

Düşük veya Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonuna Sahip Kalp Yetersizliği Hastalarında Düşük Doz Digoksin: Randomize Kontrollü Bir Çalışma

Dr. Selin Abdu Tınaz

Düşük veya Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonuna Sahip Kalp Yetersizliği Hastalarında Düşük Doz Digoksin: Randomize Kontrollü Bir Çalışma

Low-dose digoxin in patients with heart failure with reduced or mildly reduced ejection fraction: a randomized controlled trial

Dr. Selin Abdu Tınaz

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Giriş

Digoksin, tıpta kullanılan en eski ilaçlardan biri olmasına rağmen günümüzde kalp yetersizliği (KY) tedavisindeki yeri halen tartışmalıdır. Özellikle yüksek serum digoksin düzeylerinin artmış mortalite ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar sonrası kullanımı belirgin şekilde azalmıştır. Ancak daha düşük serum digoksin düzeylerinin (0.5–0.9 ng/mL) hem daha güvenli hem de KY hospitalizasyonlarını azaltıcı etkileri olabileceğine yönelik veriler, düşük doz digoksin yaklaşımını yeniden gündeme getirmiştir. Bu doğrultuda planlanan DECISION (Digoxin Evaluation in Chronic heart failure: Investigational Study In Outpatients in the Netherlands) çalışması, güncel kılavuz tedavileri altında düşük doz digoksinin etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Çalışma dizaynı

DECISION; LVEF \leq %50 olan, semptomatik kronik KY tanılı, NYHA sınıf II–ayaktan izlenen sınıf IV hastaların dahil edildiği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya toplam 1002 hasta randomize edilmiş, çalışma grubuna dahil edilen hastalardan bir tanesi hiçbir zaman çalışma ilacını almadığından 1001 hasta analizlere dahil edilmiştir. Her iki grup başlangıç özellikleri açısından benzer olup çalışmaya düşük doz digoksin grubunda 500, plasebo grubunda ise 501 hasta dahil edilmiştir. Hastalar düşük doz digoksin veya plasebo almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiş, hedef serum digoksin düzeyi ise 0,5–0,9 ng/mL olarak belirlenmiştir. Ortalama takip süresi 36,5 ay olarak bildirilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, toplam kötüleşen KY olayları (KY nedeniyle hastaneye yatış ve/veya acil servise başvuru) ile kardiyovasküler nedenli ölümlerin birleşiminden oluşmaktadır. İkincil sonlanım noktaları ise hiyerarşik sıra ile kötüleşen kalp yetersizliği olaylarının toplamından oluşan bileşik sonlanım noktası; kalp yetersizliği dışındaki kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış veya acil hastane başvurusu olarak tanımlanan toplam kardiyovasküler olaylardan oluşan bileşik sonlanım noktası; ilk kötüleşen kalp yetersizliği olayına veya kardiyovasküler nedenli ölüme kadar geçen süre; ilk kötüleşen kalp yetersizliği olayına veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre; ilk kötüleşen kalp yetersizliği olayına kadar geçen süre; kardiyovasküler nedenli ölüme kadar geçen süre ve herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri

Dahil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
• Yaş \geq 18 yıl	• Kalp hızı: SR \leq 60 vuru/dk; AF \leq 70 vuru/dk
• Semptomatik kronik KY (NYHA II – ayaktan izlenen sınıf IV)	• Yakın zamanda geçirilmiş KV olay
• LVEF $<$ %50	• eGFR \leq 30 ml/dak/1.73m ²
• Serum NT-proBNP:	• İleri evre Kalp Yetersizliği

≤ 1 yıl KY yatışı varsa: SR ≥ 400, AF ≥ 800 pg/ml	• Yaşam beklentisi kısıtlı (çalışma süresinden kısa) olan diğer kalp dışı durumlar
Diğer: SR ≥ 600, AF ≥ 1000 pg/ml	• Amiloid, HOKMP veya konstriktif kardiyomyopati
• ≥ 14 gündür stabil GDMT kullanımı	• Pacemaker/ICD yokluğunda tam blok veya Mobitz tip II AV blok veya WPW
	• Digoksin duyarlılığı veya digoksin ile etkileşen ilaç kullanımı

Bulgular

Hastaların temel özellikleri değerlendirildiğinde (Tablo 2) ortalama yaş 72±9 yıl olup hastaların %28'ini kadınlar oluşturmaktaydı. Ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %33, atriyal fibrilasyon prevalansı ise %29 olarak saptanmıştır. Median NT-proBNP düzeyi 1404 pg/mL olarak bulunmuştur. Hastaların büyük çoğunluğu kılavuz temelli kalp yetersizliği tedavisi almaktaydı; beta-bloker ve ACEi/ARB/ARNI kullanım oranı %85'in üzerinde, mineralokortikoid reseptör antagononisti ve diüetik kullanım oranı %70'in üzerinde, SGLT2 inhibitörü kullanım oranı ise %41 olarak bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %38'inde implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD), %17'ünde ise kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) mevcuttu.

