

Ist Digitalis noch zeitgemäss?

R. Kobza, R. Candinas, G. Noll, T. F. Lüscher

Zusammenfassung

Die günstige Wirkung von Digitalis bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde bereits 1785 von Withering beschrieben. Digoxin war lange Zeit in der Behandlung des Vorhofflimmerns und der Herzinsuffizienz fest etabliert, obwohl bis vor kurzem keine gesicherten Daten aus randomisierten Studien vorlagen. Erst in den letzten 20 Jahren wurde die Effektivität von Digoxin in einigen plazebokontrollierten, randomisierten Studien untersucht. Die Therapie der Herzinsuffizienz hat sich in den letzten Jahren fundamental verändert – ist der Einsatz von Digoxin daher heute noch zeitgemäss?

In dieser Übersichtsarbeit wird zuerst auf die Geschichte und Herkunft von Digitalis eingegangen, danach werden die Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungen beschrieben. Insgesamt hat die Bedeutung von Digoxin aufgrund der aktuellen Datenlage deutlich abgenommen. Zwar führt Digoxin bei Patienten mit Herzinsuffizienz und systolischer Dysfunktion zu einer Reduktion der Hospitalisationsrate, die Gesamtmortalität wird aber nicht beeinflusst. Daher sollte es bei Patienten, die unter ACE-Hemmer, Diuretika (Spironolacton) und Betablocker asymptomatisch sind, nicht eingesetzt werden. Die Wirkung von Digoxin in der Herzinsuffizienztherapie unter gleichzeitiger Betablockerbehandlung ist bisher nicht untersucht. Zur Konversion des Vorhofflimmerns ist Digoxin nicht geeignet. Seine vagotonische Wirkung führt nur in Ruhe und nicht unter Belastung zu einer Reduktion der Herzfrequenz. Abschliessend wird auf die Behandlung der Digoxin-Intoxikation eingegangen und die gängigen Kontraindikationen und Interaktionen beschrieben.

Abbildung 1.

1a. William Withering, 1741–1799.

Mit freundlicher Genehmigung von der Moody Medical Library, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

1b. Digitalis lanata (Wolliger Fingerhut).

Mit freundlicher Genehmigung von Ralf Rebmann (www.gifte.de).



1a



1b

HerzKreislaufZentrum,
Kardiologie, UniversitätsSpital

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher
Abteilungsleiter Kardiologie
UniversitätsSpital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

cardiotfl@gmx.ch

Geschichte

1775 beschrieb der englische Arzt William Withering (Abb. 1a), dass die Blätter des roten Fingerhutes (*Digitalis purpurea*) gewisse Formen der Wassersucht (dropsy) günstig beeinflussen [1]. John Ferriar schrieb 1799 ihren günstigen Effekt einer primären Wirkung auf das Herz zu [2].

Herzglykoside wurden in der Folge seit über zwei Jahrhunderten in der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt. Jedoch kam es über die Rolle von *Digitalis* bereits seit dem 19. Jahrhundert zu einer der ältesten und anhaltendsten Kontroversen der Medizingeschichte; die Debatte zwischen Sir James Mackenzie [3] und Henry Christian [4] über den Gebrauch von *Digitalis* bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist gut dokumentiert. Sir James verfocht den Gebrauch von *Digitalis* nur bei mit Vorhof-Arrhythmien vergesellschafteter Herzinsuffizienz. Dr. Christian meinte, dass die Effektivität von Digoxin unabhängig davon war, ob der Puls regelmässig oder arrhythmisch sei.

Herkunft und chemische Struktur

Digoxin, in der Schweiz das meist gebrauchte Herzglykosid, stammt vom wolligen Fingerhut (*Digitalis lanata*, siehe Abb. 1b). Herzwirksame Glykoside, auch Cardiosteroide genannt, bestehen chemisch aus einer Steroidstruktur mit ungesättigtem Lactonring und ätherartig gebundenen Zuckermolekülen (Abb. 2). Andere Moleküle mit ähnlicher Wirkung sind Digitoxin und Strophanthidin.

Wirkungsmechanismen

Inotrope Wirkung. Herzglykoside binden sich an das membranständige Enzym Na^+/K^+ -

