

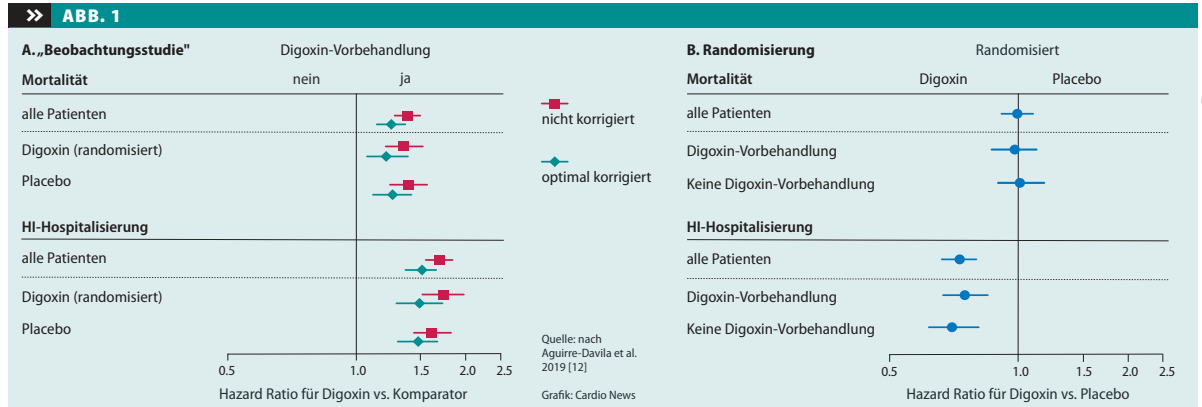
Beobachtungsstudien zur Digitalistherapie bei Herzinsuffizienz: Assoziation ist nicht Kausalität

Widersprüchliche Ergebnisse von Beobachtungsstudien haben zu Verunsicherungen bei der Therapie der Herzinsuffizienz mit Herzglykosiden geführt. Eine neue Studie soll nun für Klarheit sorgen.

Die aktuellen Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz (HI) mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) empfehlen die Therapie mit Herzglykosiden/Digitalis zur Vermeidung von HI-Hospitalisierungen bei Patienten, die trotz Ausschöpfung der prognose- und morbiditätsverbessernden Pharmako- und Device-therapie (ACE-Hemmer/AT-1-Rezeptor-Blocker/Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitor, Betablocker, MRA, ggf. Ivabradin bzw. ICD und/oder CRT) symptomatisch sind [1]. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der einzigen bisher mit Digitalis durchgeführten, großen randomisierten Endpunktstudie, der DIG-Studie [2].

Kein Effekt auf Gesamtmortalität

In diese Studie wurden 6.800 Patienten mit chronischer HFrEF (NYHA-Stadium I-IV) und Sinusrhythmus eingeschlossen und mit Digoxin versus Placebo behandelt. Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) waren ausgeschlossen. Digoxin hatte im Vergleich zu Placebo keinen Effekt auf die Gesamtmortalität, reduzierte aber die HI-Hospitalisierungen signifikant um ca. 30%. Post-hoc-Analysen zeigten, dass niedrige Digoxin-Serumkonzentrationen (0,5–0,9 ng/ml) mit einer



DIG-Trial: Der „Therapieeffekt“ von Digoxin auf Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen in mit Digoxin vorbehandelten Patienten (A: „Beobachtungsstudie“) widerspricht auch nach bestmöglicher biometrischer Korrektur dem Ergebnis der randomisierten, placebokontrollierten Digoxintherapie (B).

verminderten Sterblichkeit assoziiert waren, Serumkonzentrationen > 1,0 ng/ml jedoch mit einer erhöhten Sterblichkeit [3]. Ein potenziell günstiger Effekt von Digoxin war insbesondere für Patienten mit fortgeschrittener HI (LVEF < 25% oder NYHA III-IV) nachweisbar [4]. Außerdem war die Therapie mit Digoxin bei einer LVEF ≤ 35% mit einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle und HI-Hospitalisierungen assoziiert [5].

