

# Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Atriyal Fibrilasyon Durumuna Göre Digitoksinin Etkinliği ve Güvenliliği: DIGIT-HF Çalışmasından Bulgular

Dr. Selman Aytimur

## Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Atriyal Fibrilasyon Durumuna Göre Digitoksinin Etkinliği ve Güvenliliği: DIGIT-HF Çalışmasından Bulgular

### Efficacy and Safety of Digitoxin in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction According to Atrial Fibrillation: Insights From DIGIT-HF

Dr. Selman Aytimur  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

#### Giriş

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEFKY) tedavisinde SGLT2 inhibitörleri, ARNI/ACEi/ARB, beta-blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve gelişmiş cihaz tedavileri ile oldukça güçlü bir standart tedavi zemini oluşmuş olsa da kalp yetersizliği hastalarında semptom yükü, hastane yatışları ve mortalite hala önemli klinik sorunlar olmaya devam etmektedir. Bu nedenle de bu tedavileri güçlendirecek ek tedaviler güncel olarak önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

Atriyal fibrilasyon (AF) kırılman olan bu hasta grubunda klinik tabloyu daha karmaşık hale getirmektedir. AF, kalp yetersizliğinde hız kontrolü, semptom yönetimi ve prognoz açısından ek zorluklar oluşturur.

ESC-HFA 2026 Kongresinde sunulan bu DIGIT-HF alt grup analizi, DEFKY hastalarında digitoksin tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini, başlangıçta AF olup olmamasına göre değerlendirmektedir. Sunumun temel sorusu şudur: Digitoksinin DEFKY'deki klinik faydası, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda farklı mıdır?

#### Metod

Ana DIGIT-HF sonuçlarında digitoksin, primer sonlanım olan tüm nedenlere bağlı ölüm veya ilk kalp yetersizliği hospitalizasyonu birleşik sonlanımını azaltmıştır (HR 0.82, %95 GA 0.69–0.98, p=0.03). Mutlak risk azalması %4.6, tedavi edilmesi gereken hasta sayısı ise (NNT) 22 olarak saptanmıştır. Bu subgrup analizinde KY hastaları AF olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıştırıldığında; AF olmayan grupta 882 hasta, AF olan grupta 330 hasta mevcuttu. Primer sonlanım olarak tüm nedenlere bağlı ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon birleşik sonlanımı belirlenmiştir. Zamana bağlı olay analizlerinde Cox regresyon modelleri kullanılmıştır. Modeller tedavi ataması, çalışma merkezi, cinsiyet ve NYHA sınıfı gibi değişkenlere göre düzeltilmiştir. Ayrıca AF olan ve olmayan hastalar arasındaki başlangıç klinik farklılıkları için ek düzeltmeler yapılmıştır. Analizler intention-to-treat prensibine göre yürütülmüştür.

#### Bulgular

Hastaların dağılımı incelendiğinde AF'si olan DEF-KY hastalarının, AF'si olmayanlara göre daha ileri klinik özellikler taşıdığı görülmektedir. AF grubundaki hastalar daha yaşlı, NYHA III-IV oranı daha yüksek ve eGFR düzeyleri daha düşüktür (Tablo 1). Ek olarak bu hastalarda hipertansiyon, anemi, kapak cerrahisi öyküsü ve serebrovasküler hastalık oranları da daha yüksektir. Bu nedenlerle DIGIT-HF popülasyonunda AF daha yaşlı, daha semptomatik, daha fazla komorbiditesi olan ve böbrek fonksiyonu daha kötü bir DEF-KY alt grubunun göstergesi gibi durmaktadır. Bu faktörlerin prognoza olan etkileri incelendiğinde ise primer birleşik sonlanım olan tüm nedenlere bağlı ölüm veya ilk kalp yetersizliği hospitalizasyonu, AF olmayanlarda %40.8, AF olanlarda %44.2 oranında görülmüştür. Benzer şekilde tüm nedenlere bağlı ölüm ve ilk kalp yetersizliği hospitalizasyonu da AF grubunda sayısal olarak daha yüksektir. Primer modelde AF varlığı, primer birleşik sonlanım için HR 1.29, tüm nedenlere bağlı ölüm için HR 1.32, ilk HF hospitalizasyonu için HR 1.28 ile daha yüksek riskle ilişkili görünmektedir.

#### Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı

Türk Kardiyoloji Derneği KyBülteni

Ancak başlangıç farklılıkları için daha kapsamlı düzeltme yapıldığında bu ilişki zayıflamış ve istatistiksel olarak anlamlılığını kaybetmiştir. Model 2'de primer birleşik sonlanım için HR 0.99, tüm nedenlere bağlı ölüm için HR 0.87, ilk HF hospitalizasyonu için HR 1.02 olarak verilmiştir (Tablo 2).

#### Tablo 2: AF olan ve AF olmayan hasta gruplarında Primer ve Sekonder sonlanımların karşılaştırılması

Türk Kardiyoloji Derneği KyBülteni

#### Digitoksinin primer sonlanım üzerine etkisi

DIGIT-HF genel popülasyonunda digitoksin, tüm nedenlere bağlı ölüm veya ilk kalp yetersizliği hospitalizasyonundan oluşan primer birleşik sonlanımı azaltmıştır. Bu alt analizde ise etkinin AF durumuna göre farklılaşmış ve farklılaşmadığı incelenmiştir.

