

Digoxine C01AA05, maart 2022

Indicaties

- Chronisch hartfalen, m.n. wanneer dit gepaard gaat met atriumfibrilleren;
- Supraventriculaire ritmestoornissen, m.n. atriumfibrilleren en atriumflutter.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Digoxine wordt door Ephor alleen als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van hartfalen met een ejectiefractie $\leq 45\%$ en supraventriculaire (tachy-) aritmieën, wanneer andere middelen onvoldoende effectief gebleken zijn. Dit in verband met weliswaar effectiviteit in het verlagen van (hartfalen gerelateerde) ziekenhuisopnames en het optreden van episodes van acuut hartfalen, maar ook een ongunstig bijwerkingenprofiel, groot interactiepotentieel en ongunstige farmacokinetiek met hoog risico op toxiciteit.

Dosering: dosisaanpassing van zowel oplaad- als onderhoudsdosering bij ouderen kan nodig zijn, afhankelijk van de risicofactoren (waaronder leeftijd en afname van de nierfunctie). Bij ouderen van 70–85 jaar is de maximale onderhoudsdosis 0,125 mg per dag; bij ouderen >85 jaar 0,0625 mg per dag.(3)

Gebruiksgemak: digoxine wordt 1x per dag gedoseerd. De tabletten mogen worden fijngemalen. (3)

Stoppen van de medicatie: Stopcriterium in verband met het risico op toxiciteit: > 0,125 mg/dag bij patiënten 70-85-jaar, > 0,0625 mg/dag bij patiënten > 85 jaar.

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen met digoxine voor de indicatie hartfalen is groot (>1000). (4-6)

Effectiviteit:

In een grote placebo gecontroleerde RCT bij patiënten met hartfalen (n=3397, gemiddelde leeftijd 63 jaar, waarvan 1835 patiënten ouder dan 70 jaar, 22% vrouw, linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) $\leq 45\%$); (4) bleek digoxinegebruik geassocieerd te zijn met een 6% lager risico op ziekenhuisopname (alle oorzaken), een 27% lager risico op ziekenhuisopname vanwege hartfalen, en een 24% lager risico op hartfalen vergeleken met placebo (absolute risico reductie (ARR) 7,9%, RR 0,72, 95% CI 0,66 tot 0,79, $p < 0,001$). De mortaliteit (alle oorzaken) was gelijk tussen digoxine en placebo gebruikers. Leeftijd bleek geen invloed te hebben op deze risicoreductie. (6)

Bijwerkingen: bij kwetsbare ouderen voornamelijk maagdarmklachten (misselijkheid en braken; prevalentie ~10%), neurologische symptomen (visusstoornissen; prevalentie ~ 15%) en cardiale ritmestoornissen (prevalentie ~3%). (8,9)

In een prospectief ouderen cohort met hartfalen (n=1833; n=401 digoxine gebruikers, gemiddelde leeftijd 82 jaar, ejectiefractie $\geq 50\%$, 86% atriumfibrilleren, 64% vrouw) was digoxinegebruik na 1-jaar follow-up geassocieerd met een hogere incidentie van overlijden vergeleken met geen digoxinegebruik (3,21 versus 2,44 per 10-persoonsjaren, $p=0,019$). (12)

Interactiepotentieel: zeer groot (>20 geneesmiddeleninteracties), wees alert op interacties via P-glycoproteïne (digoxine is een substraat) en interacties met geneesmiddelen die het kalium beïnvloeden. (3,9)

Farmacokinetiek: de gemiddelde plasma halfwaardetijd is langer bij oudere patiënten ($69,6 \pm 13,1$ uur versus $36,8 \pm 4,5$ uur bij jongere volwassenen, na toediening van de orale dosering) [8]. Klaring, zowel absoluut als gecorrigeerd voor gewicht, was verminderd bij oudere patiënten ($37,4 \pm 5,9$ ml/min versus $106,2 \pm 13,6$ ml/min). (11) Door een relatieve afname van de spiermassa bij ouderen neemt het verdelingsvolume van digoxine af met de leeftijd en kan in theorie worden volstaan met een lagere oplaaddosis. Hiervoor is geen bewijs gevonden in de beschikbare literatuur.

