

# Düşük Doz Digoksin veya Plasebo Randomize Tedavisinin Kör Şekilde Kesilmesinin Kalp Yetersizliği Hastalarındaki Etkisi: DECISION Çalışması

Dr. Selin Abdu Tınaz

## Düşük Doz Digoksin veya Plasebo Randomize Tedavisinin Kör Şekilde Kesilmesinin Kalp Yetersizliği Hastalarındaki Etkisi: DECISION Çalışması

### Blinded withdrawal of randomized treatment with low-dose digoxin or placebo in patients with heart failure: the DECISION Trial

Dr. Selin Abdu Tınaz  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

#### Giriş

Kardiyak glikozitler, özellikle digoksin, uzun yıllardır kalp yetersizliği tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde HFrEF hastalarının yaklaşık %15–20'sinde digoksin tedavisi devam etmektedir. Son yıllarda düşük doz kardiyak glikozidlerin yeniden gündeme gelmesiyle birlikte, modern kalp yetersizliği tedavisi altında digoksinin rolü tekrar değerlendirilmeye başlanmıştır. DIGIT-HF çalışması, düşük doz dijtoksinin ileri kronik HFrEF hastalarında kalp yetersizliğine bağlı yatış ve tüm nedenlere bağlı mortaliteden oluşan birleşik sonlanımı azalttığını göstermiştir. Buna karşın DECISION çalışmasının ana analizinde düşük doz digoksin, kardiyovasküler ölüm ve tekrarlayan kalp yetersizliği olayları açısından istatistiksel olarak anlamlı fayda göstermemiştir. Bununla birlikte, klinik pratikte digoksin tedavisi toksisite endişesi veya modern tedavilere ek katkısının olmadığı düşüncesiyle sıklıkla kesilmektedir.

Digoksin kesilmesinin güvenli olup olmadığına dair mevcut veriler çoğunlukla beta bloker, ARNI, MRA, SGLT-2 inhibitörleri ve cihaz tedavilerinin henüz yaygın kullanılmadığı eski dönem çalışmalarına dayanmaktadır. Ayrıca bu çalışmalarda daha yüksek serum digoksin düzeyleri hedeflenmiştir. Bu nedenle, modern kalp yetersizliği tedavisi altında düşük doz digoksinin kesilmesinin etkileri halen net değildir. DECISION çalışmasının bu önceden planlanmış ilaç kesilme analizinde, düşük doz digoksinin kör şekilde kesilmesinin klinik sonuçlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

#### Çalışma Dizaynı

DECISION çalışmasında randomize edilen EF  $\leq$  %50 olan, kronik semptomatik kalp yetersizliği bulunan 1001 hastadan, çalışma sonunda hala tedavi altında olan 288 digoksin ve 299 plasebo hastası olmak üzere toplam 587 hasta ilaç kesilme analizine dahil edilmiştir. Çalışma sonu vizitinden bir gün önce hastaların son çalışma dozlarını almalarının ardından yaklaşık 6 haftalık kör ilaç kesilme takip süreci başlatılmıştır. Bu süreç boyunca hastalar ve araştırmacılar tedavi kolunu bilmemiş, tüm klinik olaylar bağımsız bir komite tarafından değerlendirilmiştir. İlaç kesilmesinden önceki 100 gün ile yaklaşık 6 haftalık takip dönemi boyunca kalp hızı, kan basıncı, NT-proBNP, kreatinin ve eGFR değişimleri analiz edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası; kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışları ve acil kalp yetersizliği başvurularından oluşan birleşik sonlanım olarak belirlenmiştir.

#### Bulgular

İlaç kesilme fazı başlangıcında hastaların ortalama yaşı yaklaşık 75 yıl olup, hastaların %29'u kadındı. Popülasyonun yaklaşık üçte birinde atriyal fibrilasyon mevcuttu. Modern kalp yetersizliği tedavi oranları oldukça yüksekti; hastaların %86'sı beta bloker, %88'i ACE inhibitörü/ARB/ARNI, %73'ü MRA ve %72'si SGLT-2 inhibitörü kullanıyordu. Digoksin grubunda kalp hızının daha düşük, sistolik kan basıncının daha yüksek ve NT-proBNP düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 1). İlaç kesimi öncesinde medyan digoksin konsantrasyonu 0.6 ng/mL olarak saptandı; hastaların 2'sinde (%0.7) serum digoksin düzeyi  $>1.2$  ng/mL idi.

Tablo 1. Bazal demografik özellikler

Özellik	Toplam (n=587)	Digoksin kesilen grup (n=288)	Plasebo (n=299)	p-değeri
Yaş, yıl (ortalama $\pm$ SS)	75.2 $\pm$ 8.7	75.3 $\pm$ 8.9	75.0 $\pm$ 8.5	0.702
Kadın cinsiyet	%29.3	%28.5	%30.1	0.732

<b>Atrial fibrilasyon</b>	%31.5	%31.9	%31.1	0.895
<b>Kalp hızı, vuru/dk (ortalama ± SS)</b>	68.8±11.3	67.0±11.3	70.5±11.1	<0.001
<b>Sistolik KB, mmHg</b>	124±19	126±18	121±19	0.001
<b>NT-proBNP, ng/L (medyan [IQR])</b>	1121 [518–2258]	1013 [397–2176]	1270 [660–2271]	0.004
<b>eGFR, ml/dk/1.73m<sup>2</sup></b>	54.0 [41.8–67.0]	56.0 [43.0–68.0]	52.0 [41.0–66.5]	0.196
<b>SGLT2 inhibitörü kullanımı</b>	%72.4	%67.7	%76.9	0.016

