

Digoxine + P-gp-inductoren

MFB 565

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
zie afzonderlijke stoffen			

Opmerkingen

WFG 09-10-2018: rifampicine en fenytoïne koppelen op basis van bewijs. Overige inductoren van standaardlijst P-gp-inductoren ook koppelen: carbamazepine en fenobarbital.

Er zijn twee effecten van belang: 1) dalen spiegel digoxine, 2) stijgen spiegel en risico op intoxicatie na staken inductor. Risicofactoren bij stijgen spiegel digoxine zijn hypokaliëmie en hypomagnesiëmie, dit kan de toxiciteit van digoxine vergroten.

Stockley noemt als inductoren P-gp: rifampicine, hypericum (effect clinically relevant), carbamazepine.

Risicofactoren	Na <u>staken</u> inductor: hypokaliëmie, hypomagnesiëmie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	9 oktober 2018

Digoxine + Rifampicine

A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Gurley BJ. Mol Nutr Food Res 2008;52:772-9.	digoxine + rifampicine	afname digoxine AUC _{0-24h} met 25% (8→6 ng.h/ml) en Cmax met 38% (1.3→0.8 ng/ml), t _{1/2} van 35 naar 31h. Regime: rifampicine 300 mg 2 dd ged. 7 dagen, digoxine 0.25 mg oraal op dag 1 en dag 7; 18 gezonde personen.	3A
Drescher S. Clin Pharmacol Ther 2003;73:223-31.	digoxine i.v.+ rifampicine	afname AUC _{0-96h} met 27% (62→45 ng.h/ml), Cmax met 19% (26→21 ng/ml), t _{1/2} van 40 naar 34h; toename niet-renale Cl 1.9x (86→162 ml/min) en renale Cl 1.2x (144→173 ml/min). Regime: digoxine i.v. 1 mg eenmalig op dag 1 en 15, rifampicine 600 mg 1 dd op dag 5 t/m 18; 8 gezonde mannen.	3A
Greiner B. J Clin Invest 1999;104:147-53 + Erratum in: J Clin Invest 2002;110:571.	digoxine + rifampicine	-digoxine oraal: afname AUC _{0-144h} met 30% (55→38 ng/h/ml), Cmax met 52% (5.4→2.6 ng/ml) en F van 63% naar 49.5%, t _{1/2} van 56 naar 54h. Geen wijziging renale Cl. -digoxine i.v.: afname AUC _{0-144h} met 15% (87.3→74.5 ng/h/ml), Cmax met 15% (25→21 ng/ml), t _{1/2} van 58 naar 53h; toename niet-renale Cl 3.2x (17→54ml/min). Geen wijziging renale Cl. Regime: digoxine oraal eenmalig 1 mg (n=4) of via i.v. infuus (n=4) op dag 2 en dag 18, rifampicine 600 mg 1 dd op dag 8 t/m 23. Na wash-out 12 weken hetzelfde protocol opnieuw, maar digoxine oraal en i.v. omgekeerd. Studie onder 8 gezonde mannen.	3A

Gault H. Clin Pharmacol Ther 1984;35:750-4.	digoxine + rifampicine	# 1: afname digoxinespiegel met 70-80% (1.0 → 0.2-0.3 ng/ml) na start rifampicine 300 mg/dag bij vrouw (47) op hemodialyse en digoxine elixer 0.08 mg/dag; digoxine dosis verhoogd naar 0.15 mg/dag, daarna spiegel gem 0.9 ng/ml. Na staken rifampicine werd digoxine ged. 5 dagen verlaagd naar 0.08 mg/dag, daarna weer 0.15 mg/dag. Digoxinespiegel steeg naar 2.3 ng/ml. Dosering digoxine daarna verlaagd naar 0.08 mg/dag, spiegel 0.8-1.3 ng/ml. # 2: man (60) op peritoneaal dialyse en digoxine per dag afwisselend 0.125 of 0.25 mg/dag kreeg rifampicine 600 mg/dag ivm tuberculose. Digoxine verhoogd naar 0.25 mg/dag, desondanks ging digoxinespiegel van gem. 1.7 ng/ml naar 1.6 ng/ml. Na staken rifampicine werd digoxine verlaagd naar 0.125 mg/dag, toch steeg spiegel naar 2.0 ng/ml.	2A
---	---------------------------	---	----

Overig	Stof	Effect
Bussey Hl. Arch Intern Med 1984;144:1021-3. niet in bezit GIC	digoxine + rifampicine	afname digoxinespiegel met 80% na toevoegen rifampicine 600 mg/dag bij vrouw opgenomen in ziekenhuis met endocarditis. Vrouw gebruikte digoxine 250-375 µg/dag. Rifampicine gestaakt, 2 weken daarna digoxinespiegels weer op uitgangsniveau. Nierfunctie: Scr 221 µmol/l (moderate)
SPC Lanoxin	digoxine + rifampicine	rifampicine kan effect digoxine verminderen.
FDA Prescribing Information Lanoxin	digoxine + rifampicine	rifampin may decrease serum digoxin concentration, especially in patients with renal dysfunction, by increasing the non-renal clearance of digoxin. Measure serum digoxin concentrations before initiating concomitant drugs. Continue monitoring and increase digoxin dose by approximately 20-40% as necessary.

