

# Digitalistherapie\*

DOOR I. S. MEERSCHWAM, CARDIOLOOG

*Inleiding.* Over de grondslagen en de toepassing van de digitalistherapie heersen bij vele artsen nog steeds misverstanden en misvattingen. De reden hiervan is in de eerste plaats onbekendheid met de moderne doseringsprincipes en in de tweede plaats het feit, dat velen de moderne, gezuiverde digitalispreparaten thans nog toepassen volgens oude regels en voorschriften. Deze stammen nog uit de tijd, waarin pulvis foliorum digitalis het belangrijkste digitalispreparaat was: een preparaat wisselend van gehalte aan zuivere glycosiden, moeilijk te standaardiseren, hoofdzakelijk bevattend het langwerkende glycoside digitoxine en door al deze eigenschappen moeilijk hanteerbaar. Wij beschikken thans over gezuiverde digitalisglycosiden met verschillende werkingssnelheden -duur, hetgeen de therapie veel gemakkelijker en veiliger maakt, mits men de eigenschappen en doseringsprincipes kent. Pulvis foliorum digitalis gebruiken wij niet meer.

Alvorens de techniek van de digitalistherapie te behandelen, dient iets te worden gezegd over de voornaamste werkingen en indicaties van deze medicatie. De belangrijkste werking van digitalis is de zogenaamde positieve inotropie, dat wil zeggen de versterking van de contractiekracht van het myocard, met als gevolg toename van het slag- en minuutvolume en daling van de veneuze druk. Het is uiteraard niet mogelijk in dit korte bestek nader in te gaan op het effect van digitalis op de hemodynamiek van het zieke en gezonde hart.

Digitalis heeft een remmende invloed op de hartfrequentie (negatieve chronotropie). Dit geschiedt waarschijnlijk deels via een direct remmende werking op de sinusknoop en deels via prikkeling van de vagus.

Digitalis vertraagt de prikkelgeleiding in het atrioventriculaire geleidingssysteem (negatieve dromotropie). Dit effect wordt bewerkstelligd door verlenging van de refractaire periode van het geleidingssysteem via directe beïnvloeding en door prikkeling van de vagus. Bij overdosering kunnen verschillende graden van atrioventriculair block ontstaan. Het geleidingsvertragende effect van digitalis komt het duidelijkst tot uiting bij boezemfibrilleren met hoge kamerfrequentie. Van de honderden impulsen per minuut die vanuit de fibrillerende atria het atrioventriculaire geleidingssysteem binnendringen, wordt, door de verlenging van de re-

fractaire periode van dit systeem, slechts een beperkt aantal naar de ventrikels geleid, waardoor een daling van de ventrikelfrequentie ontstaat.

Digitalis bevordert ectopische prikkelvorming in het myocard (positieve bathmotropie) en kan aldus aanleiding geven tot het ontstaan van extrasystolen en zelfs van levensgevaarlijke ritmestoornissen, zoals ventriculaire tachycardie of ventrikelfibrilleren.

*De voornaamste indicaties van digitalistherapie.* Deze zijn de volgende.

1 *Decompensatio cordis*, ongeacht de etiologie. Dit is verreweg de belangrijkste indicatie. Digitalistherapie is aangewezen zowel bij links- als bij rechtsdecompensatie en ook bij gedecompenseerd cor pulmonale, een indicatie die vroeger en door enkelen zelfs thans nog, wordt bestreden. Digitalis is geïndiceerd zowel bij lichte als bij ernstige decompensatie met boezemfibrilleren of regulair sinusritme, hoge of lage hartfrequentie, zelfs indien de decompensatie gepaard gaat met ernstige graden van atrioventriculair block, mits deze geleidingsstoornis niet door digitalis is veroorzaakt. *Decompensatio cordis* met ventriculaire extrasystolie is onzes inziens geen contra-indicatie tegen digitalistherapie. Meermalen hebben wij de laatste jaren gedecompenseerde patiënten gezien met ernstige ventriculaire extrasystolie, die door de behandelende arts uit vrees voor ernstiger ritmestoornissen niet, of niet voldoende waren gedigitaliseerd. Adequate digitalisatie deed de extrasystolie steeds verdwijnen. De meest spectaculaire successen met digitalistherapie worden verkregen bij *decompensatio cordis* met boezemfibrilleren en snelle kameractie. Digitalis doet de kamerfrequentie dalen, het polsdeficit verdwijnen en de decompensatieverschijnselen teruggaan. Bij decompensatie met sinusritme is het effect minder spectaculair, maar toch nog zeer duidelijk.

