

University of Groningen

De onbesliste rol van digoxine bij stabiel hartfalen en atriumfibrilleren

Boorsma, Eva M.; Van Veldhuisen, Dirk Jan; Van Der Meer, Peter; Rienstra, Michiel

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Boorsma, E. M., Van Veldhuisen, D. J., Van Der Meer, P., & Rienstra, M. (2020). De onbesliste rol van digoxine bij stabiel hartfalen en atriumfibrilleren. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 164(4), [D4185].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

De onbesliste rol van digoxine bij stabiel hartfalen en atriumfibrilleren

Eva M. Boorsma, Dirk Jan van Veldhuisen, Peter van der Meer en Michiel Rienstra

Casus

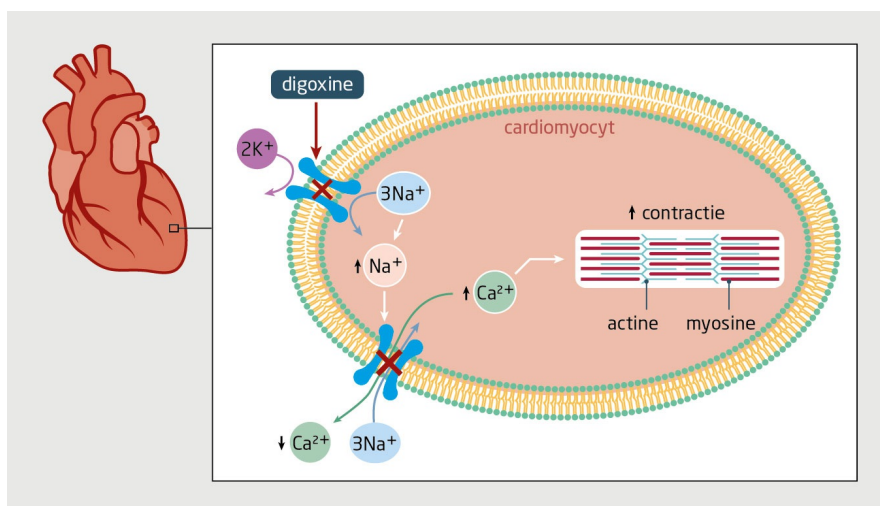
Een 82-jarige man komt voor zijn controleafspraak bij de cardioloog. Jaren geleden heeft hij een groot myocardinfarct doorgemaakt. Sindsdien heeft hij een sterk verminderde linkerventrieklejectiefraction (25%). Daarnaast is hij al jaren bekend met atriumfibrilleren. Thans gebruikt hij bisoprolol 5 mg 1 dd, eplerenon 25 mg 1 dd, sacubitril/valsartan 100 mg 2 dd en apixaban 5 mg 2 dd. Het inspanningsvermogen van de patiënt is redelijk, hij heeft alleen last van kortademigheid bij flinke inspanningen. Bij lichamelijk onderzoek zijn er behoudens een spoortje pitting oedeem op de voetrug geen bijzonderheden. De bloeddruk is 110/60 mmHg en hij weegt 84 kg. Het ecg toont atriumfibrilleren met een gemiddelde ventrikelvolgfrequentie van 115/min. De recentelijk bepaalde kreatinewaarde was 112 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 53 ml/min per 1,73m²). Eerder bleek dat de patiënt een hogere dosis bisoprolol niet verdroeg. Moet nu digoxine toegevoegd worden aan de medicatie?

Digoxine is een eeuwenoud middel. Het effect van vingerhoedskruid werd door William Withering al in 1785 genoemd als medicamenteuze behandeling voor waterzucht ('dropsy', oedeem).¹ Withering beschreef ook de gevolgen van overdosering, soms met de dood tot gevolg. Ruim 200 jaar later zijn we ons nog altijd bewust van de smalle therapeutische breedte, met als gevolg dat het gebruik van digoxine sterk afneemt. Is er in het huidige tijdperk waarin we beschikken over meerdere medicijnen tegen hartfalen, resynchronisatie-pacemakers, implanteerbare cardioverter-defibrillatoren en longvene-ablaties voor atriumfibrilleren, nog plaats voor digoxine?

