

Kalp Yetersizliği ve Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonu Olan Hastalarda Digitoksin

Dr. Kübra Okumuş

Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (DIGIT-HF Trial)

Kalp Yetersizliği ve Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonu Olan Hastalarda Digitoksin

Dr. Kübra Okumuş

Giriş:

Kalp yetersizliği (KY) ve azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (HFrEF) sahip hastalarda güncel kılavuzlara uygun optimal medikal tedaviye rağmen mortalite ve hastaneye yatış oranları halen yüksektir.

Kalp glikozitleri, özellikle digoksin, iki yüzyıldır KY tedavisinde kullanılmasına rağmen, HFrEF hastalarında mortalite üzerindeki etkilerine dair kanıtlar sınırlıdır. Randomize, plasebo kontrollü **DIG** (Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure) alışmasında, HFrEF hastalarında digoksin, tüm nedenlere bağlı mortalite açısından plaseboya üstün bulunmamış; ancak kötüleşen KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarını azaltmıştır. Özellikle ileri evre semptomları olan (NYHA sınıf III–IV) veya belirgin düşük ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF<%25) sahip hastalarda digoksinin fayda sağlayabileceği ne srlmştır. DIG çalışmasında düşük serum digoksin düzeyleri (0,5–0,9 ng/ml) daha iyi klinik sonuçlarla, yüksek düzeyler (>1,0 ng/ml) ise daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ancak DIG alışması, modern tedavi seçeneklerinin [beta-blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), anjiyotensin reseptör–neprilizin inhibitörleri (ARNI), sodyum–glukoz kotransporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i) ve implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD), kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) gibi cihaz temelli yaklaşımlar] yaygın olarak uygulanmadığı dönemde yapılmıştır ve bu nedenle günümüz klinik pratiğine doğrudan yansıtılması sınırlı kalmaktadır.

Digitoksin, digoksin benzeri bir kardiyak glikozit olup digoksinde farklı olarak daha lipofilik ve serum proteinlerine bağlanma oranı daha yüksektir. Enterohepatik dolaşımı sayesinde ilerleyici böbrek disfonksiyonu olan hastalarda bile serum düzeyleri stabil kalabilir.

Tüm bu nedenlerle, güncel medikal ve cihaz temelli tedaviler alan HFrEF hastalarında digitoksinin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla **DIGIT-HF (Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction)** alışması planlanmıştır.

Method:

DIGIT-HF alışması, çok merkezli yürütülen, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz IV çalışmasıdır.

-Çalışma Katılımcıları;

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, semptomatik kronik HFrEF ile takipli ve en az 6 aydır kanıta dayalı KY tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

- LVEF $\leq$ %40 ve NYHA sınıf III veya IV,
- ya da LVEF $\leq$ %30 ve NYHA sınıf II

Dışlama kriterleri:

Amiodaron kullanımı, LVF/HF' yi iyileştirebilecek yakın zamanda yapılan prosedür, ciddi karaciğer disfonksiyonu, ciddi bradikardi, dijital toksisite öyküsü, ileri derece AV blok... (ayrıntılı liste orijinal çalışma metninde mevcuttur)

-Randomizasyon;

Çalışmaya dahil edilen hastalar 1:1 oranında randomize edilerek günlük **0,07 mg digitoksin** veya eşdeğer plasebo tedavisine başlanmıştır. Randomizasyondan 6 hafta sonra merkez laboratuvarında ölçülen serum digitoksin düzeyi **hedef aralık olan 8–18 ng/ml** dışında ise doz, algoritmaya göre 0,05 mg' a düşürülmüş veya 0,1 mg' a yükseltilmiştir. Plasebo grubunda ise aynı oranda rastgele doz ayarlamaları yapılmıştır.

-Primer Sonlanım Noktası:

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

-Sekonder Sonlanım Noktaları:

Ana ikincil sonlanım noktaları:

- Tüm nedenlere bağlı ölüm (plaseboya kıyasla digitoksinin zararlı olmadığını göstermek için non-inferiorite analizi),
- Tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY nedeniyle tüm hastaneye yatışların toplamı

Diğer ikincil sonlanım noktaları arasında kardiyovasküler nedenli ölüm, ani kardiyak ölüm, KY veya diğer nedenlerle hastaneye yatışlar yer almaktadır. Güvenlik sonlanımları serum digitoksin düzeyi, advers olaylar ve ciddi advers olayları kapsamaktadır.

Bulgular:

4 Mayıs 2015 – 29 Eylül 2023 tarihleri arasında toplam 1240 hasta çalışmaya alınmış olup, bunların 1212' si randomize edilerek, **mITT (intention-to-treat)** analizine dahil edildi (digitoksin: 613, plasebo: 599). Medyan takip süresi 36 ay, medyan tedavi süresi ise 18 ay idi.

Başlangıç özellikleri her iki grupta dengeliydi. Hastaların yaş ortalaması 66 idi ve %20,4'ü kadındı. Hastaların çoğu NYHA sınıf III veya IV sınıfındaydı. Ortalama LVEF %29 idi ve hastaların %27,2'sinde atriyal fibrilasyon vardı. Kayıt sırasında, ARNI alan hastaların %39,5'i de dahil olmak üzere hastaların en az %93'ü bir beta bloker ve bir RAAS inhibitörü ile tedavi görüyordu; hastaların %76,2'si MRA ve %19,3'ü SGLT 2-i alıyordu. Toplam 779 hastada (%64,3) ICD ve 306 hastada (%25,2) CRT mevcuttu.