Widersprüchliche Ergebnisse aus nicht randomisierten Beobachtungsstudien und retrospektiven Analysen von Studien mit primär anderer Fragestellung bei Patienten mit HI und VHF haben zu einer wachsenden Verunsicherung bzgl. der Anwendung von Herzglykosiden geführt. In einigen Studien war die Therapie mit Digitalis mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, in anderen Studien jedoch mit einer



Prof. Udo Baven-diek, MH Hannover
© Baven-diek



Prof. Johann Bau-ersachs, MH Hannover
© Bauersachs

unveränderten oder sogar reduzierten Sterblichkeit. Problematisch bei Beobachtungsstudien und retrospektiven Analysen ist, dass die Ergebnisse entscheidend von der angewendeten biometrischen Analyse-methode abhängen.

Das Paradebeispiel hierfür ist die AFFIRM-Studie, die primär den prognostischen Effekt einer frequenz- oder rhythmuskontrollierenden Therapie bei VHF untersucht hat

[6]: Retrospektive Analysen sollten den möglichen Einfluss der Therapie mit Herzglykosiden auf die Prognose im AFFIRM-Studienkollektiv klären. Beeindruckend war, dass am identischen Patientenkollektiv dieser Studie die Therapie mit Digitalis in einer Analyse mit erhöhter Sterblichkeit, in einer zweiten Analyse mit neutralem Einfluss auf die Sterblichkeit und in einer dritten Analyse, bei Patienten mit einer LVEF < 30%, sogar mit verminderter Sterblichkeit assoziiert zu sein schien [7, 8, 9].

Dies belegt, dass solche retrospektiven Analysen oder Beobachtungsstudien mit größter Vorsicht zu betrachten sind. Ein schwerwiegendes Problem sind nicht erkannte oder nicht erhobene Störfaktoren („unknown confounder“), die – weil unbekannt bzw. nicht vorliegend – auch mittels biometrischer Methoden in keiner Weise korri-

gierbar sind und das Analyseergebnis wesentlich verfälschen können [10]. Der Einfluss unerkannter Störfaktoren kann nur mittels randomisierter, prospektiver Studien vermieden werden, die in der Regel immer von den regulatorischen Behörden (EMA, FDA) für eine Arzneimittelzulassung als „Goldstandard“ gefordert werden.

Ein sehr wichtiger Störfaktor, der sog. Behandlungsbias, entsteht im Kontext einer Therapie mit Digitalis, weil Ärzte sich bei kränkeren und oft auch älteren Patienten für die Therapie mit Digitalis entscheiden, da andere Therapieoptionen bereits ausgeschöpft bzw. nicht mehr möglich sind. Diese Patienten haben aber unabhängig von der Therapie mit Digitalis per se schon alters- und komorbiditätsbedingt ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine schlechtere Prognose [11].

» KOMMENTAR VON PROFESSOR ROBERT H. G. SCHWINGER

Kontrollierte Studien bilden die Essenz des Überlebens

In der DIG-Studie waren 66% (Digoxin) bzw. 67% (Placebo) der Patienten mit NYHA-Klasse I oder II eingeschlossen, also weit weg vom dritten Herzton, der nach Digitalis schreit – so Prof. Hans Blömer in einer Lehrvorlesung – und weit weg von einer Einschränkung der Pumpfunktion, die durch Digitalis zu verbessern wäre. Und wir haben immer noch nur eine Studie.

„Digitalis ist in der Hand des Internisten, wie das Messer in der Hand des Chirurgen“ (Ernst Edens 1874–1944) – und das zu klären, wird es Zeit, wenigstens für Kardiologen. Retrospektive Analysen helfen uns nicht weiter, dies beweist eindrücklich die lebensverlängernde, neutrale und lebensverkürzende Wirkung von Digitalis in AFFIRM.

Wir mussten lernen, dass wir weder mit Surrogatparametern – der Last ventrikulärer Extrasystolen (CAST-Studie) oder BNP (Brain Natriuretic Peptide) – weiterkommen.

Die Therapie mit ARNI hat in der PARADIGM-HF-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) Prognose und Symptomatik signifikant verbessert; aber wir haben nur eine Studie bei stabilen Patienten mit einer raffinierten Run-in-Phase. Bei Herzinsuffizienzpatienten mit EF > 45% (erhaltene Pumpfunktion HFrEF > 50%) war ARNI in PARAGON-HF nicht signifikant wirksam, trotz günstiger Effekte auf natriuretische Peptide in PARAMOUNT! Subgruppenanalysen von PARAGON-HF waren für Frauen und bei



Prof. Robert H. G. Schwinger, Medizinische Klinik II, Klinikum Weiden
© Schwinger

EF < 57% positiv, aber dies war keine Frage der kontrollierten Studie.

