

Een patiënt met ernstige digoxine-intoxicatie

Koen P. van Rhee, Rianne van Bentum, Kris van Keulen, Maybritt I. Kuypers en Marloes B. Haak

- ACHTERGROND** Digoxine is een hartglycoside dat frequent wordt voorgeschreven bij atriumfibrilleren en hartfalen. Bij een digoxine-intoxicatie worden symptomen als misselijkheid, hyperkaliëmie, aritmieën en hartstilstand gezien. De behandeling is gericht op vermindering van de absorptie van digoxine, preventie van hypo- en hyperkaliëmie, symptoombestrijding en, bij ernstige intoxicaties, toediening van digoxine-antilichamen.
- CASUS** Een 73-jarige man met een uitgebreide cardiale voorgeschiedenis werd 45 minuten na inname van 20 mg digoxine gezien. Patiënt ontwikkelde ventrikelfibrilleren binnen 3 h na inname, nog voor het arriveren van de digoxine-antilichamen. Hij overleed ondanks reanimatie en de toediening van een ontoereikende hoeveelheid digoxine-antilichamen.
- CONCLUSIE** De nationale voorraad digoxine-antilichamen bleek te beperkt voor de behandeling van een patiënt met een ernstige digoxine-intoxicatie. Uitbreiding van de voorraad en centrale opslag van digoxine-antilichamen kan snellere toediening van een adequate hoeveelheid antilichamen bevorderen. Ook moet tijdig vervoer naar een centrum voor extracorporele membraanoxygenatie overwogen worden.

Een acute digoxine-intoxicatie is zeldzaam. Hoewel het klinische beeld aanvankelijk mild kan zijn, kan deze intoxicatie zeer ernstig verlopen. Wij beschrijven in dit artikel een suïcide met digoxine.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt, een 73-jarige man met in de voorgeschiedenis een myocardinfarct, meerdere coronaire bypassoperaties, atriumfibrilleren, diabetes mellitus type 2 en chronisch hartfalen, nam 20 mg digoxine in (0,25 mg/kg). Direct na inname meldde hij dit bij zijn partner en binnen 45 minuten werd hij binnengebracht op de SEH. Hij accepteerde behandeling en benadrukte geen andere medicatie te hebben ingenomen; zijn thuismedicatie bestond onder meer uit bisoprolol, isosorbidedimonitrat, amlodipine, valsartan, diuretica en antidiabetica. Wij zagen een goed aanspreekbare, hemodynamisch stabiele patiënt met klachten van misselijkheid. Tijdens een maagspoeling met achterlating van actieve kool en natriumsulfaat werden geen tabletresten aangetroffen. Digoxine-antilichamen werden op de SEH direct besteld, vanwege de vermoedelijk zeer ernstige intoxicatie. Het ecg toonde een sinusritme met veel ventriculaire extrasystolen en een incompleet linkerbundeltakblok, conform eerdere ecg's. Laboratoriumonderzoek toonde een goede nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid: > 60 ml/min per 1,73 m²), een lichte hyponatriëmie (130 mmol/l; referentiewaarde: 135-145) en een niet-afwijkende kaliumconcentratie (4,8 mmol/l; referentie-

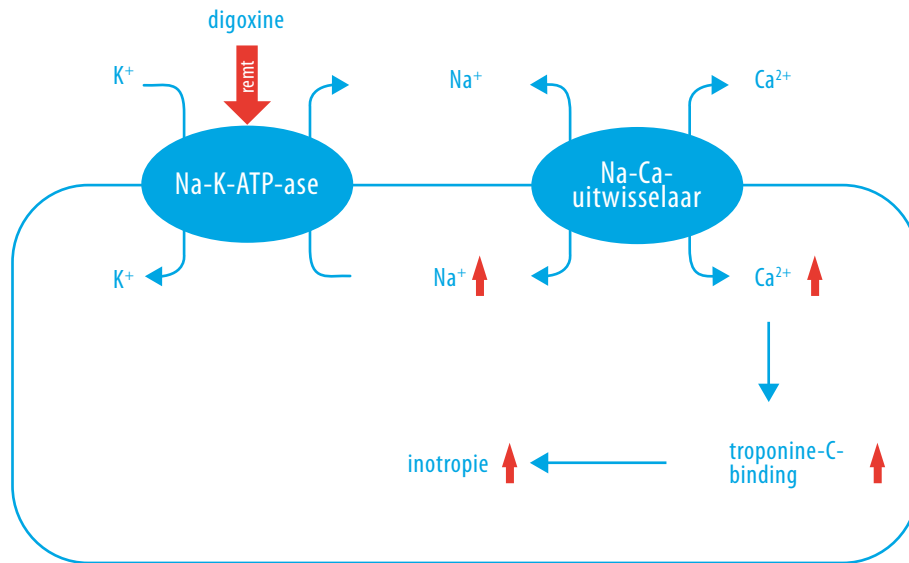
Tergooi, Hilversum.