Uitgebreide tekst

Dosis

Noodzaak voor snel opladen, orale toediening: 0.75-1.5 mg in verdeelde doses met zes uur tussentijd, waarbij de eerste gift ongeveer de helft van de totale oplaaddosering moet bedragen (bijvoorbeeld 0.50, 0.25, 0.25 mg). Voorafgaand aan iedere bijkomende dosis moet de klinische respons worden beoordeeld. (3) In verband met het kleinere verdelingsvolume bij ouderen valt een lagere oplaaddosis te overwegen, hiervoor is in de beschikbare literatuur geen bewijs.

Langzame orale oplading (bijvoorbeeld bij mild hartfalen):
0.25 tot 0.75 mg 1dd gedurende 1 week, gevolgd door gepaste onderhoudsdosering [2].

Onderhoudsdosering:

De onderhoudsdosering kan worden berekend op basis van peak body stores en percentage dagelijks verlies (1). In de praktijk betekent dit dat de onderhoudsbehandeling voor de meeste patiënten met hartfalen een dagelijkse dosis van 125 tot 250 microgram ($0,125$ tot $0,25$ mg) digoxine zal zijn; bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen van digoxine (bijvoorbeeld >70 jaar, gewicht <55 kilogram, nierinsufficiëntie), kan een dosis van $0,0625$ mg per dag of minder reeds volstaan. (3)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Vanwege een mogelijk verminderde nierfunctie of een lagere vetvrije lichaamsmassa bij ouderen, kan een dosisaanpassing nodig zijn om toxiciteit te voorkomen. (3) Voer laagdrempelig een spiegelcontrole uit bij vermoeden op toxiciteit (zie ook hoofdstuk farmacokinetiek).

Aanbevolen wordt een maximale onderhoudsdosering van digoxine van:

- $0,125$ mg/dag bij patiënten 70 – 85 jaar of
- $0,0625$ mg/dag bij patiënten > 85 jaar. (3)

In verband met het kleinere verdelingsvolume bij ouderen valt een lagere oplaaddosis te overwegen, hiervoor is in de beschikbare literatuur geen bewijs.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Er zijn aanwijzingen dat digoxine bij ouderen meer toxiciteit geeft dan bij jongere mensen bij gelijke plasmaconcentraties. (18)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Algemene adviezen (onafhankelijk van leeftijd):

Creatinineklaring 10 – 50 ml/min: initiële onderhoudsdosering na opladen 0,125 mg per dag, vervolgens de dosering aanpassen op geleide van klinisch beeld. Monitor eventueel spiegels. (9,12)

Creatinineklaring < 10 ml/min: dosis gewoonlijk 0,0625 mg om de dag. Monitor spiegels. (12)

Bij ouderen is sowieso al dosisaanpassing nodig (zie hierboven), indien er ook sprake is van nierinsufficiëntie overweeg de dosering nog verder te verlagen of het interval te verlengen en monitor spiegels.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: niet vereist (3).

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1x per dag aangegeven dosering innemen (bij nierinsufficiëntie om de dag). Dit kan op een lege maag of met een maaltijd. Vermijd inname met vezelrijk voedsel. De tablet mag fijngemaakt worden. (3) Er is ook een elixer beschikbaar met een concentratie van 0,05 mg/ml, dit heeft na orale toediening een hogere biologische beschikbaarheid dan de tablet (75% versus 63%).

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Stopcriterium in verband met het risico op toxiciteit: > 0,125 mg/dag bij patiënten 70-85-jaar, > 0,0625 mg/dag bij patiënten > 85 jaar.

Overgevoeligheid voor digoxine, intermitterend compleet hartblock of tweedegraads AV-block (vooral bij Adams-Stokes-aanvallen in de anamnese), ventriculaire tachycardie of ventrikelfibrilleren en hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (behalve bij gelijktijdig bestaand atriumfibrilleren en hartfalen). (3)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

>60-69 jaar: 2885 patiënten,

>70-79 jaar: 2092 patiënten,

≥ 80 jaar: 425 patiënten.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2021)

65-74 jaar: 11315 mannen en 7114 vrouwen.

≥75 jaar: 20412 mannen en 30593 vrouwen.

