis (oraal).

Uit deze tabel blijkt duidelijk dat door de vrijwel volledige resorptie en de lange halfwaardetijd van *digitoxine* de kans op cumulatie groot is. Indien dit preparaat wordt gebruikt wordt nogal eens geadviseerd enkele stopdagen per week in te lassen, om digitalisintoxicatie te voorkomen (zie onder).

Met *digoxine*, dat slechts voor 55-75% wordt geresorbeerd en waarvan de halfwaardetijd slechts 36 uur is, is de kans op deze complicatie veel geringer en zijn stopdagen ongewenst.

Het spreekt vanzelf dat, voordat men patiënten wil gaan behandelen met een digitaliseringsdosis, er zekerheid dient te bestaan dat niet kort tevoren ook digitalis werd gebruikt. Vooral wanneer dit langwerkende preparaten zoals digitoxine zijn geweest is overdosering en intoxicatie mogelijk.

#### AANPASSING VAN DE DOSERING, BLOED-SPIEGELBEPALINGEN

De controle van de werkzaamheid van digitalis is het eenvoudigst in gevallen van chronisch boezemfibrilleren. Men past de dosering aan de frequentie van het hart aan. Het is hierbij nodig de frequentie aan het hart zelf te bepalen en niet aan de pols. Dit omdat men anders een onjuiste indruk krijgt, daar er meestal een polsdeficit bestaat. Dit is het verschil tussen de hartfrequentie aan het hart en aan de pols gemeten. Men trachte de hartfrequentie in rust op 60-80 per minuut te krijgen.

Bij decompensatie met sinusritme moet men afgaan op de verbetering van de decompensatieverschijnselen zoals daling van de centraal venieuze druk, verdwijning van oedemen en longstuwing. De dosering zal niet voor iedere patiënt gelijk zijn zodat het aan te bevelen is individueel te werk te gaan. Zo zullen patiënten met een hoog lichaamsgewicht meer digitalis nodig hebben dan degenen met een normaal gewicht.

De nierfunctie is uiteraard van belang: bij vermindering hiervan zal sneller cumulatie optreden en zal de grens van intoxicatie eerder worden bereikt.

Voor patiënten met een hoger risico (zie verder)

\*Digitaline 'Nativelle'®, Digitoxine FNA (tabl.), Digitoxinum (div. fabr.)

\*\*Digoxine FNA, Digoxinum (div. fabr.), Lanicor®, Lanoxin®, Lanoxin P/G®

N.B. Ook is beschikbaar  $\beta$ -Metildigoxine (Lanitop®) waarvan de dosering enigszins afwijkt van die van digoxine.

De vroeger veel gebruikte preparaten lanatoside C (Cedilamide®) en ouabaine (o.a. Ouabaine 'Arnaud', Strofantine G) zijn sinds kort uit de handel

kunnen, althans van digoxine, de plasmaspiegels worden bepaald. Ook wanneer men twijfelt of de patiënten de digitalistabletten hebben ingenomen kan een digoxinespiegelbepaling van nut zijn.

Een bloedmonster moet worden afgenomen ongeveer zeven uur na het innemen van de dagdosis digoxine. De therapeutische plasmaspiegels liggen tussen 1 en 2 ng/ml. Boven de 2,5 ng/ml bestaat er grote kans op toxische verschijnselen. De therapeutische en toxische plasmaspiegels liggen zeer dicht bij elkaar hetgeen grote voorzichtigheid noodzakelijk maakt. Ideaal zou het zijn om bij alle patiënten die digoxine gebruiken periodiek een plasmaspiegel te laten bepalen. Hierbij moet echter worden bedacht dat de plasmaspiegel geen zuivere maatstaf is voor de weefselverzadiging. Verder zijn de bepalingen omslachtig en duur, zodat men deze in de praktijk slechts zal laten verrichten indien er een duidelijke indicatie voor is.

Zoals uit bovenstaande blijkt dient de therapie te worden ingesteld op geleide van de klinische verschijnselen, eventueel aangevuld met plasmaspiegelbepalingen. Daarnaast zijn, voor de onderhoudsdosis van digoxine, nog de volgende vuistregels beschreven.<sup>8</sup>

- 'Ga uit van een *standaarddosering* van 0,25 mg digoxine per dag.

