.

DIGIT-HF: İleri Kronik Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Sonlanımları İyileştirmek için DIGitoxin
DIGitoxin to Improve ouTcomes in Patients with Advanced Chronic Heart Failure

Dr. Çetin Alak

DIGIT-HF: İleri Kronik Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Sonlanımları İyileştirmek için DIGitoxin
DIGitoxin to Improve ouTcomes in Patients with Advanced Chronic Heart Failure

Dr. Çetin Alak

Giriş
Kardiyak glikozitler, özellikle digoksin, kalp yetersizliği (KY) tedavisinde uzun süredir kullanılmakla birlikte, mortalite üzerindeki etkileri tarihsel olarak belirsiz kalmıştır. Bu konuda en büyük kanıt 1997 yılında yayımlanan DIG çalışmasıdır (Digitalis Investigation Group). Bu çalışmada, LVEF ≤ %45 olan 6800 hasta 3 yıl boyunca izlenmiş; digoksin, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmamış ancak KY'ye bağlı hastane yatışlarını anlamlı olarak (%27'ye karşı %35; RR: 0.72, *P*<0.001) azaltmıştır (1).

Özellikle EF <%25 olan, NYHA sınıf III–IV düzeyinde semptomatik hastalarda ve serum digoksin düzeyi 0.5–0.9 ng/mL arasında olduğunda klinik yarar sağlandığı, >1.2 ng/mL düzeylerinde ise advers sonuçlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu çalışma, günümüzde KY tedavisinde yaygın kullanılan beta bloker, MRA, ARNI, SGLT-2i gibi ilaçları ve ICD/CRT gibi cihazları içermemekteydi (1).

Bu nedenle, daha güncel tedavi algoritmalarına entegre edilen, daha stabil bir farmakokinetik profile sahip, enterohepatik dolaşımı sayesinde böbrek fonksiyonları bozulsa dahi serum düzeyi stabil kalabilen dijitoksin, daha uygun bir glikozit seçeneği olarak öne çıkmıştır. DIGIT-HF çalışması, dijitoksinin bu teorik avantajlarını güncel KY tedavisine ek olarak değerlendirerek, hem etkinlik hem de güvenlik açısından ilk büyük ölçekli randomize klinik çalışma olarak tasarlanmıştır (2).

Çalışma Dizaynı

DIGIT-HF çalışması (*DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure*), dijitoksinin kronik KY olan hastalarda standart tedaviye eklenmesinin klinik sonuçlara etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülen, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz IV, olay odaklı bir çalışmadır.

Dahil Edilme Kriterleri:

Katılımcılar, aşağıdaki iki majör kriterden **en az birini** sağlamalıdır:

- **NYHA sınıf II** ve **LVEF ≤ %30**, veya
- **NYHA sınıf III–IV** ve **LVEF ≤ %40**

Tüm hastalar, kronik semptomatik HFrEF tanısı almış ve güncel kalp yetersizliği tedavisi altında stabilize edilmiş bireylerden oluşmaktadır.

Dışlama Kriterleri:

İleri karaciğer disfonksiyonu, ciddi bradikardi, ileri derece atriyoventriküler blok, dijital toksisite öyküsü, yakın dönemde KY'ye bağlı hastane yatışı gibi durumlar dışlama kriterleri arasındadır (ayrıntılı liste orijinal çalışma metninde mevcuttur).

Randomizasyon ve Müdahale:

Çalışmaya **toplam 1240 hasta** dahil edilmiş olup, bunların **1212'si** en az bir doz çalışmaya ait ilaç alarak **ITT (intention-to-treat)** analizine dahil edilmiştir.

- **Katılımcıların ülkelere göre dağılımı şu şekildedir:**
  - **Almanya:** 1093 hasta
  - **Avusturya:** 116 hasta
  - **Sırbistan:** 33 hasta

Hastalar, 1:1 oranında randomize edilerek, aşağıdaki iki koldan birine yerleştirilmiştir:

- **Müdahale Grubu:** Dijitoksin 0.07 mg/gün (hedef serum düzeyi: 8–18 ng/mL; 6. haftada 0.05–0.1 mg/gün arasında titre

edildi)
- **Kontrol Grubu:** Plasebo
  Her iki grup, eş zamanlı olarak güncel standart KY tedavilerini almaya devam etmiştir (beta bloker, ACEi/ARB/ARNI, MRA, SGLT-2 inhibitörleri, diüretikler vb.).

