Herzmedikament Digitalis

Offene Fragen und eine neue Studie

PD Dr. med. Udo Bavendiek und Prof. Dr. med. Johann Bauersachs, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Digitalis bzw. herzwirksame Glykoside wurden ursprünglich aus dem Fingerhut (Digitalis purpurea) zur Steigerung der Schlagkraft des Herzens gewonnen. Sie werden seit mehr als 200 Jahren (Erstbeschreibung durch W. Withering 1785, Abb. 1, S. 10) bei der Behandlung der Herzschwäche (Herzinsuffizienz) und auch bei Vorhofflimmern eingesetzt. Digitalis steigert die Kontraktionskraft des Herzmuskels durch Bindung an einen speziellen Rezeptor der Herzmuskelzellen. Außerdem beeinflusst Digitalis die Aktivierung des sogenannten neurohormonellen Systems, z. B. durch verminderte Ausschüttung des Stresshormons Noradrenalin. Am AV-Knoten hemmt Digitalis die Reizweiterleitung von den Herzvorhöfen in die Herzkammern und senkt dadurch die Herzfrequenz bei Vorhofflimmern.

Digitalis heute

In Deutschland werden vor allem die Herzglykoside Digoxin und Digitoxin eingesetzt. Allerdings hat die Therapie mit Digitalis sehr an Bedeutung verloren, weil inzwischen für die Behandlung der Herzschwäche wirkungsvolle Medikamente entwickelt wurden: Betablocker, ACE-Hemmer/Sartane, MRAs (Mineralokortikoidrezeptorantagonisten wie Spironolacton oder Eplerenon).

Die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen, Digitalis bei Herzschwäche nur einzusetzen, wenn diese Medikamente die Beschwerden des Patienten, vor allem Atemnot, nicht ausreichend bessern. Auch bei der Therapie von Vorhofflimmern soll Digitalis nur zum Einsatz kommen, wenn Betablocker und Calciumantagonisten nicht vertragen werden oder die Herzfrequenz nicht ausreichend (auf unter 100 Schläge/Minute) senken. Hauptsächlich wird Digitalis verordnet, wenn Herzschwäche mit Vorhofflimmern verbunden ist.

Das Problem der Digitalis-Präparate ist ihre geringe therapeutische Breite: Das bedeutet, dass bei Überdosierung gefährliche Nebenwirkungen auftreten können, vor allem lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen. Um das

Schweregrad der Herzschwäche (NYHA Klassifikation)

NYHA I

Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität.
Normale Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Herzrhythmusstörungen.

NYHA II

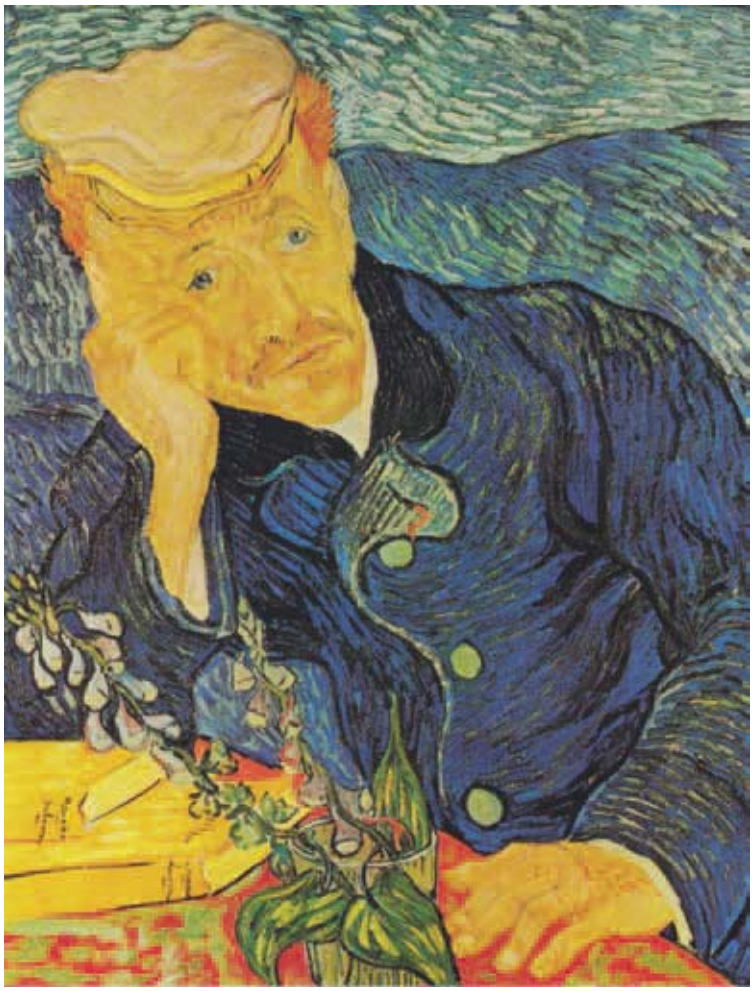
Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bei normaler körperlicher Aktivität (z. B. Treppensteigen) kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Herzrhythmusstörungen.