Het is naar onze mening niet juist patiënten met *decompensatio cordis* primair met diuretica te behandelen en pas indien hiermede niet voldoende succes is geboekt op digitalis over te gaan. Het is ons gebleken dat dit in de praktijk veelvuldig geschiedt. *Decompensatio cordis* is een uiting van myocardsufficiëntie, met als gevolg water- en zoutretentie: dit laatste kan worden bestreden met een diureticum. Het primaire doel dient echter te zijn verbetering van de myocardfunctie en dit bereikt men uitsluitend door toediening van digitalis.

2 Boezemfibrilleren met hoge kamerfrequentie, ook paroxysmaal boezemfibrilleren, zonder decom-

\* Naar een voordracht, gehouden tijdens de nascholingscursus voor huisartsen 1965-1966 in de Universiteitskliniek voor Cardiologie, Wilhelmina-Gasthuis, Amsterdam (hoofd: Prof. Dr. D. Durrer).

pensatio cordis. Digitalisatie verlaagt de kamerefrequentie en leidt in een klein aantal gevallen, zonder chinidinetoediening, tot sinusritme. Boezemfibrilleren met een normale kamerefrequentie (60 tot 90 slagen per minuut), zonder verschijnselen van decompensatio cordis, vormt géén indicatie voor digitalis-therapie.

3 Boezemfladderen met hoge kamerefrequentie. Door blokkering van de prikkelgeleiding in het atrioventriculaire geleidingssysteem wordt een aantal uit de boezem afkomstige impulsen niet naar de kamers voortgeleid, waardoor de hartfrequentie daalt. Digitalis doet het fladderen meestal in fibrilleren overgaan. Staakt men de digitalis-therapie, dan ziet men in een aantal gevallen sinusritme ontstaan. Sinusritme kan echter ook ontstaan zonder staken van de digitalis-therapie en ook zonder de tussenfase van boezemfibrilleren. De laatste jaren wordt boezemfladderen in de daartoe geoutilleerde ziekenhuizen steeds vaker met elektrische cardioversie en steeds minder vaak met digitalis behandeld. Boezemfladderen behoort namelijk tot de ritmestoornissen die het gemakkelijkst met deze therapie zijn te beëindigen.

4 Paroxysmale supraventriculaire tachycardie. Indien de gebruikelijke vagusprikkelende manouevres zoals druk op de sinus caroticus, persen of opwekken van de braakreflex niet helpen en de patiënt dreigt te decompenseren, is digitalisatie geïndiceerd, indien spoed is geboden dient zulks langs intraveneuze weg te geschieden. In de praktijk kan zonder electrocardiogram en soms zelfs met de differentiële diagnose tussen supraventriculaire en ventriculaire tachycardie zeer moeilijk zijn. Bij de laatstgenoemde ritmestoornis is digitalis gecontraïndiceerd. In het kader van dit artikel kan niet op de „bedside”-diagnose van deze ritmestoornissen nader worden ingegaan. Bij twijfel moet men volstaan met de vagusprikkelende handgrepen en men moet trachten zo spoedig mogelijk cardiologische hulp te verkrijgen.

De belangrijkste contra-indicatie tegen digitalis-therapie is digitalisoverdosering.

Herhaaldelijk blijkt dat digitalis wordt voorgeschreven op grond van foutieve indicaties, welke men schijnindicaties zou kunnen noemen („nonindications” in de Angelsaksische literatuur). Het heeft bijvoorbeeld geen zin digitalispreparaten te geven aan:

a Patiënten met boezemfibrilleren bij hyperthyreoidie. Digitalis heeft hierop nauwelijks enig effect. Behandeling van de thyreotoxicose doet de ritmestoornis meestal verdwijnen.

b Patiënten met tachycardie veroorzaakt door hyperthyreoidie, koorts, medicamenten of neurocirculatoire asthenie.

c Oudere mensen met pneumonie of andere infectie, zonder verschijnselen van hartziekte. Vroeger, en naar ons is gebleken ook thans nog, werd door sommigen aan deze groep patiënten een kleine hoeveelheid digitalis voorgeschreven „om het hart

te ondersteunen”. Dit is volstrekt onnodig, bovendien heeft een dergelijke medicatie geen enkel effect. Hetzelfde geldt voor de profylactische toediening van digitalis aan oudere mensen preoperatief.

d Patiënten met angina pectoris en hartinfarct, zonder verschijnselen van decompensatio cordis. Toediening van digitalispreparaten aan deze patiënten is niet alleen zonder nut doch zelfs hinderlijk, omdat digitalis juist die gedeelten van het electrocardiogram beïnvloedt (ST-segment, T-top) die voor de diagnose coronarialijden van groot belang zijn, zodat de interpretatie van het electrocardiogram wordt bemoeilijkt.

e Patiënten met niet-cardiale shock. Zelfs bij patiënten met cardiale shock zoals bij acuut myocardinfarct zonder verschijnselen van decompensatio cordis, is de indicatie voor digitalisatie twijfelachtig.

f Patiënten met een goed gecompenseerd hartlijden in het algemeen.