Beschouwing

Farmacodynamiek

Het farmacotherapeutisch effect van digoxine is tweeledig. Enerzijds geeft dit middel stimulatie van de N. vagus, wat verlaging van de activiteit van zowel de sinusknop als de atrioventriculaire knop tot gevolg heeft. De remming van de atrioventriculaire geleiding maakt digoxine geschikt voor hartkamerfrequentiecontrole tijdens atriumfibrilleren. Anderzijds verhoogt digoxine de contractiekracht van het hart door remming van Na-K-ATPase. Dit blokkeert de uitstroom van natrium uit de cel. De toegenomen intracellulaire natriumionen worden vervolgens weer uitgewisseld voor calciumionen, wat in een verhoogde contractiekracht resulteert (figuur 1).²



Figuur 1
Het werkingsmechanisme van digoxine

Digoxine remt het Na-K-ATPase in de celmembran van cardiomyocyten. Daardoor stijgt de intracellulaire natriumconcentratie. Om dit te compenseren worden natriumionen uitgewisseld met extracellulaire calciumionen. De toename in de beschikbaarheid van intracellulaire calciumionen verhoogt de contractiekracht van de cardiomyocyt. (Figuur ontleend aan: Bardal SK, Waechter JE, Martin DS. Applied pharmacology.²)

Naarmate hogere digoxinespiegels bereikt worden, met name $> 0,9$ ng/ml, komen de positief inotrope eigenschappen van digoxine tot uiting. Dit gaat gepaard met toegenomen myocardiale zuurstofbehoefte en een verhoogd risico op ritmestoornissen. In lagere doseringen staat juist de vagale stimulatie op de voorgrond. Net als bij het gebruik van bètablokkers en de sinusknopremmer ivabradine, biedt suppressie van de hartfrequentie op de lange termijn een gunstigere prognose bij patiënten met hartfalen. Digoxine heeft een lange halfwaardetijd en wordt vrijwel volledig geëlimineerd via de urine. Een afgenomen nierfunctie kan leiden tot hogere digoxinespiegels en mogelijk digoxine-intoxicatie. Doordat digoxine zich bindt aan spierweefsel, heeft het een groot verdelingsvolume. Bij veroudering neemt de spiermassa geleidelijk af. Oudere patiënten hebben dan ook een hogere plasmaspiegel van digoxine bij eenzelfde dosering als jongere patiënten.

Kalium gaat een competitief antagonisme aan met digoxine; bij hypokaliëmie is er meer digoxine beschikbaar en neemt de kans op digitalisintoxicatie toe. Gelijktijdig gebruik van amiodaron, spironolacton of verapamil – drie veel voorgeschreven medicijnen in de cardiologie – verhoogt de digoxinespiegel.

Richtlijnen

Het gebruik van digoxine wordt besproken en aanbevolen in 2 cardiologische richtlijnen: die van hartfalen en die van atriumfibrilleren.^{3,4}

Nieuwe technieken voor de behandeling van hartfalen en atriumfibrilleren, zoals implantatie van resynchronisatie-pacemakers of ablatie, hebben de therapeutische opties bij beide ziektes vergroot, maar zijn geen vervanging voor medicamenteuze therapie.⁵

Europese richtlijn voor hartfalen

Voor stabiel hartfalen met een verminderde ejectiefractie wordt als eerste een bètablokker geadviseerd, zowel met atriumfibrilleren als bij een sinusritme. Als de patiënt een te hoge hartslag houdt en een sinusritme heeft, kan begonnen worden met de sinusknopremmer ivabradine. Aangezien dit middel aangrijpt op receptoren die zich specifiek in de sinusknop bevinden, werkt dit middel niet bij patiënten met atriumfibrilleren. Bij een persistent verhoogde hartfrequentie kan overwogen worden digoxine toe te voegen.⁴ Deze richtlijn adviseert om digoxine voor te schrijven aan patiënten met een sinusritme die ondanks maximale behandeling voor hartfalen symptomen houden, om ziekenhuisopname te voorkomen.