AF alt grubunda digitoksin ile primer sonlanım oranı %39.6, plasebo ile %49.1 olarak bildirilmiştir. Bu, %10.5 mutlak risk azalmasına ve yaklaşık NNT 10 değerine karşılık gelmektedir. HR 0.72 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar AF'li DEF-KY hastalarında digitoksinin primer birleşik sonlanımı sayısal olarak daha belirgin azalttığını desteklemektedir. AF olmayan grupta ise digitoksin grubunda primer sonlanım %39.4, plasebo grubunda %42.2 olarak bildirilmiştir. Mutlak risk azalması %2.8, NNT ise 36, HR 0.86 olarak saptanmıştır. Digitoksinin primer birleşik sonlanım üzerindeki faydası hem AF olan hem de AF olmayan DEF-KY hastalarında digitoksin lehine görünmektedir; ancak mutlak fayda AF'li hastalarda daha belirgin olabilir (Şekil 1).

### Şekil 1: Atrial Fibrilasyon olan ve olmayan hastalarda Primer Sonlanımlar

Türk Kardiyoloji Derneği KyBülteni

Tedavi ile AF durumu arasındaki etkileşim p değeri 0.40 olarak saptanmıştır. Yani istatistiksel olarak "digitoksinin etkisi AF olanlarda kesin olarak farklıdır" demek mümkün değildir. Etki AF'li grupta sayısal olarak daha belirgin görünmektedir, ancak bu fark istatistiksel olarak kanıtlanmış değildir.

### Sekonder Sonlanımların Değerlendirilmesi

Primer birleşik sonlanımın bileşenleri ayrı ayrı incelendiğinde en dikkat çekici bulgu, tüm nedenlere bağlı ölüm üzerinde görülmektedir.

Genel popülasyonda tüm nedenlere bağlı ölüm için digitoksin lehine HR 0.86 olarak verilmiştir. AF alt grubunda ise bu etki çok daha belirgin görünmektedir; AF'li hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm için HR 0.55 olarak bildirilmiştir. AF olmayan grupta ise tüm nedenlere bağlı ölüm açısından belirgin bir fayda gözlenmemektedir (HR=1.01) Bu analizde tedavi etkisi ile AF durumu arasındaki etkileşim p değeri 0.01'dir. Bu durum mortalite bileşeni açısından digitoksin etkisinin AF durumuna göre anlamlı şekilde farklılaşabileceğini düşündürmektedir. Kalp yetersizliği hospitalizasyonu tarafında ise tablo daha nötrdür. İlk HF hospitalizasyonu için genel HR 0.85 olarak bildirilmiştir. AF olan grupta HR 0.84, AF olmayan grupta HR 0.84 olup, iki grup arasında belirgin bir fark görülmemektedir (etkileşim p değeri 0.82) (Şekil 2).

### Şekil 2: Digitoksinin sekonder sonlanım noktalarındaki etkisi

Türk Kardiyoloji Derneği KyBülteni

### Güvenlilik Değerlendirilmesi

Ciddi advers olaylar AF olmayan grupta digitoksin ile %4.5, plasebo ile %3.2; AF grubunda ise digitoksin ile %5.3, plasebo ile %1.9 olarak bildirilmiştir. Kardiyak bozukluklar AF olmayan grupta digitoksin ile %3.6, plasebo ile %2.1; AF grubunda digitoksin ile %3.0, plasebo ile %1.2 oranındadır.

Güvenlilik açısından genel olarak anlamlı bir fark oluşmasa da ciddi advers olayların digitoksin kollarında sayısal olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle gerçek klinik uygulamada digitoksin kullanımı, özellikle yaşlı, böbrek fonksiyonu bozuk, elektrolit dengesizliği olan veya çoklu ilaç kullanan hastalarda dikkatli dozlama ve izlem gerektirir.

### Sonuç

ESC-HFA 2026'da sunulan DIGIT-HF alt grup analizi, modern DEF-KY tedavi zemininde digitoksinin özellikle atriyal fibrilasyonu olan hastalarda dikkat çekici bir klinik fayda sağlayabileceğini göstermektedir. AF'li DEF-KY hastaları daha ileri klinik tabloya ve daha yüksek olay oranlarına sahip olmalarına rağmen, digitoksin bu grupta tüm nedenlere bağlı ölüm veya ilk kalp yetersizliği hospitalizasyonundan oluşan primer sonlanımı sayısal olarak daha belirgin azaltmıştır. Bu etkinin özellikle tüm nedenlere bağlı ölümdaki azalma ile ilişkili olması, digitoksinin AF eşlik eden DEF-KY fenotipinde yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ancak primer sonlanım için AF durumu ile tedavi etkisi arasındaki etkileşim istatistiksel olarak anlamlı değildir. Dolayısıyla bu veriler, klinik pratiği tek başına değiştirmekten çok, AF'li DEF-KY hastalarında digitoksinin potansiyel rolünü güçlendiren ve ileri çalışmalar için hipotez oluşturan önemli bulgular olarak değerlendirilmelidir.

### Klinik Yorum

AF'li DEF-KY hastaları daha yaşlı, daha semptomatik ve komorbidite yükü daha yüksek bir gruptur. Digitoksin, DEF-KY genel popülasyonunda primer birleşik sonlanımı azaltmıştır.

AF varlığından bağımsız olarak digitoksin primer sonlanım üzerinde faydalı görünmektedir. Ancak AF'li hastalarda mutlak fayda daha fazla görünmektedir; NNT yaklaşık 10'dur. AF'li gruptaki fayda özellikle tüm nedenlere bağlı ölümdaki azalma ile ilişkili olabilir. İlk kalp yetersizliği hospitalizasyonu üzerindeki etki AF olan ve olmayanlarda benzer görünmektedir. Güvenlilik açısından genel mesaj olumlu olsa da, klinik pratikte digitoksin yakın takip gerektiren bir ilaçtır.