*Techniek van de digitalisatie-therapie.* Het fundamentele principe van deze therapie berust op het feit dat digitalis pas dan enige werkzaamheid kan ontplooien, wanneer door toediening van een vrij hoge aanvangsdosis, een bepaalde „digitalisspiegel” in het organisme is opgebouwd. Het woord „digitalisspiegel” is niet helemaal juist, omdat het tot nu toe niet is gelukt een betrouwbare methode te vinden om het digitalisgehalte van het bloed of van andere lichaamsvochten te meten. Blijft de digitalis concentratie van de weefsels beneden deze spiegel, dan is het middel onwerkzaam. De hoeveelheid digitalis, noodzakelijk voor het opbouwen van een werkzame spiegel, noemt men de digitaliseringsdosis. Is deze spiegel eenmaal bereikt en is men aldus in de therapeutische zone gekomen, dan is het zaak op dit niveau te blijven door het geven van een kleinere onderhoudsdosis. Hierbij dient enerzijds te worden opgelet dat men niet onder de werkzame spiegel zakt, omdat het effect dan verdwijnt; anderzijds mag men niet in de toxische zone terechtkomen. De vraag of men de therapeutische zone bereikt en hoe snel, hangt af van de volgende factoren welke men zelf in de hand heeft.

De wijze van toediening. Het is duidelijk dat intraveneuze toediening snellere digitalisatie teweegbrengt dan intramusculaire of orale.

De dosisgrootte en -frequentie.

De keuze van het preparaat (resorptiepercentage, begin van de werking, werkingsduur).

Het is zonder meer duidelijk dat, wil men een snel effect bereiken, bijvoorbeeld bij asthma cardiale of longoedeem, de intraveneuze weg zal moeten worden gekozen, terwijl de dosering hoog en frequent en het preparaat snel- en liefst kortwerkend moet zijn. Heeft men minder haast, dan kan een minder snel werkend preparaat langs orale weg worden gegeven. Geeft men een vrij kort werkend preparaat bijvoorbeeld digoxine oraal, in lage dosering en geringe toedieningsfrequentie, dan is de kans groot dat de therapeutische zone nooit zal

worden bereikt. In dit verband moet erop worden gewezen dat het algemeen ingeburgerde invoeren van stopdagen bij behandeling met digoxine of cedilanide obsoleet en onlogisch is. Het kan het effect van de therapie teniet doen, omdat er geen gelegenheid bestaat een therapeutische spiegel op te bouwen. Anderzijds zij men voorzichtig met preparaten met lang durende werking zoals digitaline en digitoxine, aangezien bij te hoge dosering en te frequente toediening het gevaar van overdosering en intoxicatie bestaat.

Uit het bovenstaande blijkt duidelijk dat voor een effectieve en verantwoorde toepassing van digitalistherapie, kennis van de belangrijkste eigenschappen van enkele, in de praktijk het meest gebruikte preparaten onontbeerlijk is. In *tabel 1* wordt hiervan een overzicht gegeven.

Uit deze gegevens kan men de volgende conclusies trekken. Ouabaine intraveneus toegediend is het snelst werkzaam; per os gegeven is dit preparaat onwerkzaam. Het resorptiepercentage van cedilanide is aanzienlijk lager dan dat van digoxine, zodat de dosering van eerstgenoemd preparaat per os gegeven, bijna dubbel zo hoog dient te zijn als dat van digoxine, wil men hetzelfde effect bereiken. Digitaline wordt voor bijna 100 procent uit de darm geresorbeerd. Het is het langst werkzame preparaat, het effect kan bijna drie weken duren. Hoewel de totale hoeveelheid digitalis, noodzakelijk voor het verkrijgen van een optimaal therapeutisch resultaat, van patiënt tot patiënt wisselt en zelfs bij eenzelfde individu op verschillende tijdstippen niet dezelfde is, bleek het in de praktijk toch mogelijk voor elk preparaat, zij het globaal, de totale digitaliseringsdosis, alsmede de onderhoudsdosis per dag aan te geven. Een overzicht hiervan wordt in *tabel 2* gegeven.

