

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)
Hansten	--			
Stockley ed. 8	939	5, 6, 7, 8, 9		zie opmerkingen
Extra				
Stockley ed. 8	939	1 – citalopram		geen verschil in kinetische parameters digoxine digoxine vs digoxine + citalopram: tmax 1,6 vs 1,7 uur; Cmax 3,73 vs 3,58 ng/ml; AUC0-24 25,8 vs 24,6 uur*ng/ml; AUC0-∞63,9 vs 64,4 uur*ng/ml; Cl/F 273,9 vs 265,5 ml/min; Ae0-192 402 vs 368 µg; Clrenal 104,7 vs 98,4 ml/min, t1/2 36,9 vs. 38,9 uur. Regime: dag 1 digoxine 1 mg eenmalig, dag 22-50 citalopram 40 mg 1dd, dag 43 citaloprim + digoxine 1 mg eenmalig (n=11).
	939	2 – fluvoxamine  GIC: alleen abstract beschikbaar		geen verschil in kinetische parameters digoxine digoxine vs placebo: t1/2 57 vs 47 uur; Vd 10,5 vs 10,3l/kg; Cltotaal 2,4 vs 3,0 ml/min/kg; 72 uur urinaire excretie 33 vs 37% v.d. dosis. Regime: fluvoxamine 100 mg/dag of placebo ged. 17 dagen, gevolgd door digoxine 1,25 mg iv, eenmalig (n=8)
	939	3 – paroxetine		geen verschil in kinetische parameters digoxine digoxine vs digoxine + paroxetine: Cmax 1,59 vs 1,76 ng/ml; tmax 1,17 vs 1,04 uur; AUC 14,5 vs 17,1 ng*uur/ml Regime: dag 1-14 digoxine 0,25 mg 1dd, dag 15-28 digoxine 0,25 mg 1dd + paroxetine 30 mg 1dd, dag 29-42 paroxetine 30 mg 1dd (n=13)
	939	4 – sertraline  GIC: alleen abstract beschikbaar Zie opmerkingen		geen verschil in kinetische parameters digoxine niet significante afname tmax digoxine (p=0,0046) Regime: dag 1: digoxine 0,5 mg 2dd, dag 2: digoxine 0,25 mg 2dd, dag 3-10: digoxine 0,25 1dd, dag 11-dag27: digoxine 0,25 mg 1dd + sertraline 50 mg/dag, in 7 dagen verhoogd naar 200 mg/dag of placebo (n=20)

### Opmerkingen

Stockley: alleen enkele case reports, terwijl beide middelen op grote schaal worden gebruikt. Volgens de kinetische studies is een interactie niet waarschijnlijk. Het waargenomen risico volgens ref. 5 is klein.

Aanbeveling: geen speciale maatregelen nodig.

- ref. 4: volgens auteurs geen dosisaanpassing digoxine nodig bij combinatie met sertraline.

- ref. 5: verhoogd risico op digoxinetoxiciteit na inname paroxetine (OR 2,8), fluoxetine (OR 2,9), sertraline (OR 3,0) en fluvoxamine (OR 3,0). Regime: case (n=3144)-control (n=156.650) studie gedurende 8 jaar.

Case: ziekenhuisopname ivm digoxinetoxiciteit, binnen 30 dagen na start behandeling SSRI.

Control: geen ziekenhuisopname.

→ WFG: telt niet mee, want tevens verhoogd risico na inname TCA's (OR 1,5) en benzodiazepines (OR2,1) → deze geneesmiddelen hebben geen bekende farmacokinetische IA met digoxine → causaliteit digoxinetoxiciteit met SSRI-gebruik daardoor niet vast te stellen.