Digoxine is sinds 1970 internationaal in de handel. (3)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

In de DIG trial, een placebo gecontroleerde RCT bij patiënten met hartfalen en sinusritme (n=3397, gemiddelde leeftijd 63 jaar, waarvan 1835 patiënten ouder dan 70 jaar, 22% vrouw, linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) ≤45%) had digoxinegebruik als toevoeging op diuretica en ACE-remmers geen significant effect op overall mortaliteit vergeleken met placebo (RR 0,99, 95% CI 0,91 tot 1,07, $p = 0,80$). (4) Wel was gebruik van digoxine geassocieerd met een 6% lager risico op ziekenhuisopname door alle oorzaken, een 27% lager risico op ziekenhuisopname vanwege hartfalen, en een 24% lager risico op hartfalen vergeleken met placebo (absolute risico reductie (ARR) 7,9%, RR 0,72, 95% CI 0,66 tot 0,79, $p < 0,001$). De mortaliteit door alle oorzaken was echter gelijk tussen digoxine en placebo gebruikers. In een post-hoc analyse van deze placebo gecontroleerde RCT werden patiënten gestratificeerd naar leeftijd: <50 (n=841), 50-59 jaar (n=1545), 60 - 69 jaar (n=2885), 70 - 79 jaar (n=2092) en ≥ 80 jaar (n=425). Leeftijd bleek geen invloed te hebben op deze risicoreductie. (5)

In twee uitkomst-gerichte cohortstudies is gekeken naar het risico op het optreden van events (all-cause mortality, heropnames in verband met hartfalen). In de eerste (prospectieve) studie (n=1833 patiënten, n=401 digoxine gebruikers, gemiddelde leeftijd 82 jaar, ejectiefractie ≥50%, 86% atriumfibrilleren, 64% vrouw) was digoxinegebruik na 1-jaar follow-up geassocieerd met een hogere incidentie van overlijden vergeleken met geen digoxinegebruik (3,21 versus 2,44 per 10-persoonsjaren, $p=0,019$). In een multivariate analyse bleek behandeling met digoxine geassocieerd met een verhoogd risico op overlijden (all-cause mortality) (HR=1,46, 95% CI 1,16 - 1,85, $p = 0,001$). De incidentie van het samengestelde eindpunt (heropname vanwege van hartfalen en/of mortaliteit) was hoger in de digoxinegroep dan in de niet-behandelde groep (6,72 versus 5,18 per 10-persoonsjaren, $p = 0,003$). In de multivariate analyse was behandeling met digoxine geassocieerd met een hoger risico op 1-jaarsoverlijden of heropname (HR = 1,35, 95% CI 1,13 - 1,61, $p = 0,001$). Het risico op deze eindpunten was hoger bij een lage hartfrequentie, maar neutraal bij hogere hartfrequenties. (13)

In de tweede (retrospectieve) uitkomst-gerichte cohortstudie (n=7374, ejectiefractie ≥50% en nog niet behandeld met digoxine) zijn 524 patiënten gestart met digoxine en (gematchte) controle-patiënten zonder digoxinegebruik. Uiteindelijk was er een gematcht cohort met 513 paren van patiënten bij wie wel en niet gestart is met digoxine met een gemiddelde leeftijd van 80 jaar (66% vrouw). In deze 1026 (gematchte) controle-patiënten met een ejectiefractie ≥50% was heropname vanwege hartfalen na 30 dagen 6% bij de behandelde en 9% bij de niet-behandelde groep (HR 0,70, 95% CI 0,45 - 1,10, $p = 0,124$, niet significant). Hazard ratio's (95% CI) voor heropname door alle-oorzaken na 30 dagen en dood door alle-oorzaken geassocieerd met de start van digoxine was 0,95 (0,73 - 1,23 $p=0,689$, niet significant) en 0,93 (0,55 - 1,56, $p=0,773$, niet significant), respectievelijk. Digoxinegebruik had geen invloed op de uitkomsten na een follow-up duur van 6 jaar. (14)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Het NNT voor het voorkomen van ziekenhuisopname vanwege toename van hartfalen

bedraagt 13 in een groot cohort volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar (n=3397, waarvan 1835 patiënten ouder dan 70 jaar. (4) Er zijn geen aanwijzingen dat het NNT voor alleen ouderen significant verschillend zou zijn.

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De time to benefit bij ouderen voor uitkomsten zoals ziekenhuisopname voor hartfalen is niet bekend, in de betreffende studie wordt vermeld dat het effect 'meteen na randomisatie' optrad. De gemiddelde follow-up in deze studie was 37 maanden.(4) Uit een studie bij 50 patiënten met atriumfibrilleren (leeftijd 71±13 jaar) bleek de gemiddelde tijd tot controle van de hartfrequentie 6 uur (range 3-15 uur) te bedragen (11).