Yaklaşık 6 haftalık ilaç kesilme döneminde digoksin kesilen hastalarda klinik olayların belirgin şekilde arttığı görülmüştür. Digoksin tedavisi kesilen grupta toplam 14 olay gelişirken, plasebo grubunda yalnızca 2 olay gözlenmiştir. Kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan kalp yetersizliği hastane yatışı ve acil kalp yetersizliği başvurularından oluşan birleşik sonlanım açısından rölatif risk oranı (RR) 7.37 (%95 GA 1.56–34.88; p=0.012) olarak bulunmuştur. Bu artış temel olarak kalp yetersizliği hastane yatışları ve acil başvurulardan kaynaklanmıştır. Kardiyovasküler mortalite açısından ise belirgin bir fark izlenmemiştir.

İlaç kesiminden önceki 100 günlük dönemde olay oranları iki grup arasında benzerken, digoksin kesildikten sonra olay insidansının belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Digoksin tedavisi kesilen grupta insidans oranı 5.7 olay/100 hasta-yılından 42.8 olay/100 hasta-yılına yükselirken, plasebo grubunda bu oran 6.5 olay/100 hasta-yılından 5.9 olay/100 hasta-yılına gerilemiş ve anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Düşük doz digoksin tedavisinin kesildiği hastalarda risk değişimi için oran oranı (rate ratio) 7.55 (GA %95, 2.72–20.95; P<0.001) olarak bulundu. Buna karşılık, plasebo tedavisi kesilen hastalarda risk değişimi anlamlı değildi (rate ratio: 0.89 [GA %95, 0.18–4.44]).

Digoksinin kesilmesiyle birlikte kalp hızında artış, sistolik kan basıncında düşüş, NT-proBNP düzeylerinde yükselme ve renal fonksiyonlarda kötüleşme gözlenmiştir. Özellikle NT-proBNP artışının sinüs ritmindeki hastalarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir.

## Sonuç

DECISION çalışmasının bu önceden planlanmış ilaç kesilme analizi, düşük doz digoksinin uzun dönem kullanım sonrası kesilmesinin, modern kalp yetersizliği tedavisi altında dahi klinik kötüleşme ve kalp yetersizliği ilişkili olaylarda artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Digoksin kesilmesi sonrası gözlenen artmış kalp hızı, yükselen NT-proBNP düzeyleri ve renal fonksiyonlardaki kötüleşme; ilacın hemodinamik ve nörohormonal etkilerinin devam ettiğini düşündürmektedir. Bu bulgular, stabil HFrEF ve HFmrEF hastalarında düşük doz digoksinin rutin olarak kesilmesi konusunda dikkatli olunması gerektiğini desteklemektedir.

## Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın bazı önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle ilaç kesilme analizine dahil edilen hasta popülasyonu, yalnızca çalışma sonunda hayatta kalan ve halen çalışma ilacını kullanmaya devam eden hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle analiz edilen grup; daha genç, daha düşük NYHA sınıfına sahip, daha iyi renal fonksiyonları olan ve daha stabil hastalardan oluşan seçilmiş bir popülasyonu temsil etmektedir. Bu durum, sonuçların daha yüksek riskli veya daha ileri evre kalp yetersizliği hastalarına genellenmesini sınırlayabilir. Ayrıca ilaç kesilme fazı bağımsız bir sonlanım çalışması olarak güçlendirilmemiştir ve olay sayısı görece düşüktür. Çalışmanın yalnızca Hollanda'da yürütülmüş olması genellenebilirlik açısından bir diğer kısıtlılıktır. Son olarak çalışma yalnızca uzun süre düşük doz digoksin kullanan hastalarda tedavi kesilmesini değerlendirmiş olup, de novo digoksin başlanması hakkında bilgi vermemektedir.

## Klinik Yorum

DECISION çalışmasının bu önceden planlanmış ilaç kesilme analizi, düşük doz digoksinin uzun dönem kullanım sonrası kesilmesinin modern kalp yetersizliği tedavisi altında dahi klinik kötüleşme, kalp yetersizliği yatışlarında artış ve biyobelirteçlerde bozulma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle artan NT-proBNP düzeyleri, yükselen kalp hızı, düşen sistolik kan basıncı ve renal fonksiyonlardaki kötüleşme; digoksinin yalnızca semptomatik değil, aynı zamanda hemodinamik ve nörohormonal düzeyde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Her ne kadar çalışma de novo digoksin başlanmasını değerlendirmesede, mevcut veriler stabil HFrEF ve HFmrEF hastalarında düşük doz digoksinin rutin olarak kesilmesine karşı dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Özellikle günümüzdeki dörtlü kalp yetersizliği tedavisi altında dahi gözlenen bu kötüleşme, kardiyak glikozidlerin modern kalp

yetersizliği tedavisindeki yerinin yeniden deđerlendirilmesine katkı sađlayabilir.