NYHA III

Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bereits bei geringer körperlicher Aktivität (z. B. Gehen in der Ebene), Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Herzrhythmusstörungen.

NYHA IV

Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.



Van Gogh: Porträt seines Arztes Paul-Ferdinand Gachet mit Digitaliszweigen (Fingerhut).

zu vermeiden, muss nach Beginn der Therapie der Blutspiegel von Digitalis bestimmt werden, um sicherzustellen, dass der richtige Wirkstoffspiegel erreicht wird. Empfohlen wird heute ein Digitalisspiegel im niedrigen Bereich (z. B. Digoxin 0,5–1,0 ng/ml, Digitoxin 8–18 ng/ml). Außerdem müssen vor Beginn der Therapie die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel bestimmt werden: die Nierenfunktion, um zu verhindern, dass sich Digitalis im Blut anreichert und zu Überdosierung führt. Kalium, um dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen vorzubeugen. Dabei wird ein Kaliumspiegel im oberen Bereich der Norm (3,5–5,0 mmol/l) angestrebt. Während der Therapie mit Digitalis sollen die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel regelmäßig, etwa alle 3–6 Monate, kontrolliert werden.

Unterschiede zwischen Digoxin und Digitoxin

Allerdings ist die Gefährdung durch eine Überdosierung bei Digoxin und Digitoxin unterschiedlich hoch: Digoxin wird hauptsächlich, zu 90 Prozent, über die Nieren ausgeschieden. Daher müssen die Blutspiegel von Digoxin besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden.
Das ist bei Digitoxin in der Regel nicht nötig. Denn bei Digitoxin wird bei fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung das Medikament vermehrt über die Gallenflüssigkeit und den Darm ausgeschieden. Wenn der Zielspiegel erreicht ist, sind daher auch aufgrund der langen Halbwertszeit Digitoxinspiegel sehr stabil. Deshalb sollten die Patienten bei eingeschränkter Nierenfunktion Digitoxin, aber nicht Digoxin einnehmen.

Wissenschaftliche Studien

Für die Therapie mit Digitalis kann man sich auf lange Erfahrung stützen. Aber es fehlt an überzeugender wissenschaftlicher Forschung. Zum zweifelsfreien Nachweis der Wirksamkeit eines Medikaments sind wissenschaftliche Studien notwendig, bei denen das Medikament mit einem Scheinmedikament (Placebo) ver-