Afd. Klinische Farmacie: K.P. van Rhee, MSc, aios ziekenhuisfarmacie; drs. K. van Keulen, ziekenhuisapotheker.

Afd. Intensive care: R. van Bentum, MSc, anios interne geneeskunde; drs. M.B. Haak, internist-intensivist.

Afd. Spoedeisende Hulp: drs. M.I. Kuypers, SEH-arts.

Contactpersoon: K.P. van Rhee, MSc (kvanrhee@tergooi.nl).



FIGUUR Schematische weergave van het werkingsmechanisme van digoxine. Digoxine remt Na-K-ATP-ase op de hartspiercellen. Daardoor wordt het transport van kalium terug de cel in belemmerd. Hierdoor stijgt de intracellulaire natriumconcentratie, waardoor calciumionen onder uitwisseling van natriumionen de cel in worden getransporteerd. De binding van deze calciumionen aan contractiele eiwitten (troponine-C) doen de hartspiercel samentrekken (inotropie).

waarde: 3,5-5,0). Patiënt ging naar de IC met klachten van misselijkheid en braken met daarbij kortdurende bradycardiëen tot 40 slagen/min.

3 uur na opname ontstond ventrikelfibrilleren, mogelijk voorafgegaan door een bradycardie bij braken. Hierop werd begonnen met reanimatie. Aanvankelijk resulteerde defibrillatie regelmatig in sinusritme met output. Het bleek onmogelijk een stabiel ritme te behouden: telkens ontstond binnen enkele minuten opnieuw ventrikelfibrilleren. Dit werd toenemend afgewisseld met ernstige bradycardiëen zonder output. Diverse sympathicomimetica, antiaritmica en membraanstabilerende middelen werden toegediend. De kaliumconcentratie, die was gezakt naar 3,8 mmol/l, werd eenmalig gecorrigeerd.

Een uur na het begin van de reanimatie werden 12 flacons met digoxine-antilichamen toegediend, zonder waarneembaar effect. Een stabiel ritme bereikten we met een inwendige pacemakerdraad, maar het behouden van een adequate bloeddruk bleek onmogelijk. De reanimatieprocedure werd na 2,5 uur gestaakt.

BESCHOUWING

Digoxine vergroot de contractiekracht van het hart, verlaagt de hartfrequentie en vertraagt de atrioventriculaire geleiding. Dit gebeurt via het autonome zenuwstelsel door een vagomimetisch effect op de hartspier en het geleidingssysteem, namelijk remming van het Na-K-

ATP-ase (figuur).¹ Remming van het Na-K-ATP-ase belemmert transport van kalium terug de cel in. Hierdoor ontstaat een ophoping van intracellulair calcium (zie de figuur). Hyperpolarisatie en contractiliteit van de hartspier worden zo bevorderd.

SYMPTOMEN

Belangrijke symptomen van een digoxine-intoxicatie zijn misselijkheid, braken en hartritmestoornissen (afwijkende excitatie, vroege depolarisatie, bradycardiëen en aritmieën). Centrale symptomen als verwardheid en slaperigheid worden minder vaak gezien. Hyperkaliëmie ontstaat snel bij een digoxine-intoxicatie en geeft een risico op cardiale geleidingsdefecten. Bij hypokaliëmie is minder kalium beschikbaar voor transport terug de cel in. De toxiciteit van digoxine neemt hierdoor toe. Daarom wordt tijdens de behandeling een hoog-normale kaliumconcentratie in serum (4,5-5,0 mmol/l) nagestreefd.^{2,3} Intraveneuze toediening van calcium is gecontra-indiceerd omdat dit het cardiale effect van digoxine versterkt (zie de figuur).