ATPase der Herzmuskelzellen und hemmen dessen Aktivität (Abb. 3). Die Na^+/K^+ -ATPasen pumpen in die Zelle eingetretenes Na^+ wieder in den Extrazellulärraum und transportieren aus der Zelle herausgetretenes K^+ wieder hinein. Sie halten somit die transmembranalen Konzentrationsgradienten für K^+ und Na^+ , das negative Ruhemembranpotential und die normale elektrische Erregbarkeit aufrecht. Eine Hemmung der Na^+/K^+ -ATPasen erhöht das intrazelluläre Natrium, welches den Na^+ -Konzentrationsgradient als treibende Kraft für den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austausch senkt und in der Folge zu einem erhöhten intrazellulären Kalzium führt. Dieser Anstieg des intrazellulären Kalziums erhöht die myokardiale Kontraktionskraft durch Anstieg der Geschwindigkeit und des Ausmasses der Sarkomer-Verkürzung. Dieser inotrope Effekt von Digoxin findet sowohl in der gesunden, als auch insuffizienter atrialer und ventrikulärer Muskulatur statt und führt zur Verlängerung der Belastungszeit und einer Verbesserung der Auswurfraction, die bei der Erhöhung der enddiastolischen Volumina vor allem auf die Reduktion der endsystolischen Volumina zurückgeführt wird [5].

Wirkung auf Gefässmuskulatur und das autonome Nervensystem.

Bei Gesunden erhöht Digoxin den peripheren Widerstand und den venösen Tonus durch Anheben des intrazellulären Kalziums in den glatten Gefässmuskelzellen. Dieser Effekt wird bei herzinsuffizienten Patienten, möglicherweise bedingt durch eine erhöhte sympathische Aktivität, nicht beobachtet [6].

Digoxin erhöht die parasympathische Aktivität, was zur Abnahme der Herzfrequenz und der atrioventrikulären Überleitung führt (negativ chronotrope und dromotrope Wirkung). Bei herzinsuffizienten Patienten hat Digoxin einen sympatholytischen Effekt [7], der wahrscheinlich ZNS-vermittelt ist. Dieser führt zu einer Abnahme der Herzfrequenz, der sympathischen Aktivität und der Plasma-Noradrenalin-Konzentration.

Bei chronischer Herzinsuffizienz vermindert *Digitalis* die Plasma-Renin-Aktivität [8], was zu einer Abnahme des Plasma-Aldosterons führt. Dies wird wahrscheinlich durch die Erhöhung des kardialen Output, die Hemmung der renalen Natrium-Pumpe, die verminderte sympathische Aktivität und Aktivierung des atrialen natriuretischen Peptides bewirkt.

Digoxin verbessert die bei Herzinsuffizienz verminderte Barorezeptor-Sensitivität wahrscheinlich durch einen direkten Effekt auf die Rezeptoren oder indirekt durch Verbesserung der Blutdruck- und Füllungsdrücke [9–10]. Verbesserte Sensitivität der Barorezeptoren vermindert wiederum die ZNS-vermittelte sympathische Aktivität.

Abbildung 2.
Strukturformel Digoxin.

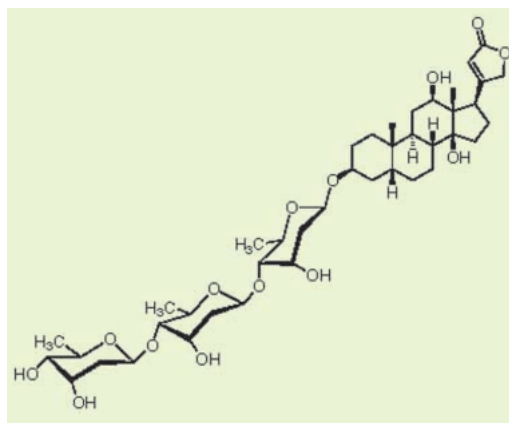
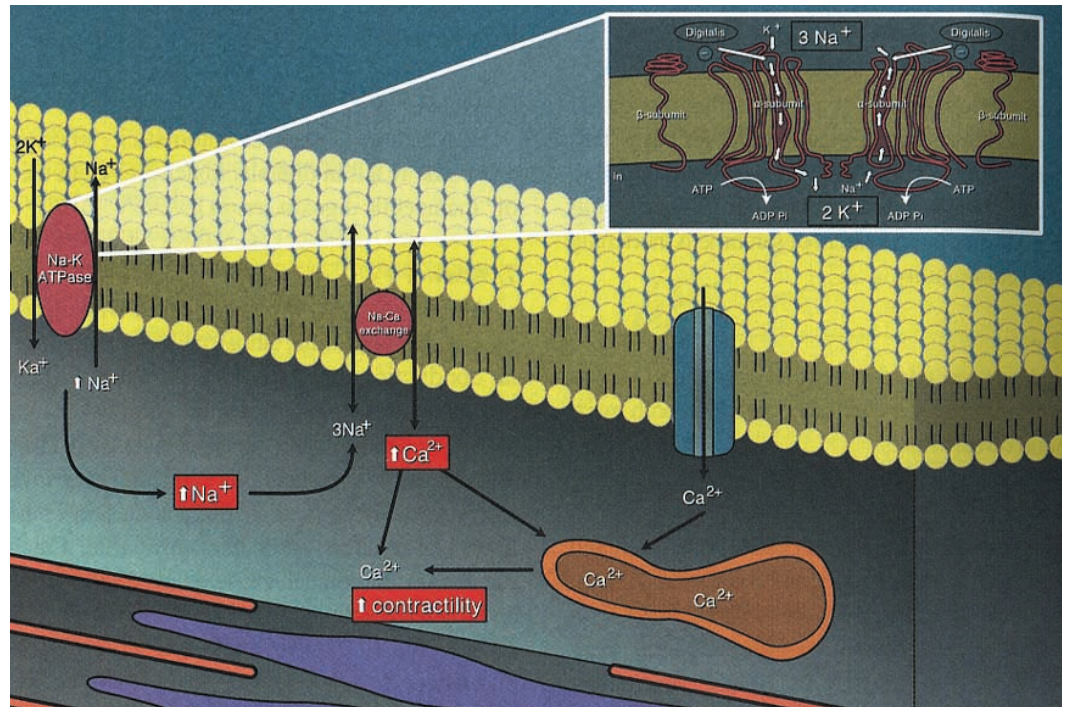