- Verminder deze dosis telkens met 0,0625 mg, wanneer:

a) de glomerulusfiltratie lager is dan 70 ml per minuut (= plasmacreatininegehalte > 100 mmol/l);

b) het lichaamsgewicht minder is dan 70 kg;

c) de leeftijd hoger is dan 70 jaar.'

Bij patiënten die op een onderhoudsdosering zijn ingesteld is het wenselijk bijvoorbeeld twee keer per jaar te overwegen of voortzetting ervan nog noodzakelijk is. Het staken van de behandeling is in ieder geval nodig indien er plotseling vermindering van nier- of leverdoorbloeding optreedt (bv. bij shock), verder bij verschijnselen van intoxicatie. Het spreekt vanzelf dat, wanneer de oorzaak van de decompensatio cordis is weggenomen of anderszins de toestand van het myocard is verbeterd of genormaliseerd, kan worden geprobeerd de toediening van digitalis te staken.

#### BIJWERKINGEN

De belangrijkste bijwerkingen van digitalis zijn: maag-darmverschijnselen zoals anorexie, misselijkheid, braken en diarree. Dit kan soms geruime tijd aanhouden voordat aan digitalis als oorzaak wordt gedacht. Door het braken ontstaat uitdroging gepaard gaande met daling van de glomerulusfiltratie. Daardoor wordt de digitalispiegel verhoogd, hetgeen vervolgens aanleiding geeft tot ernstige symptomen zoals apathie, desoriëntatie en verwardheid.

In 10-20% van de gevallen waarin sprake is van digitalisoverdosering komen oculaire bijwerkingen voor. Deze zijn soms de eerste verschijnselen die

op een intoxicatie wijzen. Een karakteristiek symptoom hierbij is een geel-groene gloed bij het zien van kleuren maar ook komen andere veranderingen voor in de waarneming van kleuren. Vaak hebben de voorwerpen een schitterend of een berijpt aspect, welke sensatie soms gepaard gaat met het zien van lichtflitsen (fotopsieën), flikkerscotomen (zoals bij migraine) of lichtschuwheid (fotofobie), gekleurde halo's en visuele hallucinaties. Vaak is de gezichtsscherpte verminderd en is het zien wazig, soms komen accommodatiestoornissen voor. Verder is er niet zelden een (relatief) klein centraal scotoom, waardoor soms ten onrechte aan een neuritis retrobulbaris wordt gedacht. Deze verschijnselen gaan vaak terug na verlaging van de dosis of na staken van de therapie.<sup>9</sup>

Als gevolg van een te hoge digitalisspiegel kunnen ritmestoornissen optreden zoals ventriculaire extrasystolen. Deze bestaan meestal uit een bigeminie of trigeminie (na iedere normale contractie 1 of 2 extrasystolen). Soms komt supraventriculaire tachycardie voor al of niet gepaard gaande met een vermindering van de AV-geleiding door digitalis. In het eerste geval bestaat een snelle boezemfrequentie van 180-200 per minuut, doch de kamersfrequentie is - door de verminderde AV-geleiding - ongeveer normaal: 90-100 per minuut. Deze ritmestoornis is meestal alleen vast te stellen met behulp van een electrocardiogram.

De ernstige verschijnselen van digitalisoverdosing zijn: kamertachycardie, kamerebrilleren en alle vormen van block: sino-auriculair, atrioventriculair tot totaal hartblock toe. Op het ECG is vaak een 'digitaliseffect' te zien bestaande uit komvormige depressies van het ST-T-segment en verlenging van het QT-interval.

Wanneer dit syndroom met één of meer van de beschreven symptomen optreedt spreekt men van digitalisintoxicatie. Een waarschuwing dat cardio-toxische verschijnselen door digitalis veel kunnen lijken op die waarvoor het middel is voorgeschreven - hetgeen ertoe zou kunnen leiden dat ten onrechte de dosis wordt verhoogd - is hier op zijn plaats.

Behalve door een slechte nierfunctie kan intoxicatie bijvoorbeeld ontstaan wanneer tegelijkertijd diuretica worden gebruikt. Deze geven dikwijls een verlaging van het serumkaliumgehalte waardoor het effect van digitalis wordt versterkt. Indien men deze patiënten met digitalis wil behandelen, is het dan ook noodzakelijk eerst het kaliumgehalte van het serum te bepalen en in geval van hypokaliëmie dit te compenseren door het geven van kaliumdrank of eventueel -tabletten. Aangezien bij veel mensen een kaliumtekort optreedt hebben kaliumsparende diuretica hier dan de voorkeur.

