

Schwäche, Bradykardie, Sehstörungen, Hyperkaliämie unter Digoxin

Asmita Apte^a, BSc ETH Pharm. Wiss.; Dr. med. Hugo Kupferschmidt^b; PD Dr. med. Stefan Weiler^{a,b}

^a Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich

^b Tox Info Suisse, assoziiertes Institut der Universität Zürich

Folgen der UAW:

Verlauf:

Kausalitätsbeurteilung:

Hospitalisation

Ohne Schaden erholt

Wahrscheinlich

Der klinische Fall

Die 78-jährige Patientin wurde aufgrund allgemeiner Schwäche, orthostatischen Schwindels und Nausea notfallmässig ins Spital eingewiesen. Digoxin wurde in einer Tagesdosis von 0,25 mg bei hypertensiver Herzkrankheit mit persistierendem Vorhofflimmern bereits seit längerer Zeit eingesetzt. Zusätzliche Symptome der Patientin waren verschwommenes Sehen bei Hypotonie-neigung und Bradykardie. Elektrokardiographisch stellte sich ein bradykardes Vorhofflimmern (bis zu 36/min) mit muldenförmiger ST-Streckensenkung dar. Laborchemisch lag zudem ein akutes Nierenversagen bei chronisch eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin 283 µmol/l [Referenz: 44–80 µmol/l] bei Baseline eGFR ca. 50 ml/min/1,73 m²) sowie eine Hyperkaliämie von 7,1 mmol/l (Referenz: 3,3–4,5 mmol/l) vor. Der Digitalis-spiegel war mit 6,0 nmol/l [Referenz: 1,0–2,6 nmol/l] ebenfalls erhöht.

Es erfolgte eine Hospitalisation der Patientin. Digoxin, die diuretische und betablockierende Therapie (vgl. Eintrittsmedikation Tab. 1) wurden gestoppt. Eine intensive Hydrierung sowie Glukose/Insulin wurden zur Normalisierung des Kaliums initiiert. Bei Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie und Verdacht auf chronische Digoxinüberdosierung wurden 80 mg des Digitalis-spezifischen Antikörpers DigiFab[®] zur Reversion der Toxizität am selben Tag verabreicht. Es kam daraufhin zu einer Herzfrequenzzunahme sowie einer symptomatischen Verbesserung, weshalb auf eine weitere Verabreichung des Antikörpers verzichtet wurde. Die Patientin konnte nach acht Tagen wieder im verbesserten Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Die Patientin litt zudem an einem Diabetes mellitus Typ 2, COPD-GOLD-Stadium 2, Klasse B, chronischer Niereninsuffizienz, rezidivierenden Harnwegsinfekten, Struma multinodosa und einem chronischen lumbovertebralen Schmerzsyndrom.

Klinisch pharmakologische Beurteilung

Wirkungsmechanismus und Indikationen

Digoxin Sandoz[®] enthält als Wirkstoff Digoxin und als Hilfsstoff Lactose-Monohydrat. Digoxin ist ein Herzglykosid vom Cardenolidtyp, das aus den Blättern von *Digitalis lanata* (Wolliger Fingerhut) gewonnen wird [1]. Es erhöht die Herzmuskelkontraktilität aufgrund der durch die Hemmung der membranständigen Na/K-ATPase induzierten Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration und vermindert die Herzfrequenz durch Wirkung am sinuatrialen Knoten bei Verlängerung der Refraktärperiode des AV-Knotens [2, 3].

Überdosierungserscheinungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Häufige Hauptmanifestationen einer Digoxinintoxikation sind Herzrhythmusstörungen mit ST-Senkungen, Benommenheit und Müdigkeit wie bei der unserer Patientin. Weiter kommen gastrointestinale und zentralnervöse Symptome vor. Selten kann es zu Sehstörungen wie bei der beschriebenen Patientin kommen; typisch sind Lichterscheinungen, Halos und Gelbsehen (Xanthopsie). Manifestationen einer lebensbedrohlichen Toxizität können schwere ventrikuläre Arrhythmien (wie ventrikuläre Tachykardie), Kammerflimmern, progressive Bradyarrhythmien oder Herzblock sowie Hyperkaliämien wie im Falle der Patientin beinhalten. Herzstillstand aufgrund von Herzkammerflimmern und Asystolen kann tödlich enden [1, 3].