Abbildung 3.

Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase durch Digoxin. Die Natrium-Kalium-ATPase transportiert drei Natrium-Ionen aus der Zelle und zwei Kalium-Ionen in die Zelle. Die Hemmung der Natrium/Kalium-Pumpe erhöht das intrazelluläre Natrium, was durch Natrium-Kalzium-Austausch zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziums führt. Das erhöhte intrazelluläre Kalzium erhöht durch Beschleunigung und Intensivierung der Sarkomerverkürzung die muskuläre Kontraktionskraft. Vergrössert sieht man die angenommene Struktur der Natrium-Kalium-ATPase, bestehend aus 2 α -Untereinheiten und 2 umgebende β -Untereinheiten. Die α -Domäne enthält einen Ionen-Kanal, die äussere Digoxin-Bindungsstelle, die äussere Kalium-Bindungsstelle, die innere Natrium-Bindungsstelle und die ATP-Hydrolysen-Seite.

Aus Mayo Clinic Cardiology Rewiew. Second edition. JG Murphy (ed.). Philadelphia, 2000; Lippincott Williams & Wilkins, p. 1222. Mit freundlicher Genehmigung der Mayo Foundation for Medical Education and Research und Lippincott Williams and Wilkins.



Elektropysiologische Wirkung. Die elektrophysiologischen Wirkungen von Digitalis beruhen vor allem auf einer Stimulation des Vagotonus und einer Bremsung der sympathischen Aktivität. Die direkten Effekte wie die Hemmung der Natrium/Kalium-Pumpe tragen nur teilweise dazu bei.

Im Erregungsleitungssystem bewirkt Digoxin in therapeutischen Konzentrationen eine vagal vermittelte Verlängerung der AV-Überleitungszeit. Bei höheren Konzentrationen kann es zu Sinusbradykardie, bzw. Sinusstillstand und Verlängerung bzw. Blockierung der AV-Überleitung kommen.

In der arbeitenden Herzmuskulatur führt Digoxin in therapeutischen Konzentrationen zur Erhöhung der Überleitungsgeschwindigkeit und zur Verkürzung der Refraktärperiode. Bei höheren (toxischen) Konzentrationen nimmt das maximale diastolische Membranruhepotential ab, als Folge davon nimmt die Automatie im Vorhof und im His-Purkinje-System zu. Die Hauptwirkung von Digoxin ist die vagal vermittelte Verminderung der Ventrikelfre-

quenz, die durch eine Verlangsamung der AV-Überleitung bewirkt wird. Normalerweise wirkt Digoxin nur in knapp oder ganz toxischer Dosierung direkt auf die AV-Überleitung. Bei herztransplantierten Patienten, das heisst beim denervierten Herzen hat Digitalis keine oder erst in toxischen Dosierungen eine Wirkung, was die vagusvermittelte Verlangsamung der AV-Überleitung unterstreicht. Die vagolytische Wirkung von Atropin oder Sport hebt die vagal vermittelte Digitalis-Wirkung auf. Deshalb besteht bei aktiven Patienten eine geringe Wirkung auf die Frequenzkontrolle. Die negativ dromodrope Wirkung wird vor allem nachts bei Patienten mit Vorhofflimmern beobachtet, so sieht man bei diesen Patienten lange Pausen von drei bis sechs Sekunden.