Primer Sonlanım Noktası:

- Tüm nedenlere bağlı ölüm **veya** kötüleşen KY nedeniyle **ilk hastane yatışı** (hangisi önce gerçekleşirse)

Sekonder Sonlanım Noktaları:

- Tüm nedenlere bağlı ölüm (**non-inferiority hipotezi**)
- Kötüleşen KY'ye bağlı **tekrarlayan** hastane yatışları
- Advers olaylar ve serum dijitoksin düzeyleriyle ilişkileri
- Yaşam kalitesi değerlendirmeleri (örneğin KCCQ)

İzlem Süreci:

Olay bazlı olarak yürütülen çalışmada, yeterli sayıda primer olay geliştikten sonra analiz tamamlanmıştır. Ortalama izlem süresi 28 ila 58 ay arasında değişmektedir.

Tartışma

DIGIT-HF çalışması, daha önce yayımlanmış PARADIGM-HF, DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced gibi büyük ölçekli HFrEF çalışmalarıyla karşılaştırıldığında, daha semptomatik ve ileri evre bir hasta popülasyonunu temsil etmektedir. DIGIT-HF hastalarının %70'inin NYHA sınıf III–IV düzeyinde olması, PARADIGM-HF (%25), DAPA-HF (%33) ve EMPEROR-Reduced (%25) ile kıyaslandığında bu farkı açıkça ortaya koymaktadır. Bu yönüyle çalışma, daha yüksek risk profiline sahip bir hasta grubunda dijitoksin tedavisinin etkisini değerlendirmektedir (Tablo 1).

Çalışma popülasyonuna uygulanan farmakolojik ve cihaz temelli tedaviler de dikkat çekicidir. Beta bloker (%96), ARNI (%40), MRA (%76) ve SGLT-2 inhibitörü (%19) gibi güncel tedaviler yaygın şekilde kullanılmış; bu oranlar, DIGIT-HF'in çağdaş kılavuzlara büyük ölçüde uyumlu bir hasta popülasyonunu temsil ettiğini göstermektedir. Özellikle SGLT-2 inhibitörlerinin klinik kullanımının henüz yaygın olmadığı PARADIGM-HF çalışmasıyla karşılaştırıldığında bu fark daha belirgindir. DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmaları ise zaten SGLT-2 inhibitörlerinin etkinliğini test eden çalışmalar olduklarından, bu ilaçlar tüm katılımcılara verilmiştir ve doğrudan karşılaştırma yapılması metodolojik olarak mümkün değildir (Tablo 2).

Dikkat çeken bir diğer nokta, DIGIT-HF'te yalnızca %1 oranında kardiyak glikozid (dijitoksin dışı) kullanımıdır. PARADIGM-HF (%30) ve DAPA-HF (%19) ile karşılaştırıldığında bu oran oldukça düşüktür. Bu fark, DIGIT-HF'in kardiyak glikozid kullanımını bizzat çalışma ilacı olarak randomize etmesi ve diğer glikozidlerin kullanımını sınırlayan protokolüyle açıklanabilir.

Diüretik kullanımı DIGIT-HF'te %87 olup, DAPA-HF (%93), EMPEROR-Reduced (%85) ve PARADIGM-HF (%80) ile benzer düzeydedir. Cihaz tedavileri açısından değerlendirildiğinde, DIGIT-HF hastalarında ICD (%40) ve CRT-D (%24) kullanım oranları diğer çalışmalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu oranlar PARADIGM-HF (ICD %15, CRT %7), DAPA-HF (ICD %26, CRT %8) ve EMPEROR-Reduced (ICD %31, CRT %12) verileriyle karşılaştırıldığında, DIGIT-HF'de ileri cihaz uygulamalarının daha yaygın olduğunu göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 1: DIGIT-HF çalışmasına dahil edilen 1212 hastanın temel özellikleri

Özellik	**DIGIT-HF (n=1212)**
Yaş (yıl)	66 ± 11
Kadın, n (%)	247 (20)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	29 ± 6
NYHA Sınıfı I, n (%)	0
NYHA Sınıfı II, n (%)	359 (30)