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Nee.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen?

Vaak (1-10%): aandoeningen van het zenuwstelsel, duizeligheid, afname gezichtsvermogen (wazig zien of xanthopsie), aritmieën, geleidingsstoornis, bigeminie, trigeminie, PR-verlenging, sinusbradycardie, misselijkheid, braken, diarree, rash (1,2).

De risico's op mortaliteit en ongeplande ziekenhuisopnames ten gevolge van het gebruik van digoxine vergeleken met placebo wordt besproken in de paragraaf over effectiviteit.

Eudravigilance database: In de Europese database voor het melden van bijwerkingen wordt geen verhoogde reporting odds ratio gemeld voor ouderen >75 jaar vergeleken met jongere volwassenen.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt? Onbekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

De bijwerkingen van digoxine zijn dosisafhankelijk, waardoor ouderen een hoger risico hebben op bijwerkingen vanwege de veranderde farmacokinetiek (1,2). De aard van de bijwerkingen lijkt niet verschillend te zijn (7). Er zijn aanwijzingen dat digoxine bij ouderen meer toxiciteit geeft dan bij jongere mensen bij gelijke plasmaconcentraties. (18)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: mild (score van 1 uit 3 op de Anticholinergic Burden (ACB) scale, waarbij een score van 3 of meer klinisch relevant wordt geacht)(15)

Delier: zeer zelden (<0,01%): verwardheid.

Duizeligheid: vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie: duizeligheid en wazig zien kunnen optreden. Het valrisico kan hierdoor worden vergroot.

Sedatieve effecten: zeer zelden (<0,01%): lethargie en apathie.

Orthostatische effecten: geen.

Invloed op voedselinname: door het optreden van misselijkheid en braken kan de voedselinname verstoord worden.

Hemostase: zeer zelden (0,0001%): trombocytopenie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%): aritmieën, geleidingsstoornissen, bigeminie, trigeminie, verlenging van het PR-interval, sinusbradycardie.

Effecten op de cognitie: geen.

Invloed op rijvaardigheid: geen. (16)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Digoxine is substraat voor P-glycoproteïne (Pgp). Pgp remmers kunnen de concentratie digoxine verhogen. Pgp induceerders kunnen leiden tot een verlaging van de concentratie van digoxine. (3,9)

Toename concentratie digoxine

De digoxineconcentratie stijgt onder andere door amiodaron, chloroquine, ciclosporine, diltiazem, bepaalde hepatitis C medicatie (ledipasvir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir), bepaalde HIV-middelen (cobicistat, darunavir, rilpivirine, ritonavir), hydroxychloroquine, itraconazol, ketoconazol, kinidine, lapatinib, propafenon, vemurafenib of verapamil. (9)

Bij combinatie met amiodaron kan door gelijktijdige onderdrukking van de sinusknopactivatie bradycardie geïnduceerd worden. Bij combinatie met diltiazem of verapamil kan de vertraging van de atrioventriculaire geleiding additief zijn; deze combinatie wordt vaak bewust voorgeschreven bij atriumfibrilleren. (9)

De digoxineconcentratie stijgt door toevoeging van azitromycine, claritromycine, erytromycine of roxitromycine. Het antibioticum schakelt de presystemische eliminatie uit, waardoor de digoxineconcentratie stijgt; dit is waarschijnlijk bij 10% van de patiënten relevant. Bovendien remmen macroliden de tubulaire secretie via Pgp. De stijging van de digoxineconcentratie is na ongeveer 4 dagen meetbaar. (9)

Afname concentratie digoxine

De concentratie daalt door Pgp-inductoren, penicillamine, oraal toegediend sulfasalazine en tipranavir. (9)

Overige interacties

Absorptie: de absorptie neemt af bij gelijktijdig innemen met colestyramine. Digoxine moet ten minste 4 uur vóór colestyramine worden ingenomen. (9)

Middelen die een hypokaliëmie veroorzaken, kunnen een verhoogde gevoeligheid voor digoxine veroorzaken. Dit zijn onder andere lithium, corticosteroiden en lis- of thiazide diuretica. Controle van serumelektrolyten en nierfunctie wordt dan geadviseerd.(1,2)

Calcium kan ernstige aritmieën veroorzaken bij patiënten die digoxine gebruiken, vooral bij snelle intraveneuze toediening.(1,2)

Het interactiepotentieel

Zeer groot (>20 geneesmiddeleninteracties). (2,9)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Er bestaat een competitief antagonisme tussen digoxine en kalium: bij hypokaliëmie is er meer digoxine beschikbaar en neemt de kans op toxiciteit door digoxine toe. Bij braken of diarree (met hypokaliëmie als gevolg) kan de toxiciteit van digoxine dus toenemen.