Tablo 2. Bazal demografik özellikler

Özellik	Digoksin (n=500)	Plasebo (n=501)
Yaş, yıl	72±9	73±8
Kadın cinsiyet, s (%)	135 (27)	148 (30)
NYHA fonksiyonel sınıf, s (%)		
II	443 (89)	433 (86)
III/IV	57 (11)	68 (14)
Sistolik kan basıncı, mmHg	124±19	123±19
Kalp hızı, vuru/dakika	73±12	73±13
Vücut kitle indeksi	28±5	28±5
LVEF, %	34±9	32±9
LVEF >%40, s (%)	120 (24)	91 (18)

Kalp yetersizliğinin ilk başlangıcı		
≤1 yıl	166 (33)	162 (32)
1-5 yıl	142 (28)	137 (27)
>5 yıl	192 (38)	202 (40)
Başlangıç EKG'sinde atriyal fibrilasyon	143 (29)	151 (30)
eGFR		
Ortalama, ml/dk/1.73 m ²	56±16	57±16
<60 ml/dk/1.73 m ² , s (%)	298 (60)	290 (58)
Medyan NT-proBNP düzeyi (IQR), pg/ml	1.352 (930-2.260)	1.422 (927-2.434)
Tıbbi geçmiş, s (%)		
Kapak hastalıkları	121 (24)	144 (29)
Önceki revaskülarizasyon (PCI/CABG)	223 (45)	228 (46)
Tip 2 diyabet	136 (27)	119 (24)
Atriyal fibrilasyon	236 (47)	238 (48)
İnme	39 (8)	42 (8)
İlaç kullanımı, s (%)		
Beta-bloker	432 (86)	435 (87)
ACE inhibitörü	111 (22)	124 (25)
Anjiyotensin reseptör blokleri (ARB)	69 (14)	72 (14)
ARNİ	262 (52)	272 (54)

Mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA)	356 (71)	365 (73)
SGLT2 inhibitörü	197 (39)	216 (43)
Diüretik	377 (75)	364 (73)
Cihaz tedavisi, s (%)		
ICD tedavisi	181 (36)	193 (39)
Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT)	83 (17)	79 (16)

Birincil sonlanım olayı digoksin grubunda 500 hastanın 131'inde toplam 238 olay olarak, plasebo grubunda ise 501 hastanın 152'sinde toplam 291 olay olarak görüldü. Digoksin lehine sayısal azalma olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi (RR 0,81; %95 CI: 0,61–1,07; P=0,133) (Tablo 3).

Kalp yetmezliğinde kötüleşme olayları digoksin grubunda 155, plasebo grubunda 203 olarak saptandı, digoksin ile rölatif riskte %24 azalma izlenmesine rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (RR 0,76; %95 CI: 0,54–1,05; p=0,097) (Tablo 3).

Kardiyovasküler ölüm digoksin grubunda 83 hastada (%17), plasebo grubunda ise 88 hastada (%18) görüldü. Tüm nedenlere bağlı ölüm ise sırasıyla 118 (%24) ve 126 (%25) hastada meydana geldi. Bu sonlanımlar açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Alt grup analizlerinde cinsiyet, atriyal fibrilasyon (AF) varlığı ve ejeksiyon fraksiyonu kategorilerine göre digoksinin etkisinde anlamlı farklılık izlenmedi. Hastaların büyük kısmında serum digoksin düzeyi hedef terapötik aralıkta bulundu.

Çalışmada ilaç bırakma oranlarının beklenenden yüksek olması nedeniyle (Digoksin grubunda %24, plasebo grubunda %21) yapılan "as-treated" analizinde, digoksin primer sonlanım açısından anlamlı fayda göstermiştir (RR 0.66; 95% CI:0.47–0.92; p=0.015). Araştırmacılar özellikle COVID dönemi, ileri yaş popülasyonu ve yüksek ilaç bırakma oranlarının çalışmanın istatistiksel gücünü azaltmış olabileceğini belirtmiştir.

Ciddi advers olaylar, yan etkiler ve hastaneye yatış oranları açısından digoksin ve plasebo grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ciddi advers olay oranı digoksin grubunda 100 hasta-yılı başına 19,9 olay, plasebo grubunda ise 18,3 olay olarak saptanmıştır. Ayrıca digoksin grubunda hospitalizasyon, gastrointestinal yan etkiler, ciddi bradikardi gelişimi veya pacemaker gereksinimi açısından anlamlı artış izlenmemiştir.