Europese richtlijn voor atriumfibrilleren

De richtlijn van de European Society of Cardiology voor atriumfibrilleren beveelt bètablokkers, calciumantagonisten en/of digoxine aan, met als doel de ventrikelvolgfrequentie tijdens atriumfibrilleren te verlagen tot < 110 /min.⁶ Dit advies geldt voor patiënten zonder hartfalen; bij bijkomend hartfalen is er uitsluitend plaats voor bètablokkers en/of digoxine. Bij patiënten met symptomatisch atriumfibrilleren is er een indicatie voor striktere hartfrequentiecontrole.

Terwijl de richtlijn voor hartfalen digoxine adviseert om ziekenhuisopname te voorkomen, adviseert de richtlijn voor

atriumfibrilleren digoxine uitsluitend als middel om de hartfrequentie onder controle te krijgen en de symptomen te verlichten.

Huisartsenstandaarden

Evenals de cardiologische richtlijnen adviseren de NHG-standaarden om digoxine te overwegen bij patiënten met een sinusritme en symptomatisch hartfalen waarvoor zij al de maximale behandeling krijgen, en bij patiënten met atriumfibrilleren om de ventrikelfrequentie onder controle te krijgen (tabel).⁷

patiëntkenmerk*	richtlijn	plaats digoxine	bewijskracht voor aanbeveling†
chronisch hartfalen met sinusritme	ESC Acute and Chronic Heart Failure Guidelines (2016) ‡	kan overwogen worden bij symptomatisch hartfalen onder maximale medicamenteuze therapie	klasse IIb
	NHG-standaard Hartfalen	overweeg digoxine bij klachten onder maximale behandeling (ACE-remming, bètablokker, MRA en diureticum)	-
chronisch hartfalen met atriumfibrilleren	ESC Acute and Chronic Heart Failure Guidelines (2016) ◊	bètablokker of digoxine geïndiceerd voor het verlagen van de hartfrequentie	klasse IIa
	ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation (2016) #	bètablokker of digoxine geïndiceerd voor het verlagen van de hartfrequentie	klasse Ib
	NHG-standaard Hartfalen	overweeg toevoeging van digoxine als de ventrikelfrequentie in rust > 80/min of bij inspanning > 110-120/min blijft	-
atriumfibrilleren zonder hartfalen	ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation (2016)	gebruik van bètablokker, calciumantagonist of digoxine geïndiceerd om hartfrequentie < 110/min te bereiken	klasse I
	NHG-standaard Atriumfibrilleren	voeg digoxine toe als de ventrikelfrequentie onvoldoende daalt bij maximale dosering bètablokker of calciumantagonist	-

ESC = European Society of Cardiology; ACE = 'angiotensine-converting enzyme'; MRA = mineralocorticoidreceptor-antagonist (spironolacton, eplerenon).

* Met 'hartfalen' wordt uitsluitend hartfalen met verminderde ejectiefraction bedoeld.

† Niveaus van bewijskracht: I staat voor systematische review van RCT's met consistente resultaten in afzonderlijke onderzoeken; Ib: individuele RCT's van hoge kwaliteit; IIa: systematische review van cohortstudies of patiënt-controle-onderzoeken met consistente resultaten in de afzonderlijke onderzoeken; IIb: individuele cohortonderzoeken, patiënt-controle-onderzoeken, of RCT's van lagere kwaliteit dan niveau Ib.

‡ Het effect van digoxine gecombineerd met bètablokkers is nooit onderzocht.

◊ Uitsluitend indien bètablokkers onvoldoende effect hebben.

Effect van digoxine nooit onderzocht in deze groep.