NYHA Sınıfı III, n (%)	807 (66)
NYHA Sınıfı IV, n (%)	46 (4)
Sol Ventrikül EF (%)	29 ± 7
LVEF ≤ %30, n (%)	786 (65)
KY'nin ana nedeni: İskemik, n (%)	633 (52)
KY'nin ana nedeni: Non-iskemik/belirsiz, n (%)	567 (47)
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	121 ± 19
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	73 ± 11
Kalp Hızı (bpm)	74 ± 12
Tam Dal Bloğu (LBBB), n (%)	244 (20)
QRS Süresi (ms)	127 ± 33

Tablo 2. DIGIT-HF ve Benzer KY Çalışmalarında Komorbiditelerin Karşılaştırması

Özellik	DIGIT-HF (n=1212)	PARADIGM-HF (n=8399)	DAPA-HF (n=4744)	EMPEROR-Reduced (n=3730)
Atriyal fibrilasyon, n (%)	330 (27)	3091 (37)	1818 (38)	1369 (37)
Obezite, n (%)	467 (39)	(32)	1672 (35)	1167 (31)
Diabetes mellitus, n (%)	453 (37)	2907 (35)	1983 (42)	1856 (50)
Hipertansiyon, n (%)	960 (79)	5940 (71)	3511 (74)	2698 (72)
Miyokard enfarktüsü, n (%)	483 (40)	3634 (43)	2088 (44)	-
PKG, n (%)	567 (47)	(21)	1613 (34)	-
KABG, n (%)	255 (21)	(15)	807 (17)	-
İnme, n (%)	117 (10)	725 (9)	4754 (10)	-

KOAH, n (%)	172 (14)	1080 (13)	585 (12)	-
eGFR < 60 ml/dk/1.73m² (ortalama ± SD)	65 ± 23	68	66 ± 20	62 ± 22
eGFR < 60 ml/dk/1.73m², n (%)	520 (43)	(37)	1926 (41)	1799 (48)
Hemoglobin, g/L	137 ± 18	140	136	-
Anemi, erkek (%)	257 (27)	(21)	(28)	-
Anemi, kadın (%)	49 (20)	(18)	(26)	-

Klinik Değerlendirme

DIGIT-HF çalışması, 2014 yılında dizayn edilip hasta alımı başlatılmış ve yaklaşık on yıllık bir sürecin sonunda ESC-HFA 2025 Kongresi'nde ilk güncellemeleri sunulmuştur. Bu güncellemede, DIGIT-HF'in PARADIGM-HF, DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced gibi çağdaş randomize kontrollü çalışmalarla bazal demografik, komorbid ve tedavi özellikleri açısından karşılaştırılması yapılmış; çalışmanın ileri evre ve yüksek riskli bir HFrEF popülasyonunu temsil ettiği vurgulanmıştır. Mevcut analiz, dijitoksinin quadruple tedavi (beta bloker, ARNI/ACEi, MRA, SGLT-2 inhibitörü) ve ICD/CRT gibi cihaz destekli güncel kalp yetersizliği yönetimi üzerine nasıl etki edebileceğine dair önemli bir temel sağlamaktadır. Henüz klinik sonlanım sonuçları açıklanmamış olmakla birlikte, bu çalışmanın kalp yetersizliği alanında yıllardır süregelen bir soruya – hem inotropik etki sağlayıp hem de kalp hızını düşürebilen bir ajanın modern tedavi çağında gerçek klinik katkısı olup olmayacağına – yanıt verebilecek nitelikte olduğu düşünülmektedir. Daha stabil farmakokinetiğe sahip olan dijitoksinin, güncel standart tedavilere eklenmesinin mortalite ve morbidite üzerine etkisini gösterecek sonuçlar, kardiyoloji pratiği açısından büyük bir merakla beklenmektedir.

Özellikle **düşük doz dijitoksin kullanımına odaklanan** bu çalışma, etkinlik ve güvenlik profiline ilişkin önemli veriler sağlayarak, kardiyak glikozidlerin modern dönemdeki yerini yeniden tanımlama potansiyeli taşımaktadır. Ayrıca, **atrial fibrilasyon alt grubundaki analizler,** RATE-AF ve devam etmekte olan DECISION çalışmaları ile birlikte değerlendirildiğinde, bu hasta popülasyonunda dijitoksin kullanımına dair daha net klinik kararların oluşmasına katkı sağlayabilir.