

Digitalis: alte Therapie in neuem Kleid?

Prof. Dr. Johann Bauersachs, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Die medikamentöse Standard-Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) umfasst die Blocker des Renin-Angiotensin Systems, Beta-Blocker sowie SGLT2-Hemmer; zusätzlich gegebenenfalls die symptomatische Therapie mit Diuretika. Obwohl mit dieser Therapiekombination eine ausgeprägte Verbesserung der Prognose der Patienten möglich war in den letzten Jahrzehnten, vertragen aufgrund von Hypotonie, Hyperkaliämie und Niereninsuffizienz viele insbesondere ältere Patienten nicht die Ziel-Dosierungen von ARNI, ACE-Hemmern, Beta-Blockern und MRA.

Insbesondere bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) mit ggf. wiederholten Dekompensationen ist die Prognose schlecht, und gerade bei älteren Menschen stehen wenige therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Daher spielt auch heutzutage die Behandlung mit Digitalis-Glykosiden eine wichtige Rolle bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Daneben ist auch Vorhofflimmern mit schneller ventrikulärer Frequenz eine häufige Indikation für Digitalis-Präparate. Kürzlich hat die RATE-AF Studie gezeigt, dass im randomisierten Vergleich mit Bisoprolol das Digoxin sehr gut abschneidet und bezüglich einiger Parameter besser ist als der Beta-Blocker. Es ist außerdem daran zu erinnern, dass Beta-Blocker bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern nicht die Prognose verbessern (im Gegensatz zu Patienten mit Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus).

Retrospektive Analysen haben unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Effekts von Digoxin auf die Mortalität bei Vorhofflimmern beziehungsweise Herzinsuffizienz gehabt. Während manche Analysen vermeintlich eine Steigerung der Mortalität gezeigt haben, war in anderen kein Effekt auf die Mortalität beziehungsweise sogar eine Senkung der Mortalität in bestimmten Subgruppen nachweisbar. Eine Analyse des Datensatzes der einzigen randomisierten Studie bei Herzinsuffizienz, der DIG-Studie, hat gezeigt, dass im Gegensatz zu dem positiven Effekt von Digoxin auf die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung und dem neutralen Effekt auf die Mortalität in der Placebo-kontrollierten Studie bei den Patienten, die vorbehandelt waren vor der Studie mit Digoxin, eine erheblich höhere Mortalität und Rehospitalisierungsrate auftrat, unabhängig davon ob sie auf Placebo oder Digoxin randomisiert wurden. Somit bestätigt diese Analyse erneut, dass Patienten die mit Digitalis behandelt werden, a priori deutlich kränker sind und eine schlechtere Prognose haben als diejenigen ohne. In allen nicht randomisierten meist retrospektiven Analysen kann hierfür trotz statistischer Bemühungen nicht kontrolliert werden. Daher geben nur positive randomisierte Studien sichere Daten zur Prognose unter Behandlung mit Digitalis-Glykosiden.

Hier setzt die DIGIT-HF Studie an: Reduziert Digoxin die Mortalität beziehungsweise Morbidität bei fortgeschrittener HFrEF? In dieser vom BMBF geförderten Studie werden Patienten mit NYHA II/III und einer Ejektionsfraktion <40 % unter leitliniengerechter Therapie eingeschlossen. Primärer kombinierter Endpunkt sind die Gesamtmortalität und Hospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz. Wichtigste sekundäre Endpunkte sind die Gesamtmortalität sowie die erste und wiederholte Herzinsuffizienzhospitalisierungen. Es wurde bewusst Digoxin gewählt, da Digoxin auch hepatisch eliminiert wird, so dass im Gegensatz zu Digoxin bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion keine Akkumulierung des Digoxin resultiert. Etwa 55 Studienzentren randomisieren aktiv Patienten in Deutschland, Österreich und Serbien. Es sind bereits weit über 1000 Patienten

eingeschlossen. Diese Patienten entsprechen einem klassischen HFrEF-Kollektiv, zwei Drittel der Patienten haben eine NYHA III Symptomatik. Einzigartig für diese Studie ist die sehr hohe Zahl an Patienten, die mit einer Device-Therapie versorgt sind, mehr als 70 % der Patienten haben einen ICD. Substudien untersuchen den Effekt von Digitoxin auf Arrhythmien sowie den Effekt auf die Endothelfunktion und auf das kardiale Remodeling. Außerdem randomisiert derzeit die DECISION-Studie in den Niederlanden Patienten mit HFrEF auf Digoxin mit den Endpunkten kardiovaskuläre Mortalität und wiederholte Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen. Diese beiden randomisierten Studien werden den Stellenwert von Digitalis-Glykosiden bei der HFrEF definieren und zudem wichtige Ergebnisse zu Dosierung und potentieller Toxizität liefern, die auch für andere Patientenkollektive (z.B. Vorhofflimmern ohne Herzinsuffizienz) von Bedeutung sind.

Aktuell empfehlen die Leitlinien den Einsatz von Digitalis-Glykosiden bei Vorhofflimmern, wenn Beta-Blocker nicht ausreichend sind zur Frequenzkontrolle bzw. nicht vertragen werden (Klasse I bzw IIa Indikation), sowie bei fortgeschrittener systolischer HFrEF trotz maximal verträglicher Standardtherapie (Klasse IIb Indikation). Generell werden Digitalis-Glykoside in niedrigeren Dosierungen eingesetzt als früher und eine Spiegelkontrolle wird empfohlen, die insbesondere bei Digoxin auch im Verlauf wiederholt erfolgen sollte, da Digoxin überwiegend renal eliminiert wird.