Tabel

Wanneer kan digoxine toegepast worden?

Een overzicht van de indicaties volgens de richtlijnen

Gegevens uit onderzoek

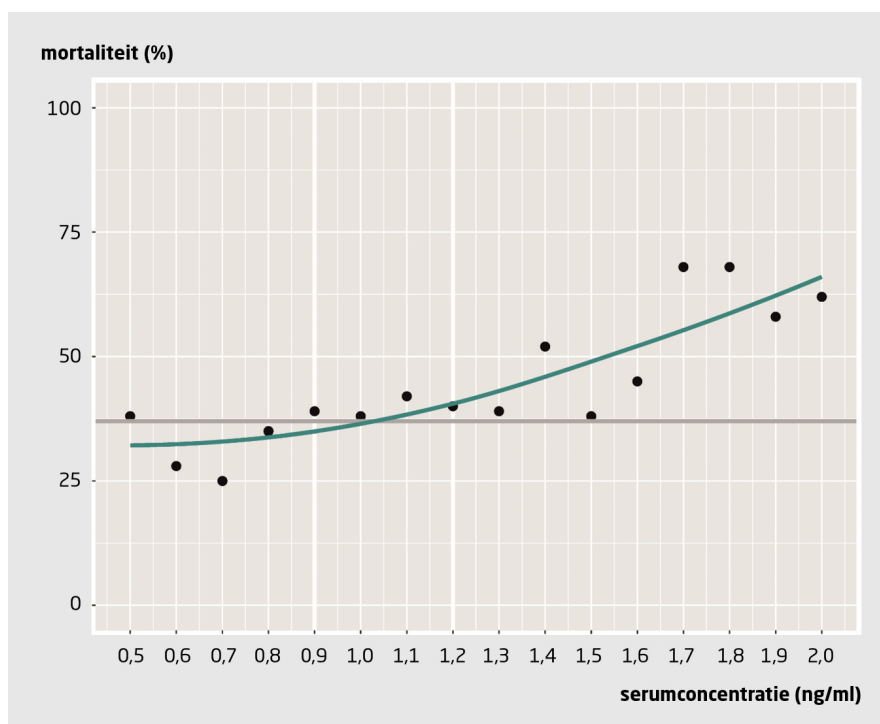
De patiënt in de casus aan het begin van dit artikel heeft zowel hartfalen en atriumfibrilleren. De richtlijnen adviseren zijn ventrikelfrequentie te verlagen en digoxine is hiervoor een goede optie. Dit advies is gebaseerd op meerdere studies, zowel bij patiënten met alleen atriumfibrilleren als bij patiënten met de combinatie van hartfalen en atriumfibrilleren. Of digoxine in een van beide categorieën ook leidt tot een betere overleving of afname van ziekenhuisopnames, is nooit met gerandomiseerd onderzoek aangetoond. Een meta-analyse, grotendeels gebaseerd op observationeel onderzoek, laat zien dat het gebruik van digoxine bij patiënten met de combinatie hartfalen en atriumfibrilleren niet leidt tot betere overleving, maar wel tot een afname van ziekenhuisopnames.⁸

Over patiënten met hartfalen bij een sinusritme zijn wel gegevens uit gerandomiseerd onderzoek beschikbaar. In 1997 verscheen de Digitalis Investigation Group (DIG)-studie. In dit onderzoek werden 6800 patiënten met een linkerventrikel-ejectiefraction < 45% en een sinusritme gerandomiseerd tussen digoxine of placebo. De dosering werd bepaald aan de hand van een algoritme waarin

leeftijd, geslacht, gewicht en nierfunctie werden meegenomen. De resultaten toonden geen verschil in overleving; wel werden patiënten die digoxine kregen, minder vaak opgenomen voor hartfalen ('number needed to treat' (NNT): 12,7). Er werd vaker een intoxicatie gezien bij patiënten die digoxine gebruikten, maar verder werden er geen verschillen gezien in bijwerkingen ('number needed to harm' (NNH): 90,7).⁹ Op basis van deze bevindingen was digoxine jarenlang de hoeksteen van de behandeling voor hartfalen. Er is nooit een aantoonbaar effect gevonden van digoxine op mortaliteit of ziekenhuisopnames bij patiënten met hartfalen en een behouden ejectiefractione.¹⁰