Wir müssen also genau hinschauen, denn sicherer Nutzen bestätigt sich nur, wenn mehrere Studien Gleiches ergeben. Wie schwer das ist, zeigt die Überinterpretation der AFFIRM-Daten für Digitalis, sowie die Schwierigkeit bei einer EF > 45% die Prognose zu verbessern.

Auch TOPCAT wird ohne die Daten aus Russland und Georgien nicht positiver. Und schaut man genau hin, dann waren in PARADIGM-HF die BNP-Werte der Patienten 77% höherer als in PARAGON-HF. „Soluble Natriuretic Peptide“ vermindert den günstigen Effekt auf natriuretische Peptide, ihre Konzentration ist bei HFrEF erhöht und korreliert mit Symptomatik und Prognose.

Nicht erkannte oder erhobene Störfaktoren beeinflussen den Wert unserer Studienergebnisse. Dies gilt umso mehr, je weniger kontrolliert und prospektiv eine Studie ist. Davon können uns nur die „Awariness“ dieser Problematik oder vergleichbare Ergebnisse mehrerer Studien schützen. Nicht jedoch gilt es vor-eilig „neue Erkenntnisse“ umzuset-

zen (Absorb-Stent) oder aber den uns anvertrauten Patienten Fortschritte vorzuenthalten (TAVI bei intermediärem Risiko).

Die Wiederholung von „Fake News“ wie die Cholesterinlüge („Cholesterin – der große Bluff“ in ARTE) erschweren die Adhärenz. Studienergebnisse mit Standardvorgaben (Ein-, Ausschlusskriterien) und die reale Welt müssen divergieren, führen aber zu Erkenntnissen. Wie schwer die Akzeptanz hier ist, zeigt die Schlussfolgerung im Deutschen Ärzteblatt (2019;116(9):A-416), dass: „eine VKA-Therapie im Praxisalltag bei deutschen Vorhofflimmer-Patienten offenbar wirksamer und sicherer ist als eine DO-AK-Therapie“; denn dies sind „Ergebnisse“ von drei deutschen Kran-



» Herzinsuffizienz

Um nicht erkannte Störfaktoren und deren Einfluss auf die Ergebnisse zur Digitalis-Therapie in nicht randomisierten Studien nachzuweisen, haben unsere Kollegen der Biometrie mit den Originaldaten der DIG-Studie eine spezielle Analyse durchgeführt. Da ca. 40% der Patienten vor Eintritt in die DIG-Studie mit Digoxin vorbehandelt waren, kann im selben Kollektiv der Zustand einer Beobachtungsstudie (vorbehandelte Patienten) mit einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie (randomisierte Patienten) verglichen werden. In der Analyse war bei Patienten die Behandlung mit Digoxin vor Studieneinschluss („Beobachtungsstudie“) mit einer erhöhten Sterblichkeit und häufigeren HI-Hospitalisierung assoziiert (Abb. 1 A).

Wurden diese Patienten dann aber randomisiert und verblindet in der Studie mit Digoxin oder Placebo behandelt, zeigte sich ein völlig anderes Bild: Die Digoxin-Therapie hatte ein neutrales Ergebnis auf Sterblichkeit und reduzierte HI-Hospitalisierungen hochsignifikant (Abb. 1 B), und zwar unabhängig davon, ob die Patienten vor Einschluss und Randomisierung mit Digoxin vorbehandelt waren [12].

Mit dieser Analyse wurde bewiesen, dass in nicht randomisierten und nicht verblindeten Studien, wie Beobachtungsstudien und Post-hoc-Analysen, Störfaktoren vorliegen können, die nicht erhoben werden, aber einen scheinbaren Therapieeffekt womöglich ganz entscheidend beeinflussen oder verfälschen. Im Fall von Digoxin handelt es sich dabei vermutlich um den oben beschriebenen Behandlungsbias, d. h. kränkere Patienten mit fortgeschrittener HI, die per se eine schlechtere Prognose haben, wurden durch den betreuenden Arzt vorzugsweise mit Digoxin behandelt.