Tablo 3. Primer ve sekonder sonlanım noktaları

Sonlanım Noktası	Digoksin (n=500)		Plasebo (n=501)		RR veya HR (%95 CI)	P değeri
	Sayı (%)	100 hasta-yılı başına olay	Sayı (%)	100 hasta-yılı başına olay		
Birincil sonlanım ve bileşenleri						

Toplam kötüleşen kalp yetersizliği olayları ve kardiyovasküler nedenli ölüm	238	15,7	291	19,3	0,81 (0,61–1,07)	0,133
Toplam kötüleşen kalp yetersizliği olayları	155	10,2	203	13,5	0,76 (0,54–1,05)	
Kardiyovasküler nedenli ölüm	83 (17)	5,5	88 (18)	5,8	0,93 (0,69–1,26)	
İkincil sonlanım noktaları						
Toplam kardiyovasküler nedenle hastaneye yatış ve acil hastane viziti sayısı	191	12,6	169	11,2	1,12 (0,84–1,48)	
İlk kötüleşen kalp yetersizliği olayı veya kardiyovasküler nedenli ölüm	131 (26)	9,3	152 (30)	11,2	0,83 (0,65–1,04)	
İlk kötüleşen kalp yetersizliği olayı veya herhangi bir nedenle ölüm	162 (32)	11,4	181 (36)	13,3	0,86 (0,69–1,06)	
İlk kötüleşen kalp yetersizliği olayı	101 (20)	7,1	112 (22)	8,2	0,87 (0,66–1,14)	
Herhangi bir nedenle ölüm	118 (24)	7,7	126 (25)	8,4	0,93 (0,72–1,19)	

Sonuç

DECISION çalışması, güncel kılavuz tedavileri altında düşük doz digoksinin HFReEF ve HFmrEF hastalarındaki etkisini değerlendiren ilk büyük randomize kontrollü çalışmalardan biridir.

Çalışmada düşük doz digoksin, primer birleşik sonlanımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmamış olsa da;

- kötüleşen KY olaylarında sayısal azalma,
- güvenli yan etki profili,
- kadın ve AF hastalarında güvenli kullanım,
- as-treated analizindeki anlamlı fayda, gibi özellikler digoksinin seçilmiş hasta gruplarında halen potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Kısıtlılıklar

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında, çalışmaya çoğunlukla erkek ve NYHA fonksiyonel sınıf II kalp yetersizliği olan hastaların dahil edilmiş olması yer almaktadır; bu nedenle sonuçların diğer hasta gruplarına genellenmesi dikkatle yapılmalıdır. Ayrıca,

beklenenden daha fazla sayıda hastanın çalışma tedavisini bırakmış olması, digoksinin istatistiksel olarak anlamlı bir tedavi etkisinin gösterilememesine katkıda bulunmuş olabilir.

Klinik Yorum

DECISION çalışması, dijital glikozidlerin modern KY tedavisindeki yerini yeniden değerlendiren önemli çalışmalardan biridir. Özellikle yoğun GDMT alan yaşlı hasta popülasyonunda gerçekleştirilmiş olması, çalışmanın gerçek yaşam pratiğine yakınlığını artırmaktadır.

Çalışmanın en dikkat çekici yönlerinden biri, düşük doz digoksinin güvenlik profilinin oldukça iyi olmasıdır. Özellikle geçmişte kadın hastalarda artmış mortalite ile ilişkilendirilen digoksinin, hedef serum düzeyleri korunarak kullanıldığında güvenli görünmesi önemli bir bulgudur.

Bunun yanında AF hastalarında digoksinin güvenli bulunması da klinik pratik açısından dikkat çekicidir. Özellikle ileri yaş, düşük kan basıncı veya beta-bloker toleransının sınırlı olduğu hastalarda digoksin halen değerli bir seçenek olabilir.

Primer sonlanımın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasında yüksek ilaç bırakma oranları ve COVID pandemisinin etkisi önemli rol oynamış olabilir. Nitekim yalnızca aktif tedavi altında kalan hastaların değerlendirildiği analizde digoksinin anlamlı fayda sağlaması bu görüşü desteklemektedir.

Bu nedenle DECISION çalışması, digoksinin "unutulmuş" bir tedavi olmaktan ziyade, doğru hasta seçimi ve düşük serum düzeyleri ile günümüzde de belirli hasta gruplarında kullanılabilecek bir ajan olabileceğini göstermektedir.