Zoals reeds hierboven is vermeld, zijn de waarden aangegeven in *tabel 2* slechts globaal. Zij stellen gemiddelden voor van hoeveelheden, die nodig waren voor optimale digitalisatie en onderhoudsdoseringen van grote groepen patiënten. Bij de behandeling van de individuele patiënt kan het noodzakelijk zijn van deze waarden af te wijken, afhankelijk van verschillende factoren zoals leeftijd en gewicht van de patiënt, ernst van de toestand, tegelijkertijd te geven andere medicaties of het bestaan van complicaties. Bereikt men met de hierboven aangegeven dosering niet het gewenste therapeutische effect, dan kan deze dosis zonder be-

zwaar worden verhoogd. Treden bij een lagere dan de aangegeven dosering verschijnselen van intoxicatie op, dan dient de toediening te worden gestaakt.

De snelheid waarmee een patiënt dient te worden gedigitaliseerd, hangt af van de ernst van zijn toestand. Bij acute noodsituaties zoals asthma cardiale en longoedeem is snelle, vaak intraveneuze digitalisatie noodzakelijk. Een patiënt met beginnende decompensatio cordis kan langzaam bijvoorbeeld in drie dagen of in een week worden gedigitaliseerd. Men passe nooit snelle en vooral geen intraveneuze digitalisatie toe wanneer de toestand het niet absoluut noodzakelijk maakt, omdat bij deze toedieningswijze de kans op complicaties zoals ritmestoornissen groter is. Anderzijds dient men er rekening mede te houden dat de digitaliseringsdosis bij langzame toediening groter moet zijn dan bij snelle, omdat tijdens de langere toedieningsperiode een zekere hoeveelheid digitalis wordt uitgescheiden casu quo door het organisme onwerkzaam wordt gemaakt.

Men moet niet te vaak van preparaat veranderen. Het is beter een grondige ervaring op te doen met een of twee preparaten en hiermede te blijven werken. Patiënten die behalve met digitalis ook met een diureticum uit de thiazidreeks (chlortide en andere) of met furseamide (Lasix) worden behandeld — hetgeen in de praktijk veelvuldig gebeurt — dienen kaliumsuppletie te ontvangen, liefst in de vorm van een kalium-chloride drank (bijvoorbeeld 2 g KCl per dag). De door deze diuretica soms veroorzaakte kaliumdepletie verhoogt de kans op levensgevaarlijke ritmestoornissen bij patiënten die met digitalis worden behandeld.

\* \* \*

Hoe digitaliseert men een patiënt in de praktijk? Zoals gezegd hangt dit af van de ernst en de aard

*Tabel 2. Dosering van de belangrijkste digitalispreparaten.*

Preparaat	Digitalisatie-dosis intraveneus	Digitalisatie-dosis oraal	Onderhoudsdosis
Ouabaine	0,7-1 mg	—	—
Digoxine	1,25 mg	2-5 mg	0,25-0,75 mg
Cedilanide	1,6 mg	5-10 mg	0,5-1,2 mg
Digitaline	1,2-2,0 mg	1,2-2,0 mg	0,05-0,2 mg

*Tabel 1. Enkele eigenschappen van de belangrijkste digitalispreparaten.*

Preparaat	Begin van het effect		Resorptiepercentage	Werkingsduur na volledige digitalisatie
	Intraveneus	Oraal		
Ouabaine	3 tot 10 minuten	—	—	12 uur tot 3 dagen
Digoxine	1/4 tot 1 uur	2 tot 6 uur	50 tot 60	3 tot 5 dagen
Cedilanide	10 tot 30 minuten	1 tot 4 uur	40	3 tot 5 dagen
Digitaline	—	12 tot 24 uur	75 tot 100	14 tot 21 dagen

