

## Vergleichende Untersuchungen der biologischen Verfügbarkeit von Digoxin aus Tabletten und Lösung im Langzeitversuch

H. Ochs, G. Bodem, E. Hahn\* und H.J. Dengler

Medizinische Universitäts-Klinik Bonn-Venusberg (Direktor: Prof. Dr. H.J. Dengler)

### *Comparison of Digoxin Bioavailability from Tablets and Elixir during Maintenance Therapy.*

**Summary.** The bioavailability of digoxin tablets and solution has been studied during maintenance therapy in a cross over study. Each preparation was given over a period of at least 7 days to patients with compensated congestive heart failure. Urine concentrations and plasma levels were analysed for digoxin. There was no significant difference between the two preparations. Determination of steady state serum concentrations and urinary excretion during maintenance therapy as an index of bioavailability are more cumbersome than a single dose study. From a pharmacokinetic point of view however, analyses of steady-state conditions are preferable to a single dose study. In addition, steady state of drug input and output resembles the usual digitalis therapy.

**Key words:** Digoxin, bioavailability, radioimmunoassay.

**Zusammenfassung.** Es wurden Untersuchungen zur biologischen Verfügbarkeit von zwei Digoxinpräparaten an einem cardiologischen Krankengut unter steady state Verhältnissen durchgeführt [Tabletten (Lanicor®) sowie eine Lösung zur oralen Anwendung (Lanicor-Liquidum®)]. Dabei wurden die Ausscheidung von Digoxin in den Urin und die Plasmakonzentrationen im Pseudoequilibrium nach repetitiver Gabe der jeweiligen Spezialität über mindestens 7 Tage verglichen. Ein signifikanter Unterschied in der Bioavailability zwischen der verabreichten Lösung und den Tabletten war nicht zu sichern. Beim Vergleich mit entsprechenden Ergebnissen aus der Literatur muß eine relativ niedrige Bioavailability der verwendeten Lösung und eine gute Bioavailability der Tabletten angenommen werden. Vergleichende Untersuchungen im steady-state sind aufwendiger als bei einmaliger Gabe des Glykosids. Sie entsprechen jedoch eher den therapeutischen Bedingungen und sind aus pharmakokinetischen Gründen vorzuziehen.

**Schlüsselwörter:** Digoxin, Biologische Verfügbarkeit, Radioimmunoassay.

Praktikable Methoden zur Bestimmung der Konzentrationen von Herzglykosiden im Plasma oder Urin ermöglichten in den letzten vier Jahren umfangreiche Untersuchungen der Bioavailability von verschiedenen Digitalispräparaten [2, 6, 8, 9–12a, b, 13, 15, 17, 18, 20, 21].

In vergleichenden Studien wurden höhere Serumspiegel nach Gabe von Digoxin-Lösungen als nach der Verabreichung von Digoxin-Tabletten gefunden, wobei sich die Befunde meistens auf eine einmalig gegebene Digoxindosis bezogen [8, 11, 20, 21]. Untersu-

chungen im Zustand des Einfuhr- und Ausfuhrgleichgewichtes des gegebenen Arzneimittels sind jedoch aus pharmakokinetischen Gründen vorzuziehen, wenn sie auch vom Ansatz her aufwendiger sind. Da eine Therapie mit Herzglykosiden ohnedies in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Dauerbehandlung darstellt, war es auch aus diesem Grunde notwendig die Bioavailability von Herzglykosiden unter den wahren Therapiebedingungen zu bestimmen.

Wir haben daher die biologische Verfügbarkeit von Digoxin aus Tabletten und aus einer Lösung zweier in Deutschland weit verbreiteter Präparate nach repetitiver Verabreichung überprüft.

### Methodik

Es wurden zwei Digoxinspezialitäten der Firma Boehringer Mannheim untersucht:

1. Tabletten zu 0,25 mg (Lanicor®).
2. Tropfen [1 ml eines Gemisches aus 40% Glycerin und 60% Aethanol enthalten 0,75 mg Digoxin (Lanicor-Liquidum®)].