Risikofaktoren für eine Intoxikation

Risikofaktoren für eine Digoxinintoxikation stellen Alter, Adipositas, Proteinbindungsminderung und renale Insuffizienz dar [3]. Zudem sollen Frauen aufgrund ihrer geringeren Muskelmasse sowie ihres niedrigeren Körpergewichts vermehrt von Digoxinüberdosierungen betroffen sein als Männer [5, 6]. Die ältere Patientin litt seit geraumer Zeit an einer chronisch eingeschränkten Nierenfunktion und wies bei Vorstellung ein akutes Nierenversagen auf. Diese renale Insuffizienz führt zu einer Verlängerung der Halbwertszeit und erhöhten Plasmaspiegeln [4]. In solchen Fällen empfiehlt die

Diese Version vom 25.11.19 wurde nach dem Erscheinen der gedruckten Fassung korrigiert. In der Tabelle 3 wurden die Einheiten von mg in g angepasst. Wir entschuldigen uns für die in der Printversion vorhandenen Druckfehler.



Asmita Apte

Tabelle 1: Eintrittsmedikation der Patientin.

Digoxin Sandoz® (Digoxin) Tabletten 0,25 mg	1-0-0-0
Marcoumar® (Phenprocoumon) Tabletten 3 mg	Gemäss INR
Zestril (Lisinopril) Tablette 5 mg	0,5-0-0-0
Lasilacton® (Spironolacton) Tabletten 100 mg	0,5-0-0,5-0
Nebilet® (Nebivolol) Tabletten 5 mg	1-0-1-0
Torem® (Toresamid) Tabletten 10 mg	1-0-0-0
Jardiance Met® (Metformin, Empagliflozin) Tabletten 5/500 mg	1-0-1-0
Ryzodeg® Flextouch (Insulin degludec, Insulin aspart) Injektionslösung E s.c.	0-18-18-0
Esomep MUPS® (Esomeprazol) Tabletten 40 mg	1-0-0-0
Bactrim® forte (Sulfamethoxazol, Trimethoprim) Tablette 800 mg, 160 mg	1-0-1-0
Eltroxin® LF (Levothyroxin) Tabletten 0,05 mg	0,5-0-0-0
Florinef® (Fludrocortison) Tabletten 0,1 mg	1-0-0-0
Hydrocortison Galepharm® (Hydrocortison) Tabletten 10 mg	1,5-0-0-0
Magnesium Diasporal® (Magnesium) Granulat 300 mg zuckerfrei	1-0-0-0
Calcimagon D3® Forte (Calcii carbonas, Cholecalciferolum) Kautabletten	1-0-0-0

Schweizer Fachinformation, die Standarderhaltungsdosis bei älteren Patienten ($\leq 0,25$ mg/d) der renalen Clearance anzupassen [1].

Arzneimittelinteraktionen

Eine Auswahl an Substanzen, die auch zu einer verstärkten Digoxinwirkung respektive einer Konzentrationserhöhung gemäss der Schweizer Fachinformation bewirken können, sind in der Tabelle 2 aufgeführt [1].

Die Patientin erhielt an möglichen interagierenden Substanzen Cotrimoxazol, Spironolacton und Furosemid, die – neben einer Niereninsuffizienz – zu erhöh-

ten Digoxinplasmaspiegeln beigetragen haben könnten. Es wurde gelehrt, Kalzium bei Digitalisintoxikation zur Hyperkaliämie nicht zu verwenden. Dies basiert auf älteren Kasuistiken mit zeitlichem Zusammenhang zwischen Kaliumgabe und Digoxintoxizität, wurde jedoch im Tierexperiment nicht bestätigt [7, 8].

Therapie der Intoxikation

Die Reihenfolge der therapeutischen Massnahmen bei Digoxin richtet sich nach dem Schweregrad der Intoxikation (Tab. 3).