van de toestand. Voor de techniek van snelle intraveneuze digitalisatie van patiënten met asthma cardiale of longoedeem, moge worden verwezen naar het artikel over de behandeling van deze toestanden.\* Een patiënt met duidelijk aanwezige, echter geen alarmerende tekenen van decompensatio cordis kan in drie dagen, uiteraard per os, worden gedigitaliseerd. Men geve bijvoorbeeld gedurende deze drie dagen 0,5 mg digoxine of 1 mg cedilanide, of 0,2 mg digitaline twee- tot driemaal daags waarna, afhankelijk van het effect, op een onderhoudsdosis kan worden overgegaan. Ambulante patiënten met lichte of matig ernstige verschijnselen van decompensatie kunnen nog langzamer, bijvoorbeeld in een week worden gedigitaliseerd. De gemiddelde dagdosis gedurende deze week is dan 0,75 mg digoxine, 1,5 mg cedilanide of 0,3 mg digitaline. Wij willen nogmaals de nadruk leggen op het feit dat de hier opgegeven doseringen slechts gemiddelden zijn. In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn deze doseringen lange tijd voort te zetten of zelfs te verhogen, afhankelijk van het bereikte therapeutische effect; in andere gevallen kan, na een korte digitalisatieperiode, op de onderhoudsdosering worden overgegaan.

De beoordeling van het therapeutische effect van digitalis is bij patiënten met decompensatio cordis en boezemfibrilleren gemakkelijker dan bij patiënten met sinusritme. Is bij een patiënt met boezemfibrilleren onder invloed van digitalis de hartfrequentie tot normale waarden gedaald, dan mag worden aangenomen dat het optimale effect van de therapie is bereikt. Men moet echter niet de fout maken om uitsluitend op de hartfrequentie tijdens bedrust af te gaan. Loopt de hartfrequentie bij een dergelijke patiënt reeds na geringe inspanning, bijvoorbeeld na een korte wandeling, sterk op (boven 100 tot 110 slagen per minuut), dan is dit een teken van onvoldoende digitalisatiegraad en dient de dosis te worden verhoogd. Anderzijds dient men te weten dat het bij patiënten met boezemfibrilleren en complicaties zoals koorts, longembolieën of hyperthyreoidie, niet lukt de kamerfrequentie met digitalis te normaliseren. Reageert de kamerfrequentie niet of onvoldoende op adequate digitalisatie, dan moet men op deze complicaties zijn bedacht en de dosis niet verder verhogen, alvorens men derge-

lijke complicaties heeft uitgesloten. Bij patiënten met sinusritme is het therapeutische effect te beoordelen aan de toename van de diurese, het verminderen van de dyspnoe en van de crepities boven de longbases, het verdwijnen van de oedemen en de daling van de veneuze druk.

*Digitalisintoxicatie.* Tenslotte zeer in het kort, een en ander over de verschijnselen van digitalisintoxicatie. Deze zijn te groeperen in: gastro-intestinale stoornissen; ritme- en geleidingsstoornissen van het hart en neuro-oculaire symptomen.

*Gastro-intestinale stoornissen.* Misselijkheid, braken en diarree zijn bekende verschijnselen van digitalisoverdosering. Meestal gaat hieraan een periode van anorexie vooraf. Het braken heeft een centrale oorzaak, het komt immers ook voor bij intraveneuze of intramusculaire toediening. Men mag niet vergeten dat misselijkheid en braken bij sommige, ernstig gedecompenseerde, patiënten ook voorkomen zonder digitalistherapie.

*Ritme- en geleidingsstoornissen van het hart.* Ventriculaire extrasystolie in de vorm van bigemnie is waarschijnlijk de meest frequente ritmestoornis bij digitalisoverdosering. Daarop volgen, in orde van frequentie: eerstegraads atrioventriculair block, de ernstiger graden van een dergelijk block, paroxysmale ventriculaire en supraventriculaire tachycardieën met inbegrip van nodaal ritme, sinusaritmie en sinusstilstand. Niet zelden ontstaan deze stoornissen zonder dat hieraan andere tekenen van digitalisintoxicatie zoals gastro-intestinale klachten, zijn voorafgegaan. Zoals reeds hierboven is uiteengezet, wordt het ontstaan van deze aritmieën bevorderd door kaliumdepletie, veroorzaakt door gelijktijdig gebruik van kaliumuitdrijvende diuretica.

*Neuro-oculaire symptomen.* Hiertoe behoren verschijnselen zoals wazig zien, stoornissen in de kleurperceptie, het zien van gekleurde, vooral gele en groene halo's om de voorwerpen, voorts moeheid, slapeloosheid en verwardheid, tot delirante toestanden toe. Bekend is echter dat de laatstgenoemde verschijnselen ook zonder digitalistoediening voorkomen bij ernstig gedecompenseerde patiënten met elektrolytenstoornissen als gevolg van excessieve diuretische therapie gecombineerd met streng zoutloos dieet.

\* Meerscham J. S. (1968) huisarts en wetenschap 11, 396.