Elf Patienten mit einer unter Digoxin kompensierten Herzinsuffizienz (Diagnosen s. Tabelle 1) nahmen nach genauer Aufklärung über Art und Zweck der Untersuchung freiwillig an der Studie teil, die unter stationären Bedingungen durchgeführt wurde. In allen Fällen bestanden keine laborchemischen Hinweise auf eine Störung der Leber- und Nierenfunktion. Medikamente, für die eine Interferenz mit der radioimmunologisch vorgenommenen Digoxinbestimmung nachgewiesen ist, wie Spironolactone, Triamteren und Corticosteroide [24], wurden während der Versuchsdauer nicht verabreicht. Ebenso wurden Arzneimittel, die die Bioavailability von oral verabreichten Digoxintabletten beeinflussen, wie Propanthelin, Metoclopramid, Neomycin, Maalox oder Kaopectate, mindestens 14 Tage vor Versuchsbeginn abgesetzt [1, 2, 12c].

In randomisierter Reihenfolge erhielten die Patienten morgens um 8.00 Uhr im cross over für wenigstens 33 Tage Digoxintabletten oder -tropfen. Die zur Rekompensation jeweils benötigte Digoxindosis von 0,25, 0,5 oder 0,625 mg täglich wurde bei jedem Patienten während der ganzen Versuchsdauer konstant gehalten. Das Medikament wurde in Anwesenheit eines Arztes eingenommen. Die erste Behandlungsperiode betrug 12 Tage, danach wurde in 7tägigem Abstand zwischen den beiden Spezialitäten gewechselt. Im einzelnen wurde nach dem auf Abb. 1 dargestellten Plan vorgegangen. Die verabreichten Tabletten und Tropfen entstammten der jeweils gleichen Charge aus der Krankenhausapotheke [Charge-Nr. 709713 (Tabl.) und Charge-Nr. 708878 (Tropfen)]. Um eine größere Genauigkeit zu erzielen, wurde die Dosis der Digoxinlösung nicht nach Tropfen gezählt, sondern mit einer 1 ml Pipette abgemessen: 0,83 ml

\* Teil der Dissertation Hahn, Medizinische Fakultät der Universität Bonn.

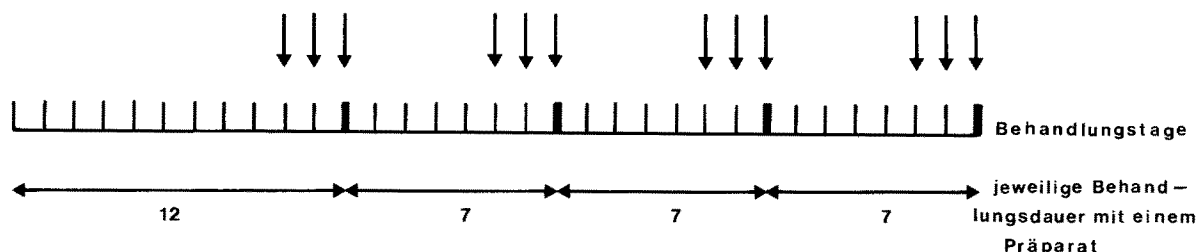


Tabelle 2a und b. Täglich applizierte Digoxindosis, Digoxin-Serumspiegel, Digoxinausscheidung im 24 Std-Urin in mg, in % der gegebenen Dosis sowie berechnet pro 1000 mg Kreatinin. Die Werte stellen Mittelwerte von Analysen an drei aufeinanderfolgenden Tagen dar. Pat. 8–11 wurden wegen uneinheitlicher Dosis oder unkontrollierter Tabletteneinnahme (A.W.) bei der Mittelwertberechnung nicht berücksichtigt.

Tabelle 2a. Tabletten

Patient	tägliche Dosis (mg)	Digoxin-serumspiegel (ng/ml)	Digoxin-ausscheidung im 24 h-Urin (mg)	Digoxin-ausscheidung im 24 h-Urin pro 1000 mg Kreatinin (mg)	Digoxin-ausscheidung im 24 h-Urin in % der gegebenen Dosis
1. J.B.	0.5	1.16 0.95	0.21 0.14	0.31 0.17	36
2. E.D.	0.5	1.42 1.68	0.2 0.22	0.24 0.20	42
3. E.D.	0.5	1.58 1.33	0.33 0.31	1.07 0.40	64
4. A.K.	0.5	1.20 0.55	0.16 0.14	0.21 0.20	30
5. C.L.	0.5	1.20 1.08	0.27 0.23	0.21 0.19	49
6. J.M.	0.5	2.37 1.17	0.23 0.16	0.30 0.20	40
7. A.R.	0.5	1.6 1.34	0.16 0.13	0.21 0.15	29
$\bar{x}$		1.33	0.20	0.29	41
$S_{\bar{x}}$		0.11	0.01	0.06	3.72
8. A.G.	0.25	1.18 1.01	0.04 0.12	0.06 0.15	31
9. M.K.	0.625	2.21 1.78	0.15 0.12	0.31 0.31	24
10. W.T.	0.25	0.13 0.38	0.06 0.10	0.10 0.13	32
11. A.W.	0.5	1.83 2.13	0.62	0.73	125

Tabelle 2b. Lösung

1. J.B.	0.5	1.25 1.31	0.21 0.15	0.31 0.25	33
2. E.D.	0.5	1.4 1.39	0.16 0.28	0.17 0.24	44
3. E.D.	0.5	1.37 0.91	0.26 0.23	0.22 0.24	49
4. A.K.	0.5	1.29 1.01	0.27 0.20	0.32 0.21	48
5. C.L.	0.5	1.60 1.20	0.25 0.25	0.20 0.22	49
6. J.M.	0.5	1.16 1.53	0.15 0.19	0.19 0.23	34
7. A.R.	0.5	1.83 1.94	0.19 0.19	0.42 0.24	38
$\bar{x}$		1.37	0.21	0.24	42
$S_{\bar{x}}$		0.07	0.01	0.01	3.71
8. A.G.	0.25	1.48 1.21	0.16 0.12	0.12 0.15	55
9. M.K.	0.625	1.19 1.07	0.11 0.07	0.45 0.26	15
10. W.T.	0.25	0.38 0.45	0.09 0.07	0.13 0.11	32
11. A.W.	0.5	1.98 1.83	0.69 0.25	1.00 0.41	73

Tabelle 3. Digoxin-Ausscheidung in den Harn in % der gegebenen Dosis anderer Autoren

Autoren	Applikationsform				Dosierung		Kumulative Urinaus- scheidung, die auf Digoxin analysiert wurde
	intravenös	oral			einmalig	repetitiv	
		Kapsel	Tabletten	Lösung			
Huffman Azarnoff	57%			53%	+		9 Tage
Dengler Bodem Wirth	70%	49,8%			+		6 Tage
Markus Burkhalter				61%		+	24 Std
Greenblatt Duhme Koch-Weser Gilfrich Bodem Chidsey	76%		41%	49%	+		6 Tage
Doherty Perkins	80%		46%		+		7 Tage
Doherty Perkins				46%	+		10 Tage

Hauptursache der nicht einheitlichen Wirkung war, zeigen umfangreiche Untersuchungen mit verschiedenen Digoxinspezialitäten in den letzten Jahren, daß zwar die angegebene Menge an Glykosid in dem jeweiligen Präparat vorhanden sein kann, dennoch aber erhebliche Unterschiede in der biologischen Verfügbarkeit möglich sind [6, 12a]. In den meisten Studien fällt eine höhere biologische Verfügbarkeit von Digoxin aus Lösungen als aus Tabletten auf [8, 11, 19, 21].

Methodisch stehen zwei Verfahren zur Bestimmung der Bioavailability zur Verfügung. Einmal können in adäquaten zeitlichen Abständen nach der Einnahme des Medikamentes Digoxinblutspiegel bestimmt werden, die die Konstruktion einer Konzentrations-Zeit-Kurve und deren Integration ermöglichen. Nach dem Vorgehen von Dost [5] liefert der Vergleich der derart ermittelten Flächen eine Maßzahl der Bioavailability. Ein Nachteil dieses Vorgehens ist, daß die Analysemethoden nicht empfindlich genug sind, um nach Erreichen des Pseudoequilibriums noch über eine genügend lange Zeit Blutspiegel zu bestimmen. Gerade diese aber sind für die Extrapolation der Kurve nach  $t = \infty$  zur Ermittlung der Gesamtfläche erforderlich.

Die zweite Methode beruht auf der Bestimmung der kumulativen Ausscheidung von Digoxin im Urin, die allerdings ein exaktes Sammeln des Harns voraussetzt. Greenblatt *et al.* [8] konnten nach einmaliger Applikation von Digoxin zeigen, daß die Bioavailability exakter mit Hilfe der Ausscheidung in den 24 Std-Urin zu berechnen ist als aus der Fläche unter der Blutspiegelkurve über 8 Std.

