



Nutzen von Herzglykosiden bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern ist unklar

Die Therapie mit Herzglykosiden bei Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern steht auf wackeligen Beinen. Weitere prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien sind dringend nötig, denn die Daten retrospektiver Studien sind mit Vorsicht zu genießen.

Trotz der Entwicklung neuer und innovativer medizinischer Therapien werden Millionen von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter systolischer Pumpfunktion (HFrEF) und/oder Vorhofflimmern (VF) mit Herzglykosiden behandelt (insgesamt 122 Millionen verschriebene Tagesdosen in Deutschland 2013; [1]).

Evidenz für Herzglykoside basiert auf nur einer prospektiven Studie Die Evidenz für die Behandlung der HFrEF mit Herzglykosiden basiert primär auf einer einzigen prospektiven, randomisierten, kontrollierten Endpunktstudie (RCT) mit immerhin 6.800 Patienten, dem DIG-Trial [2]. Auch wenn der DIG-Trial in der Gesamtstudienpopulation durch die Behandlung mit Digoxin keine Senkung der Sterblichkeit – aber auch keine Übersterblichkeit – nachweisen konnte, wurden Hospitalisierungen wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz signifikant vermindert.

Außerdem weisen Subgruppenanalysen auf eine Senkung der Gesamtmortalität bei Patienten mit niedrigen Serumkonzentrationen (0,5–0,9 ng/ml) und auf eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit hohen Serumkonzentrationen (<1,0 ng/ml) von Digoxin hin [3, 4]. Für VF-Patienten (ohne/mit Herzinsuffizienz) gibt es überhaupt keine prospektiven, randomisierten, kontrollierten Endpunktstudien, die den Einfluss von Herzglykosiden auf die Mortalität und Morbidität untersucht haben. Auch im DIG-Trial waren Patienten mit Vorhofflimmern ausgeschlossen, die mit einem Anteil von ca. 30% ein wichtiges Herzinsuffizienzkollektiv darstellen.

Widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich Sterblichkeit

In den letzten Jahren wurden zur prognostischen Bedeutung von Herzglykosiden bei Patienten mit VF (ohne/mit Herzinsuffizienz) Beobachtungsstudien, Metaanalysen sowie post-