Bij hypothyreoïdie is de halfwaardetijd mogelijk verlengd vanwege een verminderde klaring en kan dosisverlaging of verlenging van het interval nodig zijn. De halfwaardetijd is mogelijk verkort bij hyperthyreoïdie, waardoor dosisverhoging nodig kan zijn. (9)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Digoxine is een hartglycoside. Het grijpt aan op de natrium-kaliumpomp (Na-K-ATP-ase) en remt de uitwisseling van natrium en kalium. Hierdoor neemt de concentratie van de intracellulaire natriumionen toe en de concentratie van de intracellulaire kaliumionen af. Daarnaast neemt ook de instroom van calciumionen toe, waardoor de contractiekracht, contractiesnelheid en hartminuutvolume toenemen. De hartfrequentie en perifere vaatweerstand nemen af, waardoor de pre- en afterload van het hart afnemen. (1,9)

Daarnaast heeft digoxine een indirecte werking op het autonome zenuwstelsel, ook door het remmend effect op de natrium-kaliumuitwisseling. Verhoging van de efferente vagale impulsen verminderen de sympathicustonus, impulsgeleidingsfrequentie via de atria en AV-knoop verminderen de hartfrequentie. (1,9)

Digoxine heeft dus een positief-inotroop effect (versterking van de contractiekracht van het hart), negatief-dromotroop effect (remming van de AV-geleiding) en negatief-chronotroop effect (verlaging van de hartfrequentie). (6) De positief inotrope eigenschappen komen tot uiting bij hogere digoxinespiegels (met name > 0,9 ng/ml); bij lagere spiegels staat vagale stimulatie op de voorgrond). (17)

Absorptie:

Na orale toediening wordt digoxine geabsorbeerd uit de maag en het bovenste deel van de dunne darm (1,2). De biologische beschikbaarheid na orale toediening van de tabletvorm bedraagt ongeveer 63% en als drank ongeveer 75%. De maximale

serumconcentratie wordt na orale toediening na 2 tot 6 uur bereikt, na intraveneuze toediening na 1 tot 5 uur (1,9).

Distributie:

Het verdelingsvolume van digoxine is groot ten gevolge van binding aan lichaamswefsel, en bedraagt ongeveer 510 liter bij gezonde vrijwilligers [2]. De hoogste concentraties worden gevonden in het hart (ca. 30 keer zo hoog als in het plasma), de nieren en de lever. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 25%. (1,9)

Metabolisme:

Een klein gedeelte (ongeveer 13%) wordt gemetaboliseerd in de lever tot dihydrodigoxine en dioxigenine. Het overige deel wordt onveranderd uitgescheiden. (1,9)

Excretie:

Digoxine wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden met de urine. Bij gezonde personen wordt 60-75% van een intraveneuze dosis binnen 6 dagen uitgescheiden in onveranderde vorm. Ongeveer 3-5% wordt uitgescheiden met de feces en ongeveer 6-8% via de gal. De eliminatiehalfwaardetijd is lang (30-40 uur), en verlengd bij nierfunctiestoornissen (kan bij anurie oplopen tot 100 uur). Daarnaast is de halfwaardetijd verlengd bij hypothyreoïdie en verkort bij hyperthyreoïdie. (1,9)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Er is een single-dose studie uitgevoerd bij 6 jongere (gemiddeld $47 \pm 4,6$ jaar) en 7 oudere (gemiddeld $81 \pm 2,4$ jaar) patiënten. Zij kregen allen een dosering van 0,25 mg intraveneus, gevolgd door, na een interval van 2 weken, een dosering van 0,5 mg oraal. De gemiddelde plasma halfwaardetijd was langer bij de oudere patiënten ($69,6 \pm 13,1$ uur versus $36,8 \pm 4,5$ uur, $p < 0,05$, na toediening van de orale dosering). Klaring, zowel absoluut als gecorrigeerd voor gewicht, was verminderd in de oudere patiënten ($37,4 \pm 5,9$ ml/min versus $106,2 \pm 13,6$ ml/min, $p < 0,001$). Daarnaast werd gevonden dat verdelingsvolume gecorreleerd is aan leeftijd en significant lager is in oudere patiënten ($4,1 \pm 0,9$ L/kg versus $5,3 \pm 0,6$ L/kg). Wanneer verdelingsvolume werd gecorrigeerd voor gewicht, werd er geen significant verschil meer gevonden. (10)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