Ook een verhoogd calciumgehalte van het bloed, hypothyreoïdie, hypoxemie, stoornissen in het zuurbasis evenwicht van het bloed, hoge leeftijd, cardioversie door elektroshock zijn oorzaken van versterkte digitaliswerking.

#### *Behandeling van digitalisintoxicatie*

Wanneer de diagnose digitalisintoxicatie is ge-

steld, moet in de eerste plaats de toediening van digitalis worden gestopt. In veel gevallen kan men hiermee volstaan. Indien er stoornissen zijn in de kalium en/of calciumstofwisseling, moeten deze worden gecompenseerd door respectievelijk toediening van KCl per infuus en een chelaatvormer (Na-EDTA), die het calciumgehalte van het bloed verlaagt.

Meestal dienen ritmestoornissen van ernstige aard door digitalis te worden behandeld. Een goed middel voor de laatste complicatie, vooral als er tevens een verminderde AV-geleiding bestaat is bijvoorbeeld de intraveneuze toediening van fenytoïne\* 50-100 mg langzaam ingespoten (< 50 mg/min.), eventueel een aantal malen te herhalen tot een maximum van 1000 mg de eerste dag, gevolgd door driemaal 200 mg per dag oraal op de volgende dagen. Eén en ander onder controle van het ECG (lang QT-interval > 0,32 sec. en verminderde AV-geleiding: verlengde PQ-tijd > 0,24 sec.).<sup>10</sup>

Verder kan intraveneuze toediening van disopyramide worden overwogen. De dosering is: 2 mg per kg lichaamsgewicht in te spuiten in 10 minuten, gevolgd door infusie van 0,4 mg per kg lichaamsgewicht per uur. Wanneer een hartblock is ontstaan zal het soms nodig zijn de patiënten tijdelijk met een pacemaker te behandelen totdat de verschijnselen zijn verdwenen.

Bij een goede indicatiestelling, een individuele dosering en geregelde controle en uiteraard goede voorlichting aan de patiënten over de eventuele bijwerkingen, kan men het optreden van digitalisintoxicatie zoveel mogelijk trachten te voorkomen. De medicus practicus kan hierbij een belangrijke rol spelen.

#### INTERACTIES

De belangrijkste interacties ontstaan bij het gelijktijdig gebruik van digitalis en diuretica, waardoor het serumkaliumgehalte wordt verlaagd. Hypokaliëmie kan ook voorkomen bij behandeling met corticosteroïden, bij nierdialyse en bij langdurig braken, diarree en ondervoeding.

Verder is waargenomen dat gelijktijdige toediening van digitalis met kinidine, verapamil en mogelijk amiodaron\*\* en nifedipine\*\*\* de renale klaring van digitalis vermindert hetgeen aanleiding kan geven tot verhoging van de plasmadigitalisspiegel en daardoor intoxicatie. Er zijn enkele aanwijzingen dat ook disopyramide de digoxinespiegel kan verhogen. Bovendien zijn er aanwijzingen dat sommige antibiotica - vermoedelijk via afname van de darmflora - aanleiding kunnen geven tot vertraagde afbraak van digoxine waardoor de plasmaspiegels hiervan kunnen stijgen.

Verminderde resorptie van digitalis kan worden veroorzaakt door bijvoorbeeld magnesiumtrisilicaat-

\*Diphantoïne®, Epanutin®, Fenytoïnenatrium FNA, Phenytoinum natriicum (div. fabr.)

\*\*Amiodaronum (div. fabr.), Cordarone®

\*\*\*Adalat®

houdende antacida, neomycine, adsorberende kool enz..

Bij hypothyreoïdie kan, in tegenstelling tot bij hyperthyreoïdie, meestal een lagere digitalisdosis worden gegeven. De gelijktijdige toediening van  $\beta$ -blokkerende middelen met digitalis is in het algemeen mogelijk. Uiteraard is bij deze combinatie controle van de hartfrequentie (die door  $\beta$ -blokkerende stoffen wordt verlaagd) van extra groot belang. Gelijktijdige toediening van sympathicomimetica en digitalis kan aanleiding geven tot ritmestoornissen, zodat voorzichtigheid is geboden.