Nebenwirkungen und Toxizität

Digoxin hat eine schmale und interindividuell verschiedene therapeutische Breite. Nebenwirkungen können selbst bei therapeu-

Tabelle 1. Neben- und toxische Wirkungen von Digitalis.**Kardial (vagale und direkte Effekte)**

Sinusknoten:	Sinusbradykardie, sinoatrialer Arrest oder Exitblock
Vorhof:	paroxysmale atriale Tachykardie, vagal induziertes Vorhofflimmern, Dispersion der Refraktärzeit
AV-Knoten:	AV-Blockierungen, junktionaler Rhythmus
His-Purkinje-System:	junktionale Ektopien, Escape- oder akzelerierte Rhythmen, nichtparoxysmale junktionale Tachykardie
Ventrikel:	Extrasystolie (Bigeminus oder Trigemini, unifocal oder multifokal), faszikuläre oder bidirektionale ventrikuläre Tachykardie

Gastrointestinal

Appetitlosigkeit, Erbrechen (50–80% der Patienten) (Chemorezeptoren in der Area postrema der Medulla oblongata)

Vasokonstriktorisches Effekt (Mesenterialischämie)

ZNS

Kopfschmerzen, Müdigkeit, Malaise, neuralgische Schmerzen, Agitation/Angustzustände, Desorientierung, Verwirrung, Delirium, Krämpfe

Visuelle Symptome

Skotome, Flackern, Halos, veränderte Farbwahrnehmung (Grün-Gelbsehen)

Andere

Allergische Hautreaktionen

Gynäkomastie

Sexuelle Dysfunktion

tischen Digoxin-Spiegeln auftreten, insbesondere wenn gleichzeitig eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie vorliegt, welche die ventrikuläre Automtizität erhöhen und die Schwelle für kardiale Arrhythmien senken.

Die toxische Wirkung von Digoxin kann bei Überdosierung oder bei renaler Insuffizienz auftreten. Toxische Symptome werden meist erst bei einem Digoxinspiegel $>2,0$ ng/ml beobachtet.

Bei chronischer Überdosierung von Digoxin kann es durch Stimulation der Chemorezeptoren in der Area postrema der Medulla oblongata zu gastrointestinalen Nebenwirkungen (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) kommen. Häufig treten auch durch vagale und direkte Effekte des Digoxins verursachte Arrhythmien auf (Tab. 1).

Andere Nebenwirkungen sind Sehstörungen (veränderte Farbwahrnehmung, Halos) und zentralnervöse Symptome. Selten tritt eine Gynäkomastie auf, die wahrscheinlich mit der Steroidstruktur des Medikamentes zusammenhängt.

Bei Patienten mit schwerer Arteriosklerose kann es durch die direkten vasokonstriktorisches Effekte des Digoxins zu Koronar – beziehungsweise Mesenterialischämien kommen.

Entsprechend ist Digoxin bei myokardialer Ischämie, z.B. nach akutem Myokardinfarkt, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [11] und sollte daher in dieser Situation keine Verwendung finden.

Die gesteigerte Automtizität beruht auf sogenannten Nachdepolarisationen, die während der Phase 3 des monophasischen Aktionspotentials auftreten. Sie wird durch Hypokaliämie weiter gesteigert. Hingegen wird das Auftreten dieser verzögerten Nachdepolarisationen, die die Schwelle erreichen könnten, durch eine Hyperkaliämie antagonisiert. Eine Hyperkaliämie kann umgekehrt zu einer Verstärkung der durch Digoxin verursachten Überleitungsverzögerung, insbesondere im AV-Knoten, führen. Erhöhte Kalzium-Spiegel erhöhen die ventrikuläre Automtizität, weshalb die parenterale Kalzium-Verabreichung bei Patienten, die mit Digoxin behandelt werden, zu letalen ventrikulären Arrhythmien führen kann.

Prinzipiell gilt, dass ein regelmässiges Monitoring des Digoxinspiegels nicht sinnvoll ist. Nur bei Verdacht auf eine Digitalis-Nebenwirkung, beziehungsweise -Intoxikation ist eine Spiegelbestimmung indiziert. Digitalis wird nach Zielwirkung, selten aber über 0,25 mg täglich, dosiert.

Therapeutische Einsatzgebiete von Digoxin in der Vergangenheit und aktuell

Vorhofflattern und -flimmern. Digoxin war lange Zeit das meist gebrauchte Medikament zur Behandlung des Vorhofflimmerns. Es wurde für folgende Indikationen empfohlen:

- Konversion von paroxysmalem Vorhofflimmern
- zur Prävention von Rezidiven bei intermittierendem Vorhofflimmern
- zur ventrikulären Frequenzkontrolle bei chronischem Vorhofflimmern

Zudem wurde Digoxin nachgesagt, dass es die Frequenz bei einem Vorhofflimmerrezidiv vermindert und so dieses besser verträglich mache.

Diese Indikationen wurden in den letzten Jahren in verschiedenen klinischen Studien untersucht. So konnte gezeigt werden, dass Digoxin in therapeutischer Dosierung bei Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern (weniger als sieben Tage alt) und normaler linksventrikulärer Funktion keine Wirkung auf die Konversionsrate aufweist [12–14]. Immerhin bestätigten diese Studien, dass Digoxin die ventrikuläre Frequenz in Ruhe signifikant, klinisch jedoch nur mässig relevant, reduziert (10–13 Schläge/Minute).