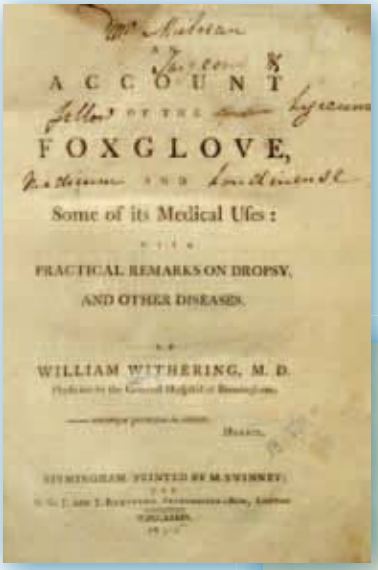

A ACCOUNT
OF THE
FOXGLOVE,
Some of its Medical Uſes:
PRACTICAL REMARKS ON DROPSY,
AND OTHER DISEASES.
WILLIAM WITHERING, M. D.

Abb. 1: Originalveröffentlichung von W. Withering 1785 zur Behandlung der Herzschwäche (Dropsy) mit Extrakten des Fingerhuts (Foxglove).

glichen wird. Sowohl Scheinmedikament als auch Medikament werden zufällig und verblindet für Patienten und Studienärzte nach dem Zufallsprinzip auf die Studienteilnehmer verteilt.

Für die Behandlung mit Digoxin bei Pumpschwäche des Herzens gibt es eine solche große Studie (prospektiv, randomisiert, doppelblind): die DIG-Studie (The Digitalis Investigation Group), die bereits 1997 veröffentlicht wurde. In der DIG-Studie wurde die Sterblichkeit durch Digoxin im Vergleich zu Placebo nicht beeinflusst. Digoxin hat jedoch die Zahl der Krankenhausaufnahmen infolge einer Verschlechterung der Herzschwäche deutlich verringert und die Lebensqualität der Patienten verbessert.

Allerdings waren die Patienten in der DIG-Studie meist noch nicht mit Betablockern oder MRAs behandelt, Medikamente, von denen wir seit vielen Jahren wissen, dass sie Sterblichkeit und Krankenhausaufnahmen vermindern. Daher ist nicht sicher, ob Digoxin auch bei Patienten mit der heute üblichen Behandlung aus ACE-Hemmern, Betablockern und MRAs die gleichen positiven Effekte zeigen würde.

Für Patienten mit Vorhofflimmern gibt es bis heute überhaupt keine wissenschaftliche Studie, die den Einfluss einer Therapie mit Digitalis auf Sterblichkeit und Krankheitsschwere untersucht hat. Es ist aber die Erfahrung der Ärzte, dass bei zu schnellem Puls bei Vorhofflimmern (Herzrasen, Tachyarrhythmie) die Verlangsamung mit Digitalis zur Verbesserung der Beschwerden des Patienten führt.

Nachträgliche Analysen

Durch nachträgliche Analysen (Post-Hoc-Analysen) von wissenschaftlichen Studien, die primär eine andere Fragestellung untersucht haben, durch Analysen von Patientenregistern und durch sogenannte Metaanalysen, bei denen sehr verschiedene Studien zusammengefasst wurden, hat man versucht, zu einer Aussage zu gelangen, ob Digitalis die Sterblichkeit und Krankheitsschwere bei Patienten mit Vorhofflimmern und/oder Herzschwäche beeinflusst. Diese nachträglichen Analysen ergaben jedoch widersprüchliche Ergebnisse: Während in einigen Analysen die Behandlung mit Digoxin mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern und/oder Herzschwäche verbunden war, zeigten andere Analysen keine erhöhte Sterblichkeit. Besonders bemerkenswert ist dabei, dass bei einer nachträglichen Analyse, der sogenannten AFFIRM-Studie, bei Patienten mit Vorhofflimmern von einer Arbeitsgruppe (Whitbeck, Eur Heart J 2013) eine erhöhte Sterblichkeit unter der Therapie mit Digoxin berichtet wurde, wohingegen eine andere Arbeitsgruppe (Gheorghiade, Eur Heart J 2013) bei derselben Patientenpopulation keine erhöhte Sterblichkeit feststellte. Diese widersprüchlichen Ergebnisse beruhen vermutlich darauf, dass bei nichtprospektiven Untersuchungen generell die mit Digoxin behandelten Patienten älter und kränker waren. Eine beim europäischen Herzkongress 2015 in London präsentierte Analyse zeigt, dass nur methodisch zweifelhafte Untersuchungen eine erhöhte Sterblichkeit unter Digoxin beobachten, während besser kontrollierte Studien und insbesondere prospektive,

Abb. 2: Digitalis in: „Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuternden Texten", eines der bekanntesten Handbücher der Heilpflanzen des ausgehenden 19. Jahrhunderts.

randomisierte Untersuchungen keine Erhöhung der Sterblichkeit, aber eine verminderte Zahl an Krankenhausaufnahmen zeigen.
Ein weiterer kritischer Punkt bei manchen Studien ist außerdem, dass die Patienten wahrscheinlich auf zu hohe Digoxinspiegel eingestellt wurden. Das könnte die Sterblichkeit erhöht haben. Deswegen werden heute hohe Digitalisspiegel bei der Behandlung der Patienten vermieden.

Die neue DIGIT-HF-Studie

Ob Digitalis bei Herzschwäche bzw. Vorhofflimmern Sterblichkeit oder Krankenhausaufnahmen vermindert, ist bis heute nicht geklärt. Um die Bedeutung einer solchen Therapie mit Digitalis bei Patienten mit systolischer Herzschwäche unter zeitgemäßer leitliniengerechter Therapie (insbesondere ACE-Hemmer, Betablocker, MRAs) zu klären, haben wir die große DIGIT-HF-Studie mit insgesamt 2190 Patienten begonnen, welche vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird. DIGIT-HF (**DIG**italis to **I**mprove Ou**T**comes in patients with advanced systolic chronic **H**eart **F**ailure) untersucht in einem einfachen Studiendesign (Abb. 3, S. 12), ob die Therapie mit dem Herzglykosid Digitoxin die Gesamtsterblichkeit und Krankenhausaufnahmen wegen Herzschwäche im Vergleich zu einem Scheinmedikament (Placebo) verbessert. Auch Patienten mit Vorhofflimmern werden eingeschlossen und als eine wichtige Untergruppe speziell analysiert. DIGIT-HF schließt seit Mai 2015 Patienten ein und wird bei einer Nachverfolgung von bis zu 48 Monaten voraussichtlich 2019 abgeschlossen sein.
Weitere Details und Informationen stehen auf der Website der Studie (www.digit-hf.de) zur Verfügung, u.a. die Orte und Kontaktdaten der bundesweit teilnehmenden Studienzentren. Patienten mit Herzschwäche, die Interesse an einer Studienteilnahme haben, können sich gern bei einem der teilnehmenden Studienzentren oder in der Studienzentrale an der Medizinischen Hochschule Hannover melden.

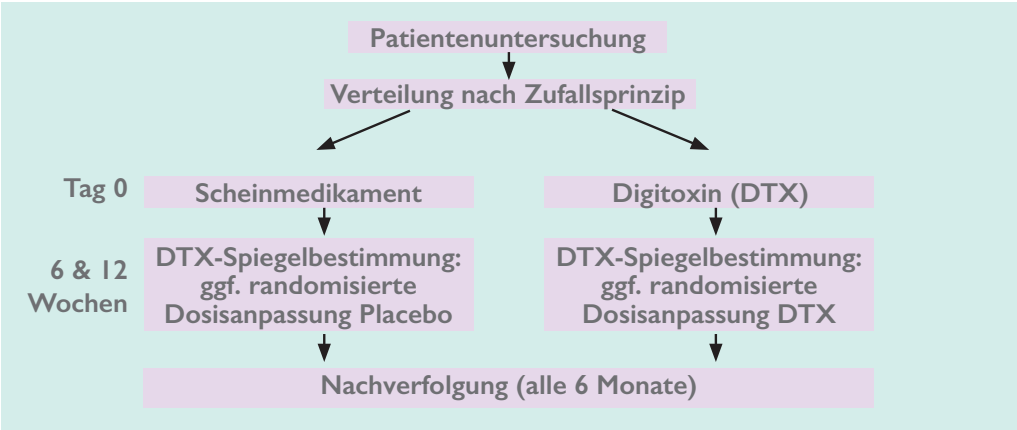


Abb. 3: Behandlungsschema der DIGIT-HF-Studie: Die in die Studien eingeschlossenen Patienten erhalten nach dem Zufallsprinzip entweder Digitoxin oder ein Scheinmedikament (Placebo). (www.digit-hf.de)

Abb. 4: Prof. Dr. Johann Bauersachs (re.) und Dr. Udo Bavendiek (li.) informieren einen Patienten.

Schlussfolgerung

Bisher gibt es keine definitive Klarheit, ob Digitalis die Prognose und Erkrankungsschwere bei Patienten mit Herzschwäche und Vorhofflimmern verbessert, wenn die anderen heutzutage etablierten Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind. Zu vermuten ist, dass die Sterblichkeit nicht beeinflusst wird, aber die Zahl der Krankenhausaufnahmen und die Lebensqualität verbessert werden. Eine Erhöhung der Sterblichkeit scheint bei sachgerechter Anwendung sehr unwahrscheinlich. Die Analysen, die dies behauptet haben, weisen gravierende Mängel auf (s. S. 10 f.).

Wichtig ist wahrscheinlich, dass bei der Behandlung mit Digitalis eher Blutspiegel im unteren therapeutischen Bereich (z. B. Digoxin 0,5–1,0 ng/ml, Digitoxin 8–18 ng/ml) angestrebt werden. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte vorzugsweise Digitoxin und nicht Digoxin angewendet werden, da die Blutspiegel von Digoxin, nicht jedoch von Digitoxin, bei eingeschränkter Nierenfunktion zu hoch ansteigen können.

Durch wenig fundierte Medienberichte wurden in den letzten Monaten viele Patienten verunsichert. Sie fragten sich, ob sie die Therapie mit Digitalis abbrechen sollten. Voreiliges Absetzen von Digitalis bei Patienten, die es bisher gut vertragen haben, sollte vermieden werden. Dennoch empfiehlt es sich, in jedem Einzelfall kritisch zu hinterfragen, ob die Einnahme von Digitalis den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien entspricht: Sinnvoll erscheint die Einnahme von Digitalis weiterhin bei fortgeschrittener systolischer Herzschwäche im NYHA-Stadium III–IV (s. S. 8), wenn die Medikamente ACE-Hemmer/Sartane, Betablocker und MRAs sowie weitere Therapien wie Resynchronisation mittels spezieller Schrittmacherstimulation (CRT) ausgeschöpft sind, insbesondere wenn wiederholte Krankenhausaufenthalte wegen Entgleisung der Herzschwäche notwendig wurden. Bei Vorhofflimmern ist die Einnahme von Digitalis angezeigt, wenn der zu schnelle Herzrhythmus (Ruhepuls höher als 100/min) nicht durch Betablocker und/oder Calciumantagonisten in den Griff zu bekommen ist. Um die Nebenwirkungen von Digitalis zu vermeiden, ist es wichtig, die Nierenwerte und den Kaliumspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Ob Patienten mit Herzschwäche und/oder Vorhofflimmern von einer Therapie mit Digitalis profitieren, kann nur in einer längst überfälligen prospektiven, randomisierten und doppelverblindeten Studie beantwortet werden. Mit der bundesweiten DIGIT-HF-Studie, die den Nutzen der Therapie mit Digitoxin bei fortgeschrittener Pumpschwäche des Herzens untersucht, ist hierzu jetzt endlich eine solche wissenschaftliche Studie begonnen worden.