## GEbruIK TIJDENS GRAVIDITEIT

Indien op goede indicatie toegediend kan digitalis tijdens de graviditeit zonder bezwaar worden gebruikt. In de moedermelk wordt slechts een zeer kleine hoeveelheid uitgescheiden, zodat gevaar voor het kind dat borstvoeding krijgt is te verwaarlozen.

## CONTRA-INDICATIES

Afgezien van een relatieve contra-indicatie bij slechte nierfunctie zijn absolute contra-indicaties: toediening van digitalis bij digitalisintoxicatie en de niet zoveel voorkomende hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM). Verder is terughoudendheid geboden bij ventriculaire ritmestoornissen en WPW-syndroom, bij decompensatio cordis door acuut myocardinfarct, bij reeds aanwezige AV-geleidingsstoornissen en bij cor pulmonale.

## SCHEMA VAN EFFICIENTE DIGITALISBEHANDELING

Indien men zich beperkt tot het gebruik van één preparaat zoals digoxine krijgt men al spoedig ervaring om de patiënten op individuele wijze adequaat te behandelen.

De orale digitaliseringsdosis van Lanoxin® (= digoxine) varieert van 0,75-1 mg/dag (= 3-4 tabl. à 0,25 mg).

Afhankelijk van de ernst van de toestand kan

men deze oplaaddosis als eenmalige dosis toedienen of verdeeld over één of meer dagen. Het is echter gewenst om - indien nodig (bv. bij hoog lich.gewicht) - de dosis zo goed mogelijk individueel aan te passen.

De onderhoudsdosis is in de meeste gevallen 0,25 mg/dag (= 1 tabl.). Soms echter is meer nodig, soms minder.

Men make gebruik van de bovengeschreven vuistregels.

Indien men intraveneus wil digitaliseren (bv. in acute situaties) dan kan men dit doen door 0,5-1 mg digoxine, onder controle van pols en bloeddruk, intraveneus te injecteren.

## CONCLUSIE

Digitalis is en blijft in een aantal gevallen, zoals boven is beschreven, een belangrijk medicament mits het op juiste indicatie en individueel gedoseerd wordt toegepast. Verder is geregelde controle van en voorlichting aan de patiënt noodzakelijk.

Hoewel er enkele preparaten beschikbaar zijn met verschillen in werkingsduur en wijze van eliminatie (zie tabel) verdient het de voorkeur ervaring op te doen met één preparaat en wel liefst een middel waarbij de kans op cumulatie en dus intoxicatie het geringst is.

Zoals uit de tabel blijkt cumuleert digitoxine meer dan digoxine, zodat de kans op problemen met digitoxine groter is dan met digoxine. Daartegenover staat dat digoxine sneller wordt uitgescheiden waardoor de mogelijkheid van een te lage dosering aanwezig is.

Een snelle digitalisatie kan men bereiken door intraveneuze injecties van digoxine in de juiste dosering. Gebleken is dat het kortgeleden uit de handel genomen preparaat ouabaine (Strofantine G) nog wel eens oraal wordt gebruikt. Omdat dit middel vrijwel niet in het maagdar kanaal wordt geresorbeerd heeft dit echter geen enkele zin.

Op grond van al deze overwegingen plus het feit dat digoxine, indien nodig, goed in het plasma is te bepalen verdient het de voorkeur dit middel als het digitalispreparaat van de eerste keuze aan te wijzen.

Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

## GENEESMIDDELENBULLETIN

### Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does  
(voorzitter), Rotterdam  
P.C.M. van den Berg, Amsterdam  
Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam  
S. Flikweert, Nijkerk  
H.A. van Geuns, Leidschendam

Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen  
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage  
Prof. dr G.J. Kloosterman, Amsterdam  
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede  
Dr H. Mattie, Leiden  
Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam

Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht  
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam  
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht  
Dr P. Siderius, Voorschoten  
Prof. dr H.K.A. Visser, Rotterdam  
R.W. Zaandnoordijk, 's-Gravenhage

**Redactiecommissie:** Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

**Redactiestaf/-secretariaat:** Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur