

Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

Udo Bavendiek, M.D., Anika Großhennig, M.S., Johannes Schwab, M.D., Dominik Berliner, M.D., Andreas Rieth, M.D., Lars S. Maier, M.D., Thomas Gaspar, M.D., , for the **DIGIT-HF Study Group***

Published August 29, 2025

DOI: 10.1056/NEJMoa2415471

Copyright © 2025

Kalp Yetmezliği ve Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu Olan Hastalarda Digitoksin

(The DIGIT-HF)

Özet

Arka plan: Kalp yetmezliği ve ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda kardiyak glikozit digitoksinin tedavi edici etkinliği kanıtlanmamıştır.

Metodlar: Bu uluslararası, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 veya daha az ve NYHA fonksiyonel sınıfı III veya IV olan ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30 veya daha az ve NYHA fonksiyonel sınıfı II olan kronik kalp yetmezliği hastalarını, kılavuzda belirtilen tıbbi tedaviye ek olarak, digitoksin (günde bir kez 0,07 mg başlangıç dozunda) veya eşdeğer plasebo almaya 1:1 oranında rastgele atandı. Birincil sonuç, hangisi önce meydana gelirse, herhangi bir nedene bağlı ölüm veya kalp yetmezliğinin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatışın birleşiminden oluşuyordu.

Sonuçlar: Randomizasyona tabi tutulan 1240 hasta arasında, 1212'si modifiye tedavi amaçlı popülasyona dahil edilme kriterlerini karşıladı: digitoksin grubunda 613 hasta ve plasebo grubunda 599 hasta.

Medyan 36 aylık takip süresince, digitoksin grubunda 242 hastada (%39,5) ve plasebo grubunda 264 hastada (%44,1) birincil sonuç olayı meydana geldi (kalp yetmezliğinin kötüleşmesi nedeniyle ölüm veya ilk hastaneye yatış Hazard Ratio (HR)= 0,82; %95 güven aralığı [GA], 0,69-0,98; P=0,03).

Herhangi bir nedene bağlı ölüm, digitoksin grubunda 167 hastada (%27,2) ve plasebo grubunda 177 hastada (%29,5) meydana geldi HR = 0,86; %95 GA, 0,69-1,07).

Digitoksin grubunda 172 hastada (%28,1) ve plasebo grubunda 182 hastada (%30,4) kalp yetmezliğinin kötüleşmesi nedeniyle ilk kez hastaneye yatış meydana geldi (HR= 0,85; %95 GA, 0,69-1,05). Digitoksin grubunda 29 hastada (%4,7) ve plasebo grubunda 17 hastada (%2,8) en az bir ciddi olumsuz olay meydana geldi.

Yorum, Çevap: Kalp yetmezliği ve ejeksiyon fraksiyonu düşük olan ve kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedavi gören hastalarda, digitoksin tedavisi, plaseboya kıyasla herhangi bir nedene bağlı ölüm veya kalp yetmezliğinin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatış riskinin daha düşük olmasına yol açtı

Çalışmanın 2025 ESC kongre sunumu ve yorumları

www.Medscape.com/Cardiology Mandrola JM August 29, 2025

DIGIT-HF Davasından Beş Önemli Mesaj

DIGIT-HF çalışmasının olumlu sonuçlarının sunulmasıyla kalp yetmezliği ve azalmış ejeksiyon (KYdEF) hastalarının tedavisi daha da karmaşık hale geldi. 1240 semptomatik kalp yetmezliği ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %40 olan hastada, kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedavinin standart rejimine ucuz ilaç digitoksinin eklenmesiyle yapılan bu randomize, plasebo kontrollü çalışmanın tamamlanması 8 yıldan fazla sürdü. Ortalama 3 yıllık takip süresinin ardından, digitoksin grubundaki hastaların %39,5'inde, plasebo grubunda ise %44,1'inde her nedene bağlı ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle ilk hastaneye yatış şeklinde birincil sonuç olayı meydana geldi.

Bu %4,6'lık mutlak risk azalması (tedavi için gereken hasta sayısı = 22), istatistiksel olarak anlamlı %18'lik bir rölatif risk azalmasına (tehlike oranı 0,82; %95 GA, 0,69-0,98; P = 0,03) karşılık geldi. Her iki bileşen de bu azalmaya katkıda bulunmuştur. Ölüm için HR= 0,86 (95% CI, 0,69-1,07) ve kalp yetmezliği nedeniyle ilk kez hastaneye yatış için HR= 0,85'tir (95% CI, 0,69-1,05).

- Alt grup analizleri, dijitaloksinin faydasının daha ileri kalp yetmezliği olan hastalarda en güçlü olduğu heterojen tedavi etkisine dair orta düzeyde bir sinyal vermiştir. Etki büyüklükleri, sistolik kan basıncı < 120 mm Hg olan hastalarda 120 mm Hg'den yüksek olanlara kıyasla ve kalp hızı $\geq$ 75/dk olan hastalarda < 75/dk olanlara kıyasla daha büyüktü.
- Hem digitoksin hem de plasebo gruplarında toplam hastaneye yatış oranı yaklaşık %70'ti.
- Kalp yetmezliği ve korunan ejeksiyon fraksiyonlu hastaların aksine, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlar toplam hastaneye yatışların küçük bir kısmını oluştururken, DIGIT-HF'de kardiyak

nedenlerle hastaneye yatışlar toplam hastaneye yatışların çoğunluğunu oluşturunuyordu.

Dijitoksin grubundaki hastaların %4,7'sinde, plasebo grubundaki hastaların ise %2,8'inde ciddi aolumsuz olaylar meydana geldi. Ani kardiyak ölümdede fark görölmedi.

Çıkarılacak Beş Ders

1. Zarar sinyali çürütölldü. Bu denemeden çıkan net mesajlardan biri, *kardiyak glikozitlerin güvenliğıdır.*

Birkaç hastada daha digitoksin kaynaklı olumsuz etkiler görölse de, tüm önemli zarar sinyalleri (ölüm, kardiyak ölüm ve hastaneye yatışlar) digitoksin ile daha iyi seyretti; tıpkı yaklaşık 30 yıl önceki DIG denemesinde olduğı gibi.

Kardiyak glikozitlerin zararlarına dair neredeyse tüm iddialar, daha hasta olanların glikozit aldığı, seçim yanlılığıyla gölgelenen gözlemsel analizlerden kaynaklanmaktadır. **Hastalar rastgele atandığında**, kardiyak glikozitlerden kaynaklanan herhangi bir zarar gözlemlenmez. Bu ders, herhangi bir spesifik tedavinin ötesine geçer ve rastgele olmayan karşılaştırmalardan nedensel iddialarda bulunurken klinidsyen dikkatli olmaya teşvik edilmelidir.

2. *İyi bir temel tedaviye rağmen olumlu sonuçlar elde edildi.*

DIGIT-HF hastaları, beta blokerler, renin-anjiyotensin blokajı, anjiyotensin reseptörü/neprilisin inhibitörü ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri de dahil olmak üzere güncel kalp yetmezliği tedavisiyle iyi bir şekilde tedavi edildi (%76). Bu ilaç sınıfının onaylanmasından önce başlayan çalışma nedeniyle, hastaların sadece 5'te 1'i SGLT2 inhibitörleri kullanıyordu.

- *Faydanın başlangıç tedavisine ek olarak ortaya çıkması*, yorumu zorlaştırıyor: KYdEF'li hastalar artık dört yerine beş ilaç mı almalı? Daha da kışkırtıcı bir soru: Dijitoksin neredeyse hiçbir maliyeti olmadığına göre, maliyet kısıtlı durumlarda SGLT2 inhibitörleri yerine tercih edilmeli mi?

3. *Klinik olarak anlamlı etki büyüklüğü*: Ölüm ve ilk kalp yetmezliği hepatizasyonunda yaklaşık %5'lik mutlak risk azalması, en son SGLT2 inhibitörü çalışmalarıyla karşılaştırıldığında olumlu bir sonuç ortaya koymaktadır.
- Sinyal, *daha düşük kan basıncı ve daha yüksek kalp atış hızına sahip hastalarda daha da güçlü görünmektedir*. Dijitoksinin düşük maliyetini göz önünde bulundurmak, etki büyüklüğünün klinik anlamlılığını artırmaktadır. Çalışmadaki hastaların üçte birinden biraz daha azında atriyal fibrilasyon vardı.
 - *Atriyal fibrilasyon (AF) durumuna dayalı alt grup analizi, etki büyüklüğünde anlamlı bir fark ortaya koymamıştır*. KY çalışmalarının bir meta-analizi, beta-bloker faydasının sinüs ritmi olan hastalarla sınırlı olduğunu bildirmiştir.
 - KYdEF ve AF'li hastalara beta-blokerlerden önce hız kontrolü için kardiyak glikozitler verilmelidir.
4. İstatistiksel sağlamlık endişe vericidir. DIGIT-HF, %28 ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna sahip, yüksek semptomatik hastalara sahip olmasına rağmen, yavaş katılım ve beklenenden düşük olay oranlarına sahipti. **Bu, modern KY tedavisinin faydalarını göstermektedir.** Birincil sonlanım noktası için hazard ratio (HR)'nin üst sınırı 0,98'di ve neredeyse 1,0'a, yani etki yokluğuna ulaşıyordu. Hiçbir fark olmadığı varsayıldığında sonuçların ne kadar şaşırtıcı olduğunu test eden P değeri, kabul edilen (ancak keyfi) 0,05 eşiğinin hemen altındaydı. Farklı bir sütundaki birkaç olay "negatif çalışma" sonucunu verirdi. Bu, oldukça ikna edici P değerlerine sahip SGLT2 inhibitör denemelerinden farklıdır. Bayes istatistikçileri size 0'dan büyük bir fayda olasılığının güçlü olduğunu, ancak birincil sonuçta %20'lik bir azalma olasılığının güçlü olmadığını söyleyecektir.

Dijitoksin kolunda 17, plasebo kolunda ise 8 hasta takipten çıktı. Bu çok kötü bir durum olmasa da, sonuçların anlamsız hale gelmesi için gereken olay sayısından çok daha fazla.

DIGIT-HF'deki bulguların sinyalden ziyade gürültü olabileceği endişesini nasıl giderileceği bilinmiyor gerçek şu ki, az sayıda olay genellikle belirsizliği artırır.

5. Digitoksin, digoksin değildir. ABD ve diğer ülkelerde yalnızca digoksin mevcuttur. Tüm kardiyak glikozitler, kardiyak miyositlerdeki sodyum-potasyum ATPaz pompasına ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$) bağlanır ve onu inhibe eder. Tüm kardiyak glikozitler, kardiyak miyositlerdeki sodyum-potasyum ATPaz pompasına ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$) bağlanır ve onu inhibe eder. Hem digoksin hem de digitoksin benzer etkilere yol açar: pozitif inotropi ve nörohormonal modülasyon. Ancak önemli farmakodinamik farklılıklar da mevcuttur. Digitoksin kullanımı daha kolaydır ve daha istikrarlı kan seviyelerine yol açar.

- Digoksin'den farklı olarak, ek enterohepatik klerensi olduğundan böbrek yetmezliğinden daha az etkilenir. Bu, hastaların gözetime aynı erişime sahip olmayabileceği bir deneme ortamının dışında kanıtları tercüme etme söz konusu olduğunda önemlidir.

DIGIT-HF'deki olay sayısının azlığı göz önüne alındığında, *digitoksin ile digoksin arasındaki klinik etkilerde küçük bir fark bile klinik açıdan anlamlı olabilir*. DIGIT-HF yazarları, Hollanda'daki DECISION çalışmasının KYdEF'li hastalarda digoksini test edeceğini vurgulamaktadır.

®**Açıklama:** HR 1'e eşit olduğunda, belirli bir zamandaki anlık olay oranları, maruz(tedavi) kalan ve maruz (tedavi) kalmayan gruplarda aynıdır. HR 0,5'e eşit olduğunda, maruz kalan grupta maruz kalmayan gruba kıyasla yarı yarıya daha az kişi bir olay yaşamıştır ve HR 2'ye eşit olduğunda, iki kat daha fazla kişi bir olay yaşamıştır