FARMACOKINETIEK

Digoxine wordt in een tijdsbestek van 2 h geabsorbeerd. Binnen 6 h verplaatst digoxine zich grotendeels naar het weefsel (distributiefase). De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 30-40 h; bij acute intoxicaties kan dit verlengd zijn tot 94 h. De eliminatie verloopt hoofdzakelijk via de nieren.³

Bij onze patiënt bedroeg de digoxineconcentratie 1,5 h na inname 46 µg/l, zo werd rond het ontstaan van het ventrikelfibrilleren bekend. Dit geeft een indicatie van de ernst van intoxicatie, ondanks de onvolledige distributie op dat moment. Normaliter wordt 6 h na inname bloed afgenomen om de zogenoemde postdistributiespiegel te bepalen. Deze bepaling werd niet uitgevoerd omdat onze patiënt voortijdig overleed.

Digoxine-antilichamen kunnen toegediend worden als een antidotum bij patiënten met een intoxicatie. Deze antilichamen hebben een halfwaardetijd van 15 h. Aan gezien de eliminatiehalfwaardetijd van digoxine veel langer is, kan redistributie van digoxine optreden, met opnieuw toxiciteit als gevolg.⁴

BEHANDELING

Digoxine-intoxicaties komen vooral voor bij cardiaal belaste patiënten. Bij onze patiënt speelde de slechte cardiale conditie mogelijk een belangrijke rol in de fatale afloop: zijn myocardfunctie was matig vóór de intoxicatie en kon door de reanimatie verder verslechterd zijn. Deze veronderstelling wordt gesteund door het uitblijven van een adequate bloeddruk bij een stabiel ritme, dat bereikt werd met een inwendige pacemakerdraad.

De ingenomen hoeveelheid digoxine gaf aanleiding tot toediening van digoxine-antilichamen (tabel). De affiniteit van digoxine voor digoxine-antilichamen is groter dan de affiniteit voor Na-K-ATP-ase. Hierdoor wordt digoxine uit het plasma weggevangen. Na toediening van een adequate dosis antilichamen daalt de concentratie vrij digoxine binnen enkele minuten tot niet-aantoonbare waarden.^{2,3} In de praktijk treedt het klinische effect binnen 30-60 min op.^{4,5} De benodigde dosis digoxine-antilichamen hangt samen met de hoeveelheid digoxine die in het lichaam aanwezig is. De biologische beschikbaarheid is 80%. Bij inname van 20 mg betekent dit een geschatte opname van 16 mg.^{2,3} Eén flacon digoxine-antilichamen antagonereert 0,5 mg digoxine.⁴ Om de intoxicatie compleet te antagoneren waren bij onze patiënt 32 flacons digoxine-antilichamen nodig.

Digoxine-antilichamen zijn in Nederland niet geregistreerd als geneesmiddel. Een importvergunning is noodzakelijk om de antilichamen op voorraad te hebben. De apotheek van de Haagse ziekenhuizen beheert een voorraad van 12 flacons die op aanvraag als serviceartikel wordt uitgeleend. Voor onze patiënt werd de Haagse voorraad binnen 1 h na inname besteld. De producent in Groot-Brittannië meldde later dat ook het UMC Groningen over een voorraad van 10 flacons beschikte.

Casuïstische mededelingen over digoxine-intoxicaties beschrijven een responsratio van 50-90%, grotendeels bij chronische en minder ernstige intoxicaties.⁶ Bij onze patiënt zagen wij geen evidente reactie op de toediening

TABEL Indicaties voor toediening van digoxine-antilichamen^{2,3}

indicaties digoxine-antilichamen

volwassenen en kinderen met levensbedreigende aritmieën en geleidingsstoornissen na inname van digoxine
 potentieel ernstige intoxicatie bij patiënten met verhoogd risico op digoxinetoxiciteit
 hyperkaliëmie (> 5,0 mmol/l) bij verhoogde plasmaconcentratie van digoxine
 ingestie van grote hoeveelheden digoxine (> 10 mg door volwassenen)
 verhoogde postdistributieconcentratie van digoxine in serum (> 10 µg/l), 6 uur na eenmalige dosis

van 12 flacons; de 10 flacons uit Groningen werden niet meer toegediend. Het uitblijven van een effect van de digoxine-antilichamen was deels te wijten aan de ontoereikende hoeveelheid antilichamen. De myocardschade die tijdens de reanimatie ontstond en het feit dat wij de antilichamen pas tijdens de reanimatie konden toedienen stonden een gunstige uitkomst eveneens in de weg.