Francis Murgatroyd und Mitarbeiter [15] zeigten kürzlich, dass Digoxin bei Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern die Häufigkeit von symptomatischen Attacken leicht reduziert. Diese Wirkung von Digoxin ist jedoch wahrscheinlich nicht durch einen direkten elektrophysiologischen Effekt bedingt, sondern darauf zurückzuführen, dass die Patienten unter Digoxin wahrscheinlich aufgrund der tieferen Ventrikelfrequenz weniger symptomatisch sind. Die gleiche Studie zeigte auch, dass mit Digoxin über 24 Stunden keine genügende Frequenzkontrolle erreicht werden konnte und Digoxin somit die Patienten nicht vor einer allfälligen tachykardiebedingten Kardiomyopa-

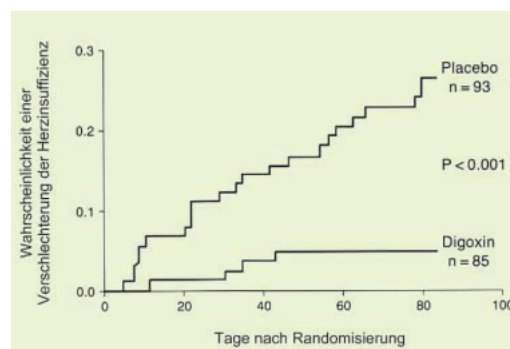
thie schützt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Untersuchungen, die zeigten, dass Digoxin unter körperlicher Anstrengung die Herzfrequenz nicht bremst (aufgrund der primär vagusvermittelten Wirkung von Digitalis). Zusätzlich wurde nachgewiesen [16–17], dass Digoxin die während des Vorhofflimmerns auftretende, wahrscheinlich inhomogene Verkürzung der atrialen effektiven Refraktärperiode zusätzlich verstärkt und durch diese Dispersion zum Auftreten weiterer Vorhofflimmerepisoden prädisponiert [18]. Diese Effekte traten auch unter autonomer Blockade auf und sind deshalb durch einen direkten Effekt des Digoxins und nicht nur alleine durch seine vagotone Wirkung bedingt. Schon 1979 [19] wurde gezeigt, dass bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation unter Digoxin postoperativ häufiger Vorhofflimmern auftrat als bei Patienten unter Placebo.

Somit sollte Digoxin aufgrund der aktuellen Datenlage nicht zur Konversion eines frischen Vorhofflimmerns in einen Sinusrhythmus verwendet werden. Ebenfalls kann es nicht als Prophylaxe bei intermittierendem Vorhofflimmern oder zur Frequenzbremsung bei paroxysmalem Auftreten empfohlen werden. Bei persistierendem oder chronischem Vorhofflimmern kann unter Digoxin als Monotherapie keine genügende Frequenzkontrolle unter körperlicher Anstrengung erreicht werden. Digoxin kann einzig bei Patienten mit Herzinsuffizienz zur Kontrolle der Ruhfrequenz verwendet werden. In dieser Patientengruppe kann der positiv inotrope Effekt des Medikamentes durch Verbesserung der Hämodynamik die Vorhofüberlastung reduzieren und daher einem Rezidiv des Vorhofflimmerns vorbeugen [20]. Ob diese Wirkung bei der zunehmenden Verwendung von Betablockern bei Herzinsuffizienz klinisch relevant bleiben wird, ist abzuwarten.

Herzinsuffizienz. Digitalis war lange Zeit fest in der Herzinsuffizienztherapie etabliert, obwohl bis vor kurzem keine gesicherten Daten aus randomisierten Studien vorlagen [21]. Es war das meist verwendete Medikament in der Herzinsuffizienz und wurde zum Teil auch prophylaktisch, zum Beispiel vor Operationen empfohlen. Das Ziel war es, sowohl die Symptomatik als auch die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz zu verbessern.

Die Wirksamkeit von Digoxin bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde in den letzten 20 Jahren in mehreren plazebokontrollierten, randomisierten Studien untersucht [22–25]. RADIANCE [26] und PROVED [27] waren zwei randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Studien, welche die Auswirkungen eines Digitalisentzugs bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz (NYHA II und

Abbildung 4. Kumulative Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz nach Absetzen von Digoxin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Adaptiert nach Packer M et al. N Engl J Med 1993;329:1-7.