Solche Störfaktoren lassen sich auch mit ausgefeilten statistischen Methoden nicht korrigieren. Die Digoxintherapie in Beobachtungsstudien oder Post-hoc-Analysen ist da-

mit ein Marker für eine fortgeschrittene Erkrankung oder schlechte Prognose bei HI, bedeutet aber nicht, dass die Therapie mit Digoxin für den Patienten nachteilig ist.

Bedeutende Studie: DIGIT-HF

Das zu den publizierten Ergebnissen verfasste Editorial betont nochmals die Dringlichkeit einer prospektiven, randomisierten großen klinischen Studie mit Herzglykosiden bei HFrEF und insbesondere auch die wichtige Bedeutung der DIGIT-HF-Studie, damit die Rolle einer Digitalistherapie bei HFrEF im Kontext aktueller Behandlungsstandards endlich geklärt wird [13].

DIGIT-HF untersucht, ob Digoxin im niedrigen therapeutischen Spiegelbereich (8–18 ng/ml, entsprechend 0,5–0,9 ng/ml Digoxin) Mortalität und Morbidität bei Patienten mit fortgeschrittener HFrEF verbessert [14]. Die Studie rekrutiert in über 40 Studienzentren in Deutschland, Österreich und demnächst Serbien. DIGIT-HF wird in einer zweiten Förderperiode weiter durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit einem Volumen von zusätzlich ca. 3,8 Millionen Euro unterstützt.

Außerdem beginnt in den Niederlanden eine weitere große klinische Studie, die die Wirkung von

Digoxin bei HFrEF untersucht (DE-CISION-Trial), sodass es bald zwei große unabhängige Endpunktstudien gibt, die hoffentlich den Nutzen einer Therapie mit Herzglykosiden bei fortgeschrittener HFrEF belegen. **Fazit:** Aufgrund der aktuellen Datenlage zur Therapie zu Herzglykosiden und basierend auf ersten eigenen Analysen der DIGIT-HF-Studie sehen wir die Anwendung von Digitalis bei niedrigen therapeutischen Serumspiegeln weiterhin als wichtige therapeutische Option bei HFrEF aber auch bei VHF, besonders wenn andere therapeutische Optionen ausgeschöpft sind [15, 16]. Wenn möglich, sollten diese

Patienten zur Behandlung einer HFrEF in die laufende DIGIT-HF-Studie eingeschlossen werden. ■

» Prof. Dr. med. Udo Bavendiek, Prof. Dr. med. Johann Bauersachs, Klinik für Kardiologie & Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Bavendiek.Udo@mh-hannover.de, Bauersachs.Johann@mh-hannover.de

Infos zur DIGIT-Studie unter: www.digit-hf.de

Literatur bei den Verfassern

kenkassen – aber eben nicht aus Studien! Wir sind gut beraten, evidenzbasierte Medizin zu fordern. Deren Umsetzung in Leitlinien und täglicher Praxis fordert Meinungsbilder wie behandelnde Ärzte.

Wissen um die Details, von Statistik bis zu Ein-/Ausschlusskriterien, ist mühsam, zeigt aber, wie reich die Welt an Unterschieden ist: So erhöht Digitalis scheinbar bei Frauen mit Herzinsuffizienz die Mortalität (NEJM. 2002;347:1403), CRT und ARNI wirken bei ihnen aber besser (Frauen sind eben besonders, auch ohne Studie). Dass Forscher immer wieder Neues erkunden, hilft Ärzten bei der Heilung und dabei, so mancher Irrmeinung zu widerstehen. Kardiologie bleibt spannend.

Prof. Robert HG Schwinger ■

* Keine Verunreinigungen mit NDMA, NDA, NDA und NDPI
 ** ICH Q1A, MA7 01/2015, alle generischen und nicht generischen Valsartan-Kombinationen eingeschlossen.

Mehr Informationen unter:
<https://www.tad.de/de/gesundheits/valsartan-sowie-alle-sartanhaltigen-arzneimittel-von-tad-pharma-sind-frei-von-verunreinigungen-mit-ndma-und-ndea/>

TAD Pharma – mehr als generisch!