Tot op heden is de DIG-trial het enige gerandomiseerde onderzoek naar digoxine dat we tot onze beschikking hebben. Er zijn vele post-hocanalyses verricht op studies die in opzet een andere primaire uitkomstmaat hadden, zowel studies naar hartfalen als naar atriumfibrilleren. De uitkomsten van deze retrospectieve onderzoeken lopen wat betreft mortaliteit uiteen; vele laten een hogere mortaliteit zien voor patiënten die digoxine gebruiken, enkelen juist een afgenomen mortaliteit. Of deze mortaliteit het gevolg is van de noodzaak digoxine te gebruiken en de patiënten in deze groep dus zeker waren – de zogeheten 'prescription bias' – is niet met zekerheid te zeggen.¹¹

In 2003 werd opnieuw een analyse gedaan van gegevens uit deze DIG-studie, nu alleen gericht op patiënten van wie de digoxinespiegels bekend waren. Opvallend is dat de overleving beter was in de groep patiënten met lage digoxinespiegels (0,5-0,9 ng/ml) dan in de placebogroep.^{12,13} Dit effect keerde om boven een digoxinespiegel van 1,2 ng/ml; boven deze spiegel hadden patiënten juist een slechtere overleving dan patiënten die behandeld werden met placebo. Ook hier kan sprake zijn van een bias die vergelijkbaar is met de 'prescription-bias'; het is namelijk niet uit te sluiten dat een hogere digoxinespiegel een uiting is van een ziekere patiënt, bijvoorbeeld een patiënt met cachexie of een gestoorde nierfunctie. Figuur 2 laat de overleving zien van patiënten met hartfalen in de DIG-studie, afgezet tegen de digoxinespiegel.¹²



Figuur 2
Verband tussen digoxinespiegel en mortaliteit

Figuur gebaseerd op gegevens van 1171 mannen. De grijze horizontale lijn geeft de overall mortaliteit in de placebogroep weer. Bij digoxineconcentraties < 0,9 ng/ml is de mortaliteit lager dan in de placebogroep, bij concentraties > 1,2 ng/ml juist hoger. Beide afkapgrenzen zijn met een dikkere verticale lijn aangegeven. (figuur ontleend aan Rathore et al.¹²)

Terug naar de casus

Wat kunnen we met de kennis uit onderzoek en richtlijnen betekenen voor onze patiënt uit de casus aan het begin van dit artikel? Zijn ventriculaire frequentie is te hoog, daar zijn de richtlijnen het over eens. Aangezien hij een hogere dosering bètablokkers in het verleden niet verdroeg en ivabradine niet geïndiceerd is bij patiënten met atriumfibrilleren, is een lage dosering digoxine een goede keus om zijn hartfrequentie te verlagen.

Conclusie

In de afgelopen twee decennia heeft de behandeling voor hartfalen en atriumfibrilleren een enorme vooruitgang geboekt. Voor patiënten met atriumfibrilleren is digoxine een goede behandeling om de hartfrequentie naar beneden te brengen. De onderzoeksgegevens waarop de richtlijnen de aanbevelingen voor digoxine baseren, komen voornamelijk uit de DIG-studie van inmiddels 25 jaar geleden. Daarin waren alleen patiënten met hartfalen bij een sinusritme geïnccludeerd. Destijds werden deze patiënten nog uitsluitend met ACE-remmers behandeld, tegenwoordig krijgen patiënten met hartfalen op zijn minst ook een bètablokker en een mineralocorticoïdreceptor-antagonist. Digoxine is op de achtergrond geraakt.