- ref. 6 (fluoxetine): toename digoxinespiegel van 1,0-1,4 naar 4,2 nmol/l en anorexie, een week na toevoeging fluoxetine 10 mg 1dd bij 93-jarige vrouw met hartfalen op digoxine 0,125 mg 1dd. Digoxine en fluoxetine gestaakt, na 5 dagen digoxinespiegel weer normaal, geen anorexie meer. Vervolgens digoxine opnieuw gestart. Rechallenge fluoxetine 10 mg 1dd: toename digoxinespiegel van 1,4 naar 2,0 nmol/l op dag 2, na 4 dagen naar 2,8 nmol/l + anorexie. Digoxine en fluoxetine opnieuw gestaakt.

→ WFG: telt niet mee, niet uit te sluiten dat er sprake is van ziekenhuis geïnduceerde therapietrouw; bovendien is het vreemd dat de digoxinespiegel zo snel stijgt en vervolgens weer zo snel daalt met een kennelijk normale klaring. Anorexie is een bekende bijwerking van zowel SSRI's als van digoxine. Daarnaast is het opvallend dat er maar één casus beschreven is, terwijl beide geneesmiddelen veel gebruikt worden.

- ref. 7: verhoogde digoxinespiegel (5,2 ng/ml) + bijwerkingen bij combinatie digoxine 0,25 mg 1dd + paroxetine 20 mg 1dd bij 68-jarige vrouw.

Dag 1 ziekenhuisopname, digoxinespiegel ong.2 ng/ml; dag 3 start paroxetine; dag 5 misselijkheid, braken, duizeligheid; dag 7 delirium, hallucinaties, desoriëntatie; dag 10 niet kunnen lopen, eten (anorexie); dag 11 digoxinespiegel 5,2 ng/ml, ECG toont veel ventriculaire premature contracties en AV-block.

Dag 12 alles gestopt; dag 13-15 bradycardie, atriumfibrilleren (als gevolg van stoppen digoxine).

Dag 21 herstart digoxine en warfarine 1 mg/dag. Na dag 28 is gestopt met spiegelbepalingen.

Volgens auteurs mogelijk interactie door remming P-gp door paroxetine, waardoor verminderde renale excretie van digoxine.

→ GIC: ref. 8+9 zijn ingezonden brieven waarin men zijn vraagtekens zet bij deze casus:

- ref. 8: digoxinetoxiciteit zou gevolg zijn van ziekenhuis geïnduceerde verhoogde therapietrouw, waardoor een psychose is ontstaan. Het is volgens de auteurs onmogelijk dat enzymremming door paroxetine zoveel hogere digoxineconcentraties geeft, aangezien digoxine grotendeels in onveranderde vorm wordt uitgescheiden en digoxine een hoge orale BB heeft; tevens is door de fabrikant een 15% afname in AUC van digoxine gezien bij gelijktijdige toediening met paroxetine.

- ref. 9: digoxinetoxiciteit zou gevolg kunnen zijn van verminderde nierfunctie, waardoor de halfwaardetijd van digoxine verlengd is. Voorafgaand aan start paroxetine neemt de digoxinespiegel al toe, braken i.c.m. uitdroging kan dan toxiciteit hebben veroorzaakt.

Beide brieven stellen bovendien dat de follow-up periode van de patiënte te kort is geweest.

→ WFG: ref. 7 telt niet mee.

SPC Lanoxin (digoxine): IA met SSRI's niet genoemd.

SPC Zolofit (sertraline): er werd geen interactie gezien van dagelijks 200 mg sertraline met digoxine.

SOC Fevarin (fluvoxamine): fluvoxamine heeft geen invloed op de plasmaspiegels van digoxine.

SPC Cipramil (citalopram): in klinisch onderzoek zijn geen farmacodynamische interacties gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van cardiovasculaire geneesmiddelen.

SPC Seroxat (paroxetine), SPC Prozac (fluoxetine), SPC Lexaprol (escitalopram): digoxine niet genoemd.

Pubmed: geen aanvullende informatie.

Therapeutische digoxinespiegel: 0.8-2 µg/l (IM 2010); 0,5-2,0 µg/l (Stockley, ref. 7).

Alfanum. code	--			
---------------	----	--	--	--

Risicogroep	
Incidentie	

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	--	Nee	Nee	11 mei 2010