III) und Sinusrhythmus analysierten. Dabei wurde in der PROVED-Studie Digitalis bei Patienten unter der damaligen Standardtherapie mit Diuretika untersucht, während in RADIANCE die Patienten zusätzlich zu den Diuretika mit ACE-Hemmern behandelt waren. In beiden Studien zeigte sich nach Absetzen von Digitalis eine signifikante Abnahme der körperlichen Belastbarkeit und eine Zunahme der klinischen Symptomatik (Abb. 4).

Die einzige prospektive randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit Digoxin, die die Morbidität und Mortalität bei Patienten im Sinusrhythmus mit Herzinsuffizienz untersuchte, ist die Digitalis Investigation Group (DIG) Studie [28]. Dabei wurden 6800 Patienten mit Sinusrhythmus, einer dokumentierten linksventrikulären Auswurfraction unter 45% und Herzinsuffizienz eingeschlossen. Die Patientencharakteristika wie Alter, Ursache der Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Auswurfraction oder Begleitmedikation mit ACE-Hemmern, Nitraten oder Diuretika waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Praktisch alle Patienten (95%) wurden mit einem ACE-Hemmer und 82% mit ein Diuretikum behandelt. Jedoch wurden bei keinem Patienten Betablocker eingesetzt, was den heutigen Richtlinien der Behandlung der Herzinsuffizienz nicht mehr entspricht. Die mittlere linksventrikuläre Auswurfraction betrug 28%. Nach einer mittleren Beobachtungsperiode von 37 Monaten konnten zwischen den beiden Gruppen weder in der Ge-

samt mortalität, noch in der kardiovaskulären Mortalität Unterschiede nachgewiesen werden (Abb. 5). Digoxin bewirke eine tendenzielle Reduktion der durch eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz bedingten Mortalität (relative Risikoreduktion 12%). Hingegen fand sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Digoxin und Plazebo bezüglich Hospitalisationen aufgrund einer Herzinsuffizienz (26,8% versus 34,7%). Am meisten von Digoxin profitierten Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und einer schlechteren funktionellen Klasse (NYHA III/IV), tieferer linksventrikulärer Auswurfraction (<25%) und einem grösserem radiologischen Herz-Lungen-Quotienten (über 0,50). Wie sind diese Resultate zu interpretieren? Möglicherweise wird eine günstige Wirkung von Digitalis auf die Mortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz durch eine ungünstige Wirkung auf die Mortalität aufgrund anderer Ursachen, wie Arrhythmien oder Myokardinfarkt aufgehoben, so dass insgesamt ein neutrales Ergebnis entsteht.

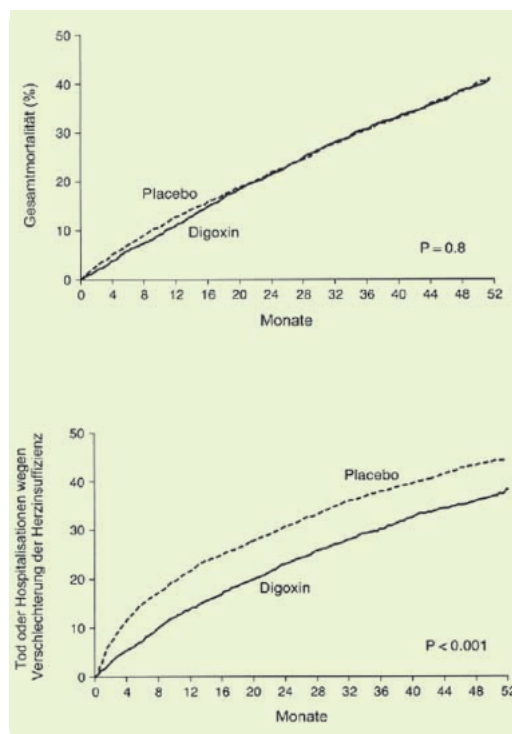
Insgesamt scheint Digoxin daher, obwohl es die Prognose nicht verbessert, im Langzeitgebrauch bei Patienten mit Herzinsuffizienz keine negativen Wirkungen zu haben. Dies ist insbesondere im Vergleich mit anderen inotropen Medikamenten, die das Gesamtüberleben negativ beeinflussen, erwähnenswert [29, 30].

In einer Unterstudie des DIG-trials wurden auch Patienten mit Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Auswurfraction über 45% analysiert, wobei die Risikoverminderung für eine Zunahme der Herzinsuffizienz unter Digoxin vergleichbar war wie bei Patienten mit einer Auswurfraction unter 45%. Somit konnten Bedenken über den Gebrauch von Digoxin bei Patienten mit Herzinsuffizienz aufgrund einer diastolische Dysfunktion ausgeräumt werden.

Im DIG-trial war die Digoxintoxizität selten und sie erhöhte bei adäquatem Monitoring des Serum-Digoxinspiegels die Hospitalisationsrate und die Absetzrate des Medikamentes nicht.