Die unserer Studie zugrundeliegende Versuchsanordnung ist zwar aufwendiger, scheint aber deshalb besonders geeignet für Untersuchungen der Bioavailability von Digoxin, weil Blutspiegel und Urinausscheidung von Digoxin nach *repetitiver* Gabe des jeweiligen Präparates gemessen werden.

Die Untersuchungen gingen unter Berücksichtigung des kinetischen Verhaltens von Digoxin davon aus, daß sich bei Patienten ohne wesentliche Einschränkung der Nierenfunktion bei einer täglichen Gabe einer konstanten Dosis des Herzglykosids nach 8–10 Tagen ein Gleichgewicht zwischen der enteralen Aufnahme und der Elimination von Digoxin eingestellt haben muß. Die nach dieser Zeit konstante Ausscheidung von Digoxin in den Urin und die nicht stark variierenden Blutspiegel bestätigen diese theoretischen Überlegungen. Nach Umsetzen auf eine gleiche Dosis eines zweiten Präparates mit einer unterschiedlichen biologischen Verfügbarkeit würde dieses Einfuhr-Ausfuhrgleichgewicht gestört werden.

Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, daß für die geprüften Chargen von Lanicor®-Tabletten und Lanicor®-Liquidum Unterschiede in der 24 Std-Ausscheidung von Digoxin im Urin oder in den Digoxin-Plasmaspiegeln varianzanalytisch nicht zu sichern waren.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Literatur bezüglich der Digoxin-Ausscheidung in den Urin unter Angabe der Autoren, die das Glykosid in verschiedenen Zubereitungen und Applikationsformen verabreichten, angeführt. Nach der intravenösen Gabe des Glykosids werden 57–80% der verabreichten Dosis

innerhalb der angegebenen Zeiten in den Urin eliminiert [3, 4a und b, 7, 8, 11, 14]. Bei den Untersuchungen mit radioaktivem Digoxin muß jedoch berücksichtigt werden, daß meistens die ausgeschiedene Radioaktivität gemessen wurde, die nur mit einem Fehler von etwa 10–15% der eliminierten Digoxinmenge entspricht [3]. Nach der oralen Gabe schwanken die in der Literatur angegebenen Werte über die kumulative Ausscheidung zwischen 38 und 61%. Nur Huffman und Azarnoff fanden keine Unterschiede in der Urinausscheidung nach oraler und intravenöser Gabe von Digoxin [11]. Hierzu muß allerdings bemerkt werden, daß die von diesen Autoren angegebene Ausscheidung von 57% nach i.v. Gabe niedriger liegt als bei allen anderen Untersuchern. Steiness u. Mitarb. [19] fanden eine gleiche Bioavailability von Digoxin aus Tabletten und Lösung, wobei allerdings nur die Fläche unter der Blutspiegelkurve bis zu 4 Std nach der Einnahme gemessen wurde, so daß ein Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht möglich ist und das Verfahren selbst sehr kritisch beurteilt werden muß. Alle übrigen Untersucher berichteten über eine niedrigere Bioavailability von Digoxin aus Tabletten als aus Lösungen. Inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Absorption von Digoxin und dem Alkoholgehalt der verabreichten Lösung besteht, ist unklar, da nur in wenigen Studien exakte Angaben über die Zusammensetzung der Lösung gemacht wurden. Die in dieser Studie gemessene Urinausscheidung von Digoxin nach der Gabe von Lanicor®-Tabletten lag jedoch in einer Größenordnung, die für Lanoxin® „neu“ bestimmt wurde [6].