-Primer Sonlanım;

Tüm nedenlere bağlı ölüm ve kötüleşen KY nedeniyle ilk hastaneye yatış: Digitoksin 242 hasta (%39,5; 12,8 olay/100 hasta-yıl), plasebo: 264 hasta (%44,1; 15,7 olay/100 hasta-yıl); **HR: 0,82 (%95 GA, 0,69–0,98; p=0,03)**

-Sekonder Sonlanımlar;

- **Tüm nedenlere bağlı ölüm:** Digitoksin 167 hasta (%27,2), plasebo 177 hasta (%29,5); HR: 0,86 (%95 GA, 0,69–1,07).
- **Kötüleşen KY nedeniyle ilk hastaneye yatış:** Digitoksin 172 hasta (%28,1), plasebo 182 hasta (%30,4); HR: 0,85 (%95 GA, 0,69–1,05).
- **Tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY nedeniyle toplam hospitalizasyonlar:** Digitoksin 537, plasebo 531; oran oranı 0,85 (%95 GA, 0,67–1,09; p=0,20).

-Güvenlik;

- Randomizasyondan 6 hafta sonra ortalama serum digitoksin düzeyi $17,0 \pm 5,9$ ng/ml idi. 12 ayda ortalama seviye $13,5 \pm 5,1$ ng/ml olarak ölçüldü.
- Ciddi advers olaylar: Digitoksin 29 hasta (%4,7), plasebo 17 hasta (%2,8).
- İlacı bırakmaya yol açan advers olaylar: Digitoksin %9,1, plasebo %10,2.

Tartışma:

DIGIT-HF çalışması, HFrEF hastalarında digitoksin tedavisinin klinik etkilerini değerlendiren ilk geniş çaplı, randomize ve plasebo kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada, birincil sonlanım olayı olan herhangi bir nedenle ölüm ve kötüleşen KY nedeniyle hastaneye yatış insidansı, digitoksin grubunda plasebo grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Digitoksin, bu bileşik sonlanımın her bir bileşeninde de etkili olmuştur. Birincil sonlanım üzerindeki etkinlik, önceden belirlenmiş alt gruplarda da tutarlı bir şekilde gözlemlenmiştir. Düşük serum digitoksin düzeyleri, plaseboya kıyasla daha az ölümle ilişkilendirilmiş olup, bu bulgu, DIG çalışmasındaki düşük serum digoksin düzeylerinin etkileri ile uyumludur. Digitoksin ayrıca kötüleşen KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmış; bu da düşük ve stabil serum glikozit düzeylerinin tedavi başarısındaki önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Tüm nedenlere bağlı mortalite tek başına anlamlı olarak farklı çıkmasa da, eğilim digitoksin lehine görülmüştür.

Digitoksinin genel hasta popülasyonundaki etkinliği, başlangıçta ARNI veya SGLT2-i alan hastalar ile kılavuz önerilerine uygun farmakolojik tedavi alan hastalar arasında da tutarlı olarak görülmüştür. Bu ek etkinin, kalp glikozitlerinin parasempatik sistemi güçlendirmesi (vagal etki ile kalp hızını düşürmesi) ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Takip süresince birçok hasta digitoksini uzun süre kesmiş olmasına rağmen, çalışmanın sonuçları hala etkinliği göstermektedir; bu durum, digitoksinin kötüleşen KY hastalarında tedavi sonrasında da bir süre faydalı etkilerini sürdürebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada digitoksinin güvenlik profili genel olarak kabul edilebilir düzeyde bulunmuştur. Serum seviyeleri öngörülen terapötik aralıkta tutulmuş ve ilaca bağlı advers olaylar nadir görülmüştür. Kadın cinsiyet ve böbrek fonksiyon bozukluğu,

serum digoksin düzeylerini yükselten güçlü belirleyiciler olarak bilinse de, digitoksinin birincil sonlanım üzerindeki etkisi kadın hastalar ve böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda da tutarlı şekilde gözlemlenmiştir. Bu durum, digitoksinin farmakokinetik özellikleriyle açıklanabilir; böbrek fonksiyonu bozuk veya kötüleşen hastalarda enterohepatik eliminasyon yoluyla yüksek serum digitoksin düzeyleri önlenmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre digitoksin tedavisi, atriyal fibrilasyonlu ve atriyal fibrilasyonsuz KY' de kardiyak glikozitlerin zararlı etkilerini iddia eden önceki randomize olmayan çalışmaların aksine güvenli görünmektedir.

Sonuç olarak, DIGIT-HF çalışmasında digitoksin tedavisi, güncel kılavuz tedavisi alan HFrEF hastalarında plaseboya kıyasla herhangi bir nedenle ölüm ve kötüleşen KY nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan riski anlamlı şekilde azaltmıştır. Bu bulgular, digitoksinin ileri evre HFrEF hastalarında güvenli ve etkin bir tedavi olarak kullanımını desteklemekte ve yüksek riskli hasta popülasyonunda klinik sonuçların iyileştirilmesinde potansiyel rolünü ortaya koymaktadır.