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

De Nederlandse voorraad digoxine-antilichamen bleek ontoereikend voor behandeling van één patiënt met een ernstige digoxine-intoxicatie. Bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) zijn sinds 2013 jaarlijks gemiddeld 4 meldingen (uitersten: 2-6) gedaan van intentionele digoxine-intoxicaties (NVIC, schriftelijke mededeling, 2016). Mogelijk is er sprake van onderrapportage bij het NVIC. De Apotheek Haagse Ziekenhuizen levert jaarlijks gemiddeld 5 keer flacons digoxine-antilichamen, per keer gemiddeld 7 flacons (4-12). Onze casus is uitzonderlijk aangezien niet eerder de gehele Haagse voorraad werd uitgeleverd.

Wanneer kostbare en zelden gebruikte antidota, waaronder digoxine-antilichamen, niet op één centrale plaats beschikbaar zijn, vertraagt dat het inzetten van de behandeling. Een uitgebreide landelijke voorraad antidotum waarmee meerdere patiënten met een digoxine-intoxicatie kunnen worden behandeld is aan te bevelen. Een openbare apotheek levert digoxine vaak voor 3 maanden, in een maximale dosering van 0,25 mg per tablet (totaal: 22,5 mg). Om inname van een dergelijke hoeveelheid te antagoneren stellen wij voor dat er in Nederland voldoende digoxine-antilichamen (36 flacons) beschikbaar komen. Bij beheer van een centrale landelijke voorraad van meerdere zelden gebruikte antidota kunnen zowel de risico's als de kosten landelijk worden gedeeld.

LEERPUNTEN

- **De behandeling van een patiënt met een digoxine-intoxicatie begint met symptoombestrijding en maatregelen om de absorptie van digoxine te verminderen en de eliminatie te bevorderen.**
- **Bij een ernstige digoxine-intoxicatie dienen digoxine-antilichamen te worden toegediend.**
- **In 2016 waren onvoldoende digoxine-antilichamen beschikbaar in Nederland om een ernstige digoxine-intoxicatie te antagoneren.**
- **Een centrale opslag van een adequate hoeveelheid antidota in Nederland maakt het mogelijk om de behandeling van intoxicaties sneller in te zetten.**
- **Het verdient overweging om patiënten met een ernstige intoxicatie vroegtijdig over te brengen naar een centrum met mogelijkheid tot extracorporele membraanoxygenatie.**

Ten slotte valt het, ondanks beperkte literatuur hierover, te overwegen een patiënt met een ernstige digoxine-intoxicatie met extracorporele membraanoxygenatie te ondersteunen.⁷ De voorwaarde is wel dat de patiënt vroegtijdig naar een geschikt centrum gebracht wordt.

Koen van Rhee en Rianne van Bentum droegen in gelijke mate bij aan dit artikel en delen het eerste-auteurschap.

Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, de Apotheek Haagse Ziekenhuizen en het UMC Groningen verstrekten cijfers en informatie over het vóórkomen van digoxine-intoxicaties en de levering van digoxine-antilichamen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 13 oktober 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D839

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D839**

LITERATUUR

- 1 Farmacotherapeutisch kompas. Geneesmiddelinformatie digoxine. www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/d/digoxine, geraadpleegd op 12 juni 2016.
- 2 Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Stofmonografie Digoxine. www.vergiftigingen.info/stofmonografie_inzien.htm?execution=e2s6, geraadpleegd op 30 april 2016.
- 3 Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Digoxine. <http://toxicologie.org/monografie/digoxine>, geraadpleegd op 2 mei 2016.
- 4 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. DigiFab, digoxin immune Fab. www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesources/com126289.pdf, geraadpleegd op 22 september 2016.
- 5 Chan BSH, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52:824-36.
- 6 Roberts DM, Gallapathy G, Dunuwille A, Chan BS. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:488-95.
- 7 Wang GS, Levitan R, Wiegand TJ, Lowry J, Schult RE, Yin S; Toxicology Investigators Consortium. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for severe toxicological exposures: review of the Toxicology Investigators Consortium (ToxIC). *J Med Toxicol*. 2016;12:95-9.