### Literatur

1. Bazzano, G., Bazzano, G.S.: Effect of bile-acid binding resins on cardiac glycoside plasma levels. *Circulation* **44**, II, 138 (1971)
2. Binnion, P.F., McDermott, M.: Bioavailability of digoxin. *Lancet* **1972** *II*, 592
3. Dengler, H.J., Bodem, G., Wirth, K.: Pharmakokinetische Untersuchungen mit <sup>3</sup>H-Digoxin und <sup>3</sup>H-Lanatosid beim Menschen. *Arzneimittelforsch. (Drug Res.)* **23**, 64–74 (1973)
- 4a Doherty, J.E., Perkins, W.H.: Studies with tritiated digoxin in human subjects after intravenous administration. *Amer. Heart J.* **63**, 528–536 (1962)
- 4b Doherty, J.E., Perkins, W.H., Mitchell, G.K.: Tritiated digoxin studies in human subjects. *Arch. intern. Med.* **108**, 531 (1961)
5. Dost, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1968
6. Fach, D., Teinen, A., Bjerkelund, C.J.: Comparative study of the absorption, plasma levels, and urinary excretion of the „new“ and the „old“ Lanoxin. *Brit. med. J.* **1973** *I*, 695–697
7. Gilfrich, H.J., Bodem, G., Chidsey, C.A.: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Digoxin. *Arzneimittelforsch. (Drug Res.)* **23**, 1659–1660 (1973)
8. Greenblatt, D.J., Duhme, D.W., Koch-Weser, J.: Evaluation of digoxin bioavailability in single dose studies. *New Engl. J. Med.* **289**, 651–654 (1973)
9. Heizer, W.D., Smith, T.W., Goldfinger, S.E.: Absorption of digoxin in patients with malabsorption syndromes. *New Engl. J. Med.* **285**, 257–259 (1971)
10. Hibble, A.G., Isaac, P., Grahame-Smith, D.G.: Bioavailability of digoxin. *Lancet* **1972** *II*, 90–91
11. Huffman, D.H., Azarnoff, D.L.: Absorption of orally given digoxin preparations. *J. Amer. med. Ass.* **222**, 957–960 (1972)
- 12a Lindenbaum, J., Mellow, M.H., Blackstone, M.O.: Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *New Engl. J. Med.* **285**, 1344–1347 (1972)
- 12b Lindenbaum, J., Butler, V.P., Jr., Murphy, J.E.: Correlation of digoxin tablet dissolution rate with biological availability. *Lancet* **1973** *I*, 1215–1217
- 12c Lindenbaum, J., Maulitz, R.M., Saha, J.R.: Impairment of digoxin absorption by neomycin. *Clin. Res.* **20**, 410 (1970)
13. Manninen, V., Melvin, J., Härtel, G.: Serum digoxin concentrations during treatment with different preparations. *Lancet* **1971** *II*, 934–935
14. Markus, F., Burkhalter, L., Cuccia, B.A.: Administration of tritiated digoxin with and without a loading dose. A metabolic study. *Circulation* **34**, 865–874 (1966)
15. Ochs, H., Bodem, G., Dengler, H.J.: Bioavailability of digoxin in fixed combinations. *Klin. Wschr.* **52**, 637–639 (1974)
16. Sachs, L.: Angewandte Statistik, S. 398. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
17. Shaw, T.R.D., Howard, M.R., Hamer, J.: Variation in the biological availability of digoxin. *Lancet* **1972** *II*, 303–307
18. Sorby, D.L., Tozer, N.T.: On the evaluation of biologic availability of digoxin from tablets. *Drug Intellig. clin. Pharmacol.* **7**, 78–83 (1973)
19. Steiness, E., Christensen, V., Johansen, H.: Bioavailability of digoxin tablets. *Clin. Pharmacol. Ther.* **15**, 949–954 (1973)
20. Vieweg, W.U.R., Sode, J.: Evaluation of biologic availability of digoxin preparations available to a naval hospital. *Med. Ann. D.C.* **42**, 136–140 (1973)
21. Wagner, J.G., Christensen, M., Sakmar, E.: Equivalence lack in digoxin plasma levels. *J. Amer. med. Ass.* **224**, 199–204 (1973)
22. White, R.J., Chamberlain, D.A., Howard, M.: Plasma concentrations of digoxin after oral administration in the fasting and postprandial state. *Brit. med. J.* **1971** *I*, 380–382
23. Withering, W. (1785): In: An account of the foxglove and some of its medicinal uses: with practical remarks on dropsy and other diseases. Reprinted in: *Classics of cardiology* (1961), vol. I, eds. F.A. Wilkins and T.E. Keys. New York, Dover 19
24. Zeegers, J.J.W., Maas, A.H.J., Willebrands, A.F.: The radioimmunoassay of plasma-digoxin. *Clin. chim. Acta* **44**, 109–117 (1973)

Dr. med. H. Ochs  
D-5300 Bonn-Venusberg  
Medizinische Univ.-Klinik  
Bundesrepublik Deutschland