Eine weitere Therapie der Wahl bei schwerer Digoxinin- toxikation mit Hyperkaliämie (u.a. als Folge einer Kaliumverlagerung vom intra- zum extrazellulären Raum) ist die Behandlung mit einem spezifischen Digoxin-Antikörperfragment, zum Beispiel DigiFab®, wie bei der beschriebenen Patientin [1, 8–11].

DigiFab® ist ein Polypeptid, welches das freie Glykosid zu unwirksamen Antikörper-Glykosid-Komplexen im Extrazellulärraum bindet und danach als Komplex über die Nieren ausgeschieden wird [10, 11]. Indikationen, UAW sowie Formeln zur Berechnung der nötigen Antikörpermenge bei Digitalisintoxikation sind in Tabelle 4 aufgeführt [9, 12]. Nach Gabe des Antidots tritt in der Regel eine Verbesserung in einer halben Stunde ein, die innerhalb von 3–4 Stunden den maximalen Effekt erreicht [10].

Zwischen der Anwendung von Digoxin Sandoz® und dem Auftreten der oben beschriebenen Symptome mit bradykardem Vorhofflimmern, muldenförmiger ST-Streckensenkung, verschwommenem Sehen, Hyper-

Tabelle 2: Wirkung einzelner Medikamente bzw. Medikamentengruppen auf die Digoxinkonzentration [1, 7, 8].

Wirkung	Medikamente/Substanzen
Verstärkung der Glykosidtoxizität fraglich	Basierend auf älteren Kasuistiken wurde empfohlen, auf Kalzium bei Glykosidintoxikation zu verzichten wegen des Risikos für ventrikuläre Arrhythmien – dies wurde jedoch im Tierexperiment nicht bestätigt [7, 8]
Verstärkung der Glykosidtoxizität aufgrund medikamentös bedingter Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie	Elektrolythomöostase beeinflussende Arzneimittel; Beispiele: Diuretika, Laxantien (Abusus), Benzylpenicillin, Amphotericin B, Kortikosteroide, ACTH, Salicylate, Lithiumsalze
Erhöhte Digoxinserumkonzentration durch Verhinderung der P-Glykoprotein-vermittelten Exkretion von Digoxin	Atorvastatin, Kalziumantagonisten (z.B. Verapamil, Felodipin), Captopril, Spironolacton, Itraconazol, Chinin, Atropin, Ciclosporin, Ritonavir und Saquinavir, Antiarrhythmika (Chinidin, Amiodaron, Flecainid, Propafenon), Indomethacin und Alprazolam.
Erhöhte Digoxinserumkonzentration durch Herabsetzen des präsystemischen Digoxinmetabolismus	Antibiotika; Beispiele: Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin und Azithromycin), Tetracykline, Gentamicin, Trimethoprim
Erhöhte Digoxinserumkonzentration durch unbekannte Interaktionsmechanismen	Digoxin-interagierende Arzneimittel, einschliesslich Prazosin
Verstärkung der bradykardisierenden Wirkung und Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit	Betablocker
Begünstigung von Herzrhythmusstörungen	Suxamethoniumchlorid, Reserpin, trizyklische Antidepressiva, Sympathomimetika, Phosphodiesterasehemmer (z.B. Theophyllin).
Erhöhte Digoxinresorption durch Verminderung der Darmmotilität und Veränderung der P-Glykoprotein Funktion	Loperamid

Tabelle 3: Therapie der Digoxinintoxikation nach Schweregrad und Symptomatik [1, 8–10].

Leichte Digitalisintoxikation	Digoxin absetzen Sorgfältige Überwachung des Patienten
Akute Digitalisintoxikation	Innerhalb 1 Stunde nach Einnahme Aktivkohle 1 g/kg oral (bei Digitoxin gefolgt von repetitiver Gabe von 0,25 g/kg alle 2 h) bei wachen und kooperativen Patienten. Eine Magenspülung ist nicht indiziert.
Digitalisintoxikation mit bedrohlichen Herzrhythmusstörungen und/oder Hyperkaliämien	Monitoring auf Intensivstation Bei komplexen ventrikulären Arrhythmien: Phenytoin, Lidocain oder Betablocker Bei Hyperkaliämie: intravenöse Infusion von hochprozentiger Glukose und Insulin Gabe eines Antidots: DigiFab®

Tabelle 4: Indikationen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Berechnungsmöglichkeiten für DigiFab® [10–19]. Für weitere Informationen steht Tox Info Suisse unter 145 zur Verfügung.