Opmerkingen

WFG 09-10-2018: rifampicine koppelen op basis van bewijs.

Stockley: the interaction is established but rifampicin causes only a small reduction in digoxin exposure, and the few case reports suggest that these changes are generally not clinically relevant. However, it would be prudent to monitor the concurrent use of these drugs, being alert for the need to increase the digoxin dose. It might be that renal impairment increases the extent of this interaction, as several of the cases cited involved patients with some degree of renal impairment.

Risicofactoren	Na <u>staken</u> inductor: hypokaliëmie, hypomagnesiëmie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	9 oktober 2018

Digoxine + Hypericum

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Gurley BJ. Mol Nutr Food Res 2008;52:772-9.	digoxine + hypericum	afname digoxine AUC _{0-24h} met 23% (7.8→6.0 ng.h/ml) en Cmax met 36% (1.4→0.9 ng/ml) door hypericum; t1/2 van 30 naar 28h. Regime: hypericum extract 300 mg 3 dd (gestandaardiseerd op 3% hyperiforce) ged. 14 dagen, digoxine 0.25 mg oraal op dag 1 en dag 14, 18 gezonde personen.	3A
Johne A. Clin Pharmacol Ther 1999;66:338-45.	digoxine + hypericum	afname Cmax met 26%-33% en AUC digoxine met 25% tov placebo.	3A
Mueller SC. Clin Pharmacol Ther 2004;75:546-57.	digoxine + hypericum	vrijwilligers, hypericum gedurende 14 dagen: afname Cmax met 37%, AUC met 24.8%. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met die uit Johne 1999.	3A
Dürr D. Clin Pharmacol Ther 2000;68:598-604.	digoxine + hypericum	afname digoxinespiegel met 18%. activiteit P-gp en CYP3A4 1.4-1.5x hoger.	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Lanoxin	digoxine + hypericum	hypericum kan effect digoxine verminderen.

Opmerkingen

Stockley: interaction would appear to be established. The extent of the interaction might depend on the St John's wort preparation involved and dose used, and seems to be correlated with the dose of hyperforin. Digoxin serum levels should be well monitored if St John's wort is either started or stopped and appropriate dose adjustments made if necessary.

Risicofactoren	als A
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Digoxine + Fenytoïne

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rameis H. Eur J Clin Pharmacol 1985;29:49-53.	digoxine + fenytoïne	afname digoxine AUC _{0-48h} met 23% (31.6→24.4 ng.h/ml) en toename Cl 1.3x (259→328 ml/min), t _{1/2} van 33.9 naar 23.7h. Digoxine had geen invloed op fenytoïnespiegels. Regime: periode 1: dag 1 oplaad digoxine 1 mg iv, dag 1 t/m 7 digoxine 0.4 mg 1 dd oraal. Periode 2: dag 1 t/m 7 fenytoïne 0.2 g 2 dd. Periode 3: dag 1 t/m 7 zowel digoxine als fenytoïne op dezelfde manier als in periode 1 en 2; studie onder 6 gezonde personen.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Lanoxin	digoxine + fenytoïne	fenytoïne kan effect digoxine verminderen.
FDA Prescribing Information Lanoxin	digoxine + fenytoïne	measure serum digoxin concentrations before initiating concomitant drugs. Continue monitoring and increase digoxin dose by approximately 20-40% as necessary.
Viukari NM. Br Med J 1970;2:51 [letter to Ed].	digoxine + fenytoïne	casus: bradycardie (hartfrequentie 34 bpm) en complete hartblokkade op ECG, 2 weken na dosisverhoging fenytoïne van 200 naar 300 mg/dag (ivm te lage spiegel 11 µg/ml) bij man (53) met syndroom van Down op digoxine 0.25 mg/dag. Fenytoïne en digoxine waren 2 maanden daarvoor gestart ivm grand mal aanvallen en mitralisklep-insufficiëntie. Fenytoïnespiegel was 20.2 µg/ml. Digoxine gestaakt en dosering fenytoïne verlaagd naar 200 mg/dag. Twee dagen daarna was man comateus met Cheynes Stokes ademhaling, hartfrequentie nog steeds 34 bpm. Daarna verbetering toestand, maar hartfrequentie bleef 34 bpm, ook na verdere dosisverlaging fenytoïne tot 100 mg/dag. Pas 1 maand na staken fenytoïne hartfrequentie weer 60-70 bpm en normaal sinusritme op ECG. →WFG 09-10-18: niet onderbouwend, verschijnselen waarschijnlijk niet veroorzaakt door ↓digoxine. Bradycardie en hartblokkade zou je eerder verwachten bij ↑digoxine en patiënt was al cardiaal belast. Opvallend dat verschijnselen na staken digoxine niet verbeteren. Mogelijk is er sprake van bijwerkingen fenytoïne, er was een hoge fenytoïnespiegel. Fenytoïne krijgt een rare kinetiek als de spiegel te hoog wordt, dus dosisverlaging zegt niks.

Opmerkingen

Stockley: information about the effects of phenytoin on digitalis glycoside levels seems to be confined to these limited reports, but it would seem prudent to check that patients who are taking digitoxin (and possibly digoxin), and are subsequently given phenytoin do not become under-digitalised.

Risicofactoren	als A
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		