In ouderen is accumulatie te verwachten door een verlengde halfwaardetijd in geval van verminderde eliminatie door een verminderde nierfunctie en/of afgenomen body mass index (BMI). (7)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee: de biologische beschikbaarheid van digoxine na orale toediening van de tabletvorm bedraagt ongeveer 63% en als drank ongeveer 75%. Digoxine wordt nauwelijks door de lever gemetaboliseerd. (1,9)

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Ja, digoxine heeft een nauwe therapeutische breedte en spiegels worden geadviseerd indien er sprake is van slechte respons, bij veranderde nierfunctie, geneesmiddelinteracties, verdenking therapieontrouw, bij vermoeden van intoxicatie of wanneer een patiënt voor het eerst wordt ingesteld. (17)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ja, namelijk: "Aan ouderen kan een lagere dosis dan de gewone dosis voor volwassenen worden gegeven. Dit is omdat bij ouderen de nieren mogelijk minder goed werken. Uw arts zal de concentraties digoxine in uw bloed controleren en kan, zo nodig, uw dosis wijzigen". (1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter digoxine. [Internet] Available from: [IE0012115 \(geneesmiddeleninformatiebank.nl\)](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/IE0012115) [Geraadpleegd op 6 juli 2021].
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst digoxine. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/digoxine> [Geraadpleegd 6 januari 2022]
3. Ephor/NHG/KNMP Stop-NL. [02 Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patiënten-versie-2020 0.pdf \(ephor.nl\)](https://www.ephor.nl/02-Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patiënten-versie-2020-0.pdf) Geraadpleegd op 6 juli 2021.
4. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336: 525-533.
5. Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *JACC* 2001; 38(3): 806-813.
6. Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci S, Adams KW, Gheorghide M. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post-hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27(2): 178-186.
7. Cheng JWM, Rybak I. Use of digoxin for heart failure and atrial fibrillation in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8(5): 419-427.
8. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1-7.
9. KNMP Kennisbank, monografie digoxine Geraadpleegd op 6 juli 2021. Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.
10. Cusack B, Kelly J, O'Malley K, Noel J, Lavan J, Horgan J. Digoxin in the elderly: pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25(6): 772-776.
11. Siu C, Lau C, Lee W, Lam K, Tse H. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med* 2009; 37(7): 2174-2179.
12. Ashley C, Dunleavy A. 5th edition. *The Renal Drug Handbook*. Boca Raton: Taylor and Francis Group; 2019.

13. Llácer P, Núñez J, Bayés-Genís A, Martel AC, Cabanes-Hernández Y, Manglano JD, Rocha PA, Rangel LS, Gómez del Olmo V, Manzano L, Pérez-Barquero MM. Digoxin and prognosis of heart failure in older patients with preserved ejection fraction: Importance of heart rate. Results from an observational and multicenter study. *Eur J Int Med* 2019; 60: 18-23.
14. Lam PH, Packer M, Gill GS, Wu W, Levy WC, Zile MR, Brar V, Arundel C, Cheng Y, Singh SN, Allman RM, Fonarow GC, Ahmed A. Digoxin initiation and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Med* 2020; 133: 1187-1194.
15. Ephor. Ephor Anticholinergic Drugs. [Internet] Available from: <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/anticholinergic-drugs.pdf>. Geraadpleegd op 28 oktober 2021
16. Instituut Verantwoord Medicijngebruik. Rij veilig met medicijnen [Internet] Available from: rijveiligmetmedicijnen.nl. Geraadpleegd op 6 juli 2021.
17. Therapeutic Drug Monitoring en Farmacogenetica Monografieën. TDM monografie Digoxine. [Internet] Available from: <https://tdm-monografie.org/digoxine/>. Geraadpleegd op 6 juli 2021.
18. Miura T, Kojima R, Sugiura Y et al. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother*. 2000 Apr;34(4):427-32. doi: 10.1345/aph.19103. PMID: 10772425.