



Verhoogt digoxine de mortaliteit bij voorkamerfibrillatie of hartfalen?

Referentie

Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.

Duiding

Marc Bogaert, Emeritus hoogleraar Farmacotherapie, UGent

Ondanks zwakke evidentie over het nut, kennen Europese en Amerikaanse richtlijnen digoxine een bescheiden plaats toe in de behandeling van voorkamerfibrillatie (VKF) en hartfalen (HF). In 2014 besprak Minerva (1) twee post hoc analyses van de AFFIRM-studie die nagingen in hoeverre digoxine bij patiënten met VKF de mortaliteit verhoogt: in één analyse vond men een verhoging (2), in de andere niet (3). Op basis hiervan besloten we toen dat de vraag of digoxine de mortaliteit verhoogt bij VKF nog steeds niet beantwoord is.

De interesse voor dit probleem bleef intussen bestaan. In 2015 verschenen er tot nu toe drie observationele studies en vier meta-analyses van vooral observationele studies met de vraag of digoxine de mortaliteit bij VKF of HF verhoogt. In niet-gerandomiseerde studies zijn de basiskarakteristieken vaak sterk verschillend tussen de twee groepen die men vergelijkt (digoxine versus geen digoxine). Voor het feit dat vooral oudere patiënten en patiënten met ernstiger hartfalen digoxine gebruiken, kan men corrigeren tijdens de regressieanalyse. Voor deze en andere confounders kan men ook vooraf de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep matchen via Propensity Score Matching (4).

Een recente meta-analyse (5) trachtte de impact van digoxine op de mortaliteit apart te bekijken voor observationele studies die wel of niet gecorrigeerd waren en wel of niet Propensity Score Matching gebruikten. Ook werden de resultaten van RCT's apart beschreven. In de observationele studies zag men een verhoogde mortaliteit, maar de verhoging was duidelijk minder uitgesproken voor studies die gecorrigeerd werden en voor studies die Propensity Score Matching gebruikten (RR was 1,76 met 95% BI van 1,57 tot 1,97 in niet-gecorrigeerde studies (N=33), 1,61 met 95% BI van 1,31 tot 1,97 in gecorrigeerde studies (N=8) en 1,18 met 95% BI van 1,09 tot 1,26 in studies die de Propensity Score Matching (N=6) gebruikten. In de gerandomiseerde studies zag men geen statistisch significante toename in mortaliteit. Ook in de meta-analyse van Ouyang et al (6) zag men een lagere toename in totale mortaliteit in studies met Propensity Score Matching. De meta-analyse van Bavishi et al. van 10 observationele studies toonde een toename in mortaliteit bij patiënten die zowel VKF als HF hadden (7). De meta-analyse van Vamos et al. kon aantonen dat de toename in mortaliteit lager was bij patiënten met VKF (n=235 047) dan bij patiënten met hartfalen (=91 379) (8).

Een recente prospectieve observationele studie van Allen et al. (9) met ambulante VKF-patiënten met of zonder HF kon na 3 jaar geen statistisch significante toename in totale mortaliteit voor prevalent digoxinegebruik (d.w.z. gebruikt vanaf het begin van de studie) aantonen. Een statistisch significante toename in totale en cardiovasculaire mortaliteit met digoxine zag men wel in een recente monocentrische opvolgstudie van VKF-patiënten met of zonder hartfalen waarbij de behandeling met vitamine K-antagonisten goed gecontroleerd was (10) en een recente retrospectieve analyse van de ROCKET AF-studie, waarbij men rivaroxaban vergeleek met warfarine bij patiënten met VKF met of zonder hartfalen (11).

Besluit

Recente observationele studies en meta-analyses tonen meestal een bescheiden toename van de totale mortaliteit met digoxine. Hoe beter men corrigeert voor confounders, hoe kleiner het risico dat men in observationele studies kon vaststellen. In RCT's kon men zelfs geen toename in mortaliteit aantonen. Op basis van de huidige evidentie kunnen we daarom het gebruik van digoxine in bepaalde gevallen niet ontraden.

Tabel: Hazard Ratio (HR) en Relatief Risico (RR) voor totale mortaliteit (met 95% betrouwbaarheidsinterval voor observationele studies en meta-analyses, gepubliceerd in 2015).

<i>Observationele studies</i>		
Allen	VKF zonder HF	HR=1,22 (0,95-1,58)
	VKF met HF	HR=1,04 (0,86-1,27)
Pastori	VKF met of zonder HF	HR=2,22 (1,42-3,48)
Washam	VKF met of zonder HF	HR=1,17 (1,04-1,32)
<i>Meta-analyses</i>		
Bavishi	VKF met HF	RR=1,15 (1,04-1,27)
Ouyang	VKF met of zonder HF	RR=1,21 (1,12-1,30)
		RR=1,17 (1,13-1,22)*
Vamos	VKF	HR=1,29 (1,21-1,39)
	HF	HR=1,14 (1,06-1,22)
Ziff	VKF met of zonder HF	RR=1,61 (1,31-1,97)
		RR=1,18 (1,09-1,26)*

VKF = voorkamerfibrillatie; HF = hartfalen; *=na propensity score matching

Referenties

1. Bogaert MG. Verhoogt digoxine de mortaliteit bij voorkamerfibrillatie? Minerva online 15/03/2014.
2. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34:1481-8.
3. Gheorghide M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34:1489-97.
4. Poelman T. Propensity Score Matching. *Minerva* 2013;12(8):103.
5. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
6. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, et al. Meta-analysis of digoxine use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901-6.
7. Bavishi C, Rahman KA, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure. a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99-101.
8. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831-8.
9. Allen LA, Fonarow GC, Dajuanicia NS, et al. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2691-8 with editorial Dardas TF and Levy WC. Digoxin: in the cross hairs again. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2699-701.
10. Pastori D, Farcomeni A, Bucci T, et al. Digoxin treatment is associated with increased total and cardiovascular mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015;180:1-5.
11. Washam JB, Stevens SR, Likhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes : a retrospective analysis of the rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamine K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015; 385:2363-70.