Insgesamt führt Digoxin somit bei herzinsuffizienten Patienten zu einer Verbesserung der Symptome und Reduktion der Hospitalisationen. Jedoch gibt es keine Studien, die untersucht haben, ob dieser günstige Effekt unter der heute etablierten Therapie mit Betablockern erhalten bleibt. Daher sollte Digoxin nur aus symptomatischer Indikation und erst nach Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern, Diuretika (Spironolacton) und Betablockern eingesetzt werden. Da die in der Herzinsuffizienztherapie verwendeten Medikamente an ihrer prognostischen Wirkung gemessen werden und die Liste von Medikamenten, die das Leben verlängern, länger wird, wird die Diskussion über den Gebrauch von Digoxin mit der Zeit von

Abbildung 5. Gesamt mortalität und Inzidenz von Tod oder Hospitalisation wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Adaptiert nach: The Digitalis Investigation Group. N Engl J Med 1997;336:525-33.



selbst verschwinden, wie Packer [31] bereits 1997 in seinem Editorial zum DIG-trial schrieb: «As the list of such drugs (drugs that do reduce the risk of death and hospitalisation) increases in the coming years, the use of digitalis will gradually, but inevitably, diminish. This evolutionary change, more than any immediate effect of the new study, will finally bring the controversy over the use of digoxin to an end.»

Behandlung der Digoxin-Intoxikation

Der Schlüssel der Behandlung ist die Früherkennung der Warnsymptome. Bei milden Manifestationen, wie gastrointestinale Symptome oder «gutartige» Arrhythmien (wie gelegentliche Extrasystolen, AV-Block 1. Grades oder Vorhofflimmern mit exzessiver Verzögerung der Überleitung im AV-Knoten) genügt eine Pausierung des Medikamentes mit EKG-Monitoring und gegebenenfalls Verabreichung von Cholestyramin als Digitalisbinder zur Verhinderung der Wiederaufnahme in den enterohepatischen Kreislauf und damit Verkürzung der Halbwertszeit. Schwere Bradykardien oder Blockierungen werden oft erfolgreich mit Atropin behandelt, wobei manchmal eine Einlage eines provisorischen Schrittmachers nötig wird. Die Verabreichung von Kalium wird bei ventrikulärer Extrasystolie empfohlen, auch wenn sich der Kaliumspiegel im Normbereich

befindet. Typisch für eine schwere Vergiftung ist eine sogenannte bidirektionale Tachykardie mit von Schlag zu Schlag alterierenden QRS-Polaritäten. Bei lebensbedrohlichen Zuständen müssen Digoxin-spezifische Antikörperfragmente verabreicht werden. Eine Hämodialyse ist wegen des grossen Verteilungsvolumens von Digoxin ineffektiv. Bei extrem hohen Kaliumspiegeln kommt in Ausnahmefällen die extrakorporale Hämoperfusion durch Digitalis-Antikörper enthaltende Filter in Frage. Antiarrhythmika der Wahl bei ventrikulären Rhythmusstörungen durch Digitalisintoxikation sind Phenytoin und Lidocain. Eine elektrische Kardioversion muss mit äusserster Vorsicht angewandt werden, da diese bei hohen Digitalispegeln bekanntermassen in schwerwiegende Rhythmusstörungen resultieren kann. Falls andere Methoden erfolglos waren, muss diese jedoch erwogen werden. Das Risiko ist vermindert, wenn niedrige Energie angewandt wird.

Kontraindikationen für den Gebrauch von Digoxin

Digoxin sollte bei Patienten mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom und Vorhofflimmern wegen der Möglichkeit einer Akzeleration der anterograden Leitung über das akzessorische Bündel mit konsekutiver Gefahr von Kammerflimmern nicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie sollte Digoxin wegen seines inotropen Effektes und der Gefahr einer Zunahme des Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit vorbestehender Sinusknotendysfunktion und Überleitungsstörungen kann es unter Digoxin zu symptomatischen Bradykardien kommen.

Interaktionen

Antazida, Cholestyramin, Metoclopramid, Prednison und Sulfasalazine vermindern die Digoxinkonzentrationen im Serum. Benzodiazepine, Spironolacton, und ACE-Hemmer können die Digoxinkonzentration erhöhen. Amiodaron erhöht die Digoxinspiegel durch Abnahme der Digoxin-Clearance, weshalb nur die halbe Dosis verabreicht werden sollte.