De vraag of een lage dosering digoxine naast de huidige medicamenteuze behandeling voor hartfalen toegevoegde waarde heeft, is tot op heden onvoldoende beantwoord. Voor patiënten met zowel atriumfibrilleren als hartfalen is nooit gerandomiseerd onderzocht welke rol digoxine kan spelen. Om hier het antwoord op te kunnen geven, gaat binnenkort een grote, Nederlandse dubbelblind gerandomiseerde studie van start (DECISION, ClinicalTrials.gov: [NCT03783429](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03783429)). Hierin wordt het effect van een lage dosering digoxine (met controle van digoxinespiegels, nu niet aanbevolen in de richtlijn) vergeleken met placebo bij patiënten met stabiel hartfalen, zowel patiënten met een sinusritme als met atriumfibrilleren. Tot die tijd is de waarde van vingerhoedskruid nog onbeslist.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D4185
- Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Cardiologie, Groningen: drs. E.M. Boorsma, arts-onderzoeker; prof.dr. D.J. van Veldhuisen, prof.dr. P. van der Meer en prof.dr. M. Rienstra, cardiologen.
- Contact: M. Rienstra (m.rienstra@umcg.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 3 oktober 2019
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2020;164:D4185

Literatuur

1. Withering W. [An account of the Foxglove and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases](#). Londen: G.J.J. and J. Robinson; 1785.
2. Bardal SK, Waechter JE, Martin DS. Applied pharmacology. Elsevier Health Sciences; 2011.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893-962. [doi:10.1093/eurheartj/ehw210](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210). [Medline](#)
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37:2129-200. [doi:10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128). [Medline](#)
5. Kloosterman M, Maass AH, Rienstra M, Van Gelder IC. [Cardiale-resynchronisatietherapie: wie wel en wie niet?](#) Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:D1142 [Medline](#).
6. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al; RACE II investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. Eur J Heart Fail. 2013;15:1311-8. [doi:10.1093/eurjhf/hft093](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft093). [Medline](#)
7. Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-standaard Hartfalen. Huisarts Wet. 2010;53:368-89.
8. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. BMJ. 2015;351:h4451. [doi:10.1136/bmj.h4451](https://doi.org/10.1136/bmj.h4451). [Medline](#)
9. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-33. [doi:10.1056/NEJM199702203360801](https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801). [Medline](#)
10. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. Circulation. 2006;114:397-403. [doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347). [Medline](#)
11. Boorsma EM, Rienstra M, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Residual confounding in observational studies: new data from the old DIG trial. Eur Heart J. 2019;ehz527. [doi:10.1093/eurheartj/ehz527](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz527). [Medline](#)
12. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA. 2003;289:871-8. [doi:10.1001/jama.289.7.871](https://doi.org/10.1001/jama.289.7.871). [Medline](#)
13. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. N Engl J Med. 2002;347(18):1403-1411. [doi:10.1056/NEJMoa021266](https://doi.org/10.1056/NEJMoa021266). [Medline](#)

Kernpunten

- Digoxine is een hartglycoside met een smalle therapeutisch breedte.
- In lage doseringen staat verlaging van de hartfrequentie door stimulering van de N. vagus op de voorgrond, bij hogere

digoxinespiegels het positief inotrope effect.

- In de huidige richtlijnen van de European Society for Cardiology en de NHG-standaarden staat een aanbeveling voor het gebruik van digoxine.
- Digoxine kan toegepast worden bij hartfalen met sinusritme, hartfalen met atriumfibrilleren en atriumfibrilleren zonder hartfalen.
- Voorzichtigheid is in het bijzonder geboden bij patiënten met nierfunctiestoornissen, bij gelijktijdig gebruik van anti-aritmica en bij oudere patiënten.
- Binnenkort gaat een grote Nederlandse trial van start naar de effecten van laag gedoseerd digoxinegebruik bij patiënten met hartfalen met en zonder atriumfibrilleren (DECISION, ClinicalTrials.gov: NCT03783429).