

Digoxin in Rheumatic Heart Disease: A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Trial

Dr. Cem Korucu

Dr. Cem Korucu

Digoxin in Rheumatic Heart Disease (Dig-RHD): A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial

ACC 2026: American College of Cardiology - 75th Annual Scientific Session

Çalışmanın amacı:

Romatizmal kalp hastalığı (RKH), özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu hasta grubunda mortalitenin temel belirleyicisi kalp yetmezliği (KY) olup, mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır. Digoksin, RKH hastalarında özellikle atriyal fibrilasyon (AF) varlığında hız kontrolü ve semptomatik iyileşme amacıyla yaygın olarak kullanılmakla birlikte, bu ilacın mortalite ve kalp yetmezliği progresyonu üzerindeki etkilerine ilişkin randomize kontrollü çalışma verisi bulunmamaktadır.

Dig-RHD çalışmasının temel amacı, semptomatik RKH hastalarında digoksin tedavisinin, standart tedaviye ek olarak, tüm nedenlere bağlı ölüm ve yeni gelişen veya kötüleşen kalp yetmezliği üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Metodoloji:

Dig-RHD çalışması; çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve paralel gruplu bir üstünlük (superiority) çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışma, 2022–2025 yılları arasında Hindistan'da 12 üçüncü basamak merkezde yürütülmüş ve toplam 1769 semptomatik RKH hastası 1:1 oranında digoksin veya plasebo grubuna randomize edilmiştir.

Çalışmaya, ekokardiyografi ile doğrulanmış RKH tanısı olan ve kalp yetmezliği ve/veya atriyal fibrilasyon bulunan erişkin hastalar dahil edilmiştir. Digoksin kullanımının klinik olarak kontrendike olduğu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Randomizasyon, atriyal fibrilasyon varlığına göre tabakalandırılmıştır.

Müdahale kolunda hastalara, tedavi eden hekimin klinik tercihine göre belirlenen dozda (genellikle 0.125–0.25 mg/gün) oral digoksin verilmiş, kontrol grubunda ise eş görünümde plasebo uygulanmıştır. Çalışmanın pragmatik doğası gereği doz standardizasyonu yapılmamış ve eşlik eden tedaviler (beta blokerler, diüretikler vb.) klinik pratiğe uygun şekilde sürdürülmüştür.

Birincil sonlanım noktası, tüm nedenlere bağlı ölüm ile yeni gelişen veya kötüleşen kalp yetmezliğinin birleşik (kompozit) sonlanımı olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktaları arasında kalp yetmezliği ilişkili ölüm, hastaneye yatış, ani ölüm ve yaşam kalitesi ölçütleri yer almaktadır. Hastalar ortalama 2.1 yıl süreyle takip edilmiş olup analizler modifiye "intention-to-treat" yaklaşımı ile gerçekleştirilmiştir.

Temel bulgular: Çalışma sonuçlarına göre digoksin tedavisi, birincil kompozit sonlanım noktası olan tüm nedenlere bağlı ölüm veya yeni/kötüleşen kalp yetmezliği riskinde %18 oranında relatif azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu etkinin esas olarak yeni gelişen veya kötüleşen kalp yetersizliği olaylarındaki azalmadan kaynaklandığı görülmüştür.

Buna karşın, digoksin tedavisinin tek başına tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

İkincil sonlanım noktalarından kalp yetmezliği ilişkili ölüm ve kalp yetersizliği kötüleşmesini içeren birleşik sonlanımda da benzer şekilde %18 oranında risk azalması gözlenmiştir. Alt grup analizlerinde, digoksinin etkisinin cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından tutarlı olduğu, ancak atriyal fibrilasyonu olan hastalarda potansiyel olarak daha belirgin fayda sağladığı dikkat çekmiştir.

Güvenlik açısından değerlendirildiğinde, digoksin tedavisine bağlı toksisite oranı oldukça düşük bulunmuş (%1) ve bu olayların hiçbiri hastaneye yatış veya ölüm ile ilişkili olmamıştır.

Çalışma popülasyonu; ortalama yaşı 46 yıl olan, çoğunluğu kadın (%70'in üzerinde) ve önemli bir kısmında atriyal fibrilasyon bulunan, mitral kapak patolojisinin baskın olduğu tipik RKH hasta grubunu yansıtmaktadır.

Klinik pratiğe katkısı: Dig-RHD çalışması, romatizmal kalp hastalığında digoksin kullanımının klinik sonuçlara etkisini değerlendiren ilk geniş ölçekli randomize kontrollü çalışma olması açısından önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

Elde edilen bulgular, digoksinin mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını, ancak kalp yetmezliği progresyonunu azaltarak morbiditeyi iyileştirdiğini göstermektedir. Bu durum, digoksinin özellikle semptomatik RKH hastalarında, hastalık yükünü azaltmaya yönelik bir tedavi seçeneği olarak yeniden konumlandırılmasına olanak sağlamaktadır.

Özellikle atriyal fibrilasyonun eşlik ettiği RKH hastalarında gözlenen daha belirgin fayda, digoksinin bu alt grupta daha hedefli bir şekilde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, mortalite üzerine etkisinin olmaması, ilacın hastalık modifiye edici bir ajan olmaktan ziyade semptomatik ve fonksiyonel iyileşme sağlayan bir tedavi olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmanın pragmatik tasarımı ve gerçek yaşam hasta popülasyonunu yansıtmaması, elde edilen sonuçların özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerdeki klinik uygulamalara yüksek derecede genellenebilir olmasını sağlamaktadır. Cerrahi ve ileri tedavi seçeneklerine erişimin sınırlı olduğu bu bölgelerde, ucuz ve yaygın erişilebilir bir ajan olan digoksinin klinik fayda sağlaması, önemli bir halk sağlığı kazanımı potansiyeli taşımaktadır.

Sonuç olarak Dig-RHD çalışması, romatizmal kalp hastalığı yönetiminde digoksinin kullanımına yönelik kanıt düzeyini artırarak, özellikle kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon eşlik eden hastalarda daha güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar:

1. Devasenapathy N, et al. Digoxin in rheumatic heart disease: rationale and design of the Dig-RHD trial *Am Heart J.* 2025.
2. Dig-RHD Trial – Late Breaking Clinical Trial Presentation, ACC 2026