Quintessenz

- Der vagal vermittelte Effekt von Digoxin kann mittels Katecholaminen einfach überwunden werden. Deshalb ist das Medikament bei Patienten mit Vorhofflimmern unter körperlicher Belastung (hoher Sympathikotonus) zur ventrikulären Frequenzkontrolle praktisch ineffektiv.
- Digoxin hat keinen Effekt auf die Konversionsrate von neu aufgetretenem Vorhofflimmern.
- Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und systolischer Dysfunktion führt Digoxin zu einer Reduktion der Hospitalisationsrate, beeinflusst aber die Gesamtmortalität nicht. Daher sollte es bei Patienten, die unter ACE-Hemmer, Diuretika (Spironolacton) und Betablocker asymptomatisch sind, nicht eingesetzt werden. Die Wirkung von Digoxin in der Herzinsuffizienztherapie unter gleichzeitiger Betablockerbehandlung ist bisher nicht untersucht.

Literatur

- 1 Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other diseases. In: Willius FA, Keys TE (eds.). *Classics of Cardiology*. New York: Dover Publications INC; 1941;1:231-52.
- 2 Ferriar J: An Essay on the Medical Properties of the Digitalis Purpurea, or Foxglove, Manchester: Cadell & Davies, 1799.
- 3 Mackenzie J. Digitalis. In: *Diseases of the heart*, Oxford Medical Publications, London 1921; p. 372-9.
- 4 Christian HA. Digitalis effects in chronic cardiac cases with regular rhythm in contrast to atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 1922;5: 1173-90.
- 5 Morisco C, Cuocolo A, Romano M, Nappi A, Laccarino G, Volpe M, et al. Influence of digitalis on left ventricular functional response to exercise in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996;77(7):480-5.
- 6 Mason DT, Braunwald E, Karsh RB, Bullock FA. Studies on digitalis. X. Effects of ouabain on forearm vascular resistance and venous tone in normal subjects and in patients in heart failure. *J Clin Invest* 1964;43: 532-43.
- 7 Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Oach PJ, Kempf JS, Kienzle MG. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients: direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 1989;80:65-77.
- 8 Covit AB, Schaer GL, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ. Suppression of the renin-angiotensin system by intravenous digoxin in chronic congestive heart failure. *Am J Med* 1983;75:445-7.
- 9 Thompson MA, Eckberg DL. Effects of ouabain upon the carotid baroreceptor reflex in normal man. *Circulation* 1976;53/54 (Suppl II) II224.
- 10 Thames MD, Miller BD, Abboud FM. Sensitization of vagal cardiopulmonary baroreflex by chronic digoxin. *Am J Physiol* 1982;243: H815-8.
- 11 Spargias KS, Hall AS, Ball SG; Safety concerns about digoxin after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;354:391-2.
- 12 Falk RH, Knowlton AA, Bernhard SA, Gottlieb NE, Battinelli NJ. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a randomized, double-blinded trial. *Ann Intern Med* 1987;106:503-6.
- 13 Jordaens L, Trouerbach J, Calle P, Tavernier R, Derycke E, Vertongen P, et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;18:643-8.
- 14 The Digitalis in Acute Atrial fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation: results of a randomized placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *EUR Heart J* 1997; 18:649-54.
- 15 Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, O'Nunain S, Poloniecki JD, Ward DE et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99:2765-70.
- 16 Tieleman RG, Blaauw Y, Van Gelder IC, De Langen CD, de Kam PJ, Grandjean JG, et al. Digoxin delays recovery from tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1999;100(17):1836-42.
- 17 Sticherling C, Oral H, Horrocks J, Chough SP, Baker RL, Kim MH, et al. Effects of digoxin on acute, atrial fibrillation-induced changes in atrial refractoriness. *Circulation* 2000;102(20):2503-8.
- 18 Steinbeck G, Bonke FI, Allesie MA, Lammers WJ. The effect of ouabain on the isolated sinus node preparation of the rabbit studied with microelectrodes. *Circ Res* 1980;46(3): 406-14.
- 19 Tyras DH, Stothert JC, Kaiser GC, Barner HB, Codd JE, Willmann VL. Supraventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularisation: a randomized trial of prophylactic digitalization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;77:310-4.
- 20 Robles de Medina EO, Algra A. Digoxin in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Lancet* 1999;354(9182):882-3.
- 21 Gheorghide M, Zarowitz BJ. Review of randomized trials of digoxin therapy in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69(18):48G-63G.
- 22 Lee DC-S, Johnson RA, Bingham JB, Leahy M, Dinsmore RE, Goroll AH. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med* 1982;306: 699-705.
- 23 Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, Tihal H, Rideout E, Halcrow S, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;61:371-5.
- 24 DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320:677-83.
- 25 The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988;259:539-44.
- 26 Packer M, Gheorghide M, Young JB, Constantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
- 27 Uretsky BF, Young JB, Shahid FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955-62.
- 28 The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33.
- 29 Yusuf S., Teo KK. Inotropic agents increase mortality in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:Suppl III: III-673.
- 30 Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325: 1468-75.
- 31 Packer M., End of the oldest controversy in medicine – are we ready to conclude the debate on Digitalis? *N Engl J Med* 1997; 336: 575-6.