Indikationen	Alle potentiellen Digitalis-bedingten lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen Kaliumkonzentrationen >5 mmol/l bei akuter Überdosierung Chronische Digitalisintoxikation mit Dysrhythmien, signifikanten gastrointestinalen Symptomen, akutem Beginn von Bewusstseinsstörungen und Niereninsuffizienz Serum-Digoxinkonzentrationen von ≥15 ng/ml (= 19,2 nmol/l) zu irgendeiner Zeit oder ≥10 ng/ml (= 12,8 nmol/l) 6 h nach Ingestion Ingestion von >10 mg bei Erwachsenen und >4 mg bei Kindern
UAW	Hautreaktionen mit Gesichtsschwellung (allergische Reaktionen) Lokale Phlebitis Serumkrankheit und Anaphylaxie (in der Theorie möglich) Apnoe (einmaliges Ereignis bei Neugeborenen) Verschlimmerung der kongestiven Herzinsuffizienz (13%) Verschlimmerung der Hypokaliämie (13%) Verschlimmerung vom Vorhofflimmern
Formeln zur Berechnung der nötigen Antikörpermenge	Bei bekannter Glykosiddosis: pro 1 mg eingenommenes Digoxin 64 mg DigiFab® verabreichen Bei bekanntem Digoxinplasmaspiegel: Annahme: 80 mg Fab-Fragmente gebraucht um 1 mg Digoxin zu binden: $Fab [mg/kg] = Digoxin [nmol/l] \times 0,31$ $Fab [mg/kg] = Digitoxin [nmol/l] \times 0,031$ Bei unbekannter Glykosiddosis und unbekanntem Plasmaspiegel: 400–500 mg DigiFab® intravenös über 15–30 min verabreichen. Wiederholung möglich. Gemäss Bateman [13] sollte initial die Hälfte der berechneten Dosis gegeben werden. Wird innert 1–2 h kein Ansprechen festgestellt, sollte die zweite Hälfte gegeben werden. Zum Teil wird auch empfohlen, die zweite Hälfte der Dosis über 12–24 h langsam intravenös zu verabreichen [14]. Weitere Autoren raten die Gabe von 80–160 mg als Bolus an, gefolgt von 0,5 mg/min über weitere 8–24 h [10, 15–17]. Gemäss anderen Autoren ist zudem bei Vorliegen von Risikofaktoren (Alter >55 Jahre, Herzkrankheiten, AV-Block jeden Grades, Hyperkaliämie >4,5 mmol/l, Bradykardie <60/min) auch ohne lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen eine frühzeitige prophylaktische Gabe von Digoxin-spezifischen Fab-Antikörpern (½ Dosis) indiziert, um die Prognose zu verbessern [18, 19].

kaliämie und Schwäche bei Digoxinspiegelerhöhung besteht ein zeitlicher Zusammenhang. Bei Besserung im weiteren Verlauf nach therapeutischer Massnahmen mit Hydrierung sowie Glukose/Insulin und DigiFab® kann ein Abklingen der Symptome im Sinne einer positiven Dechallenge bewertet werden.

In Anbetracht des zeitlichen Zusammenhangs, der guten Dokumentation in der Fachinformation und Literatur wurde die Kausalität zwischen dem Auftreten oben genannter Symptome und Digoxin Sandoz® bei weiteren Risikofaktoren wie Niereninsuffizienz und interagie-

renden Begleitmedikamenten gemäss den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und des «Council for International Organizations of Medical Sciences» (CIOMS) formal als wahrscheinlich beurteilt.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Stefan Weiler,
PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[stefan.weiler\[at\]usz.ch](mailto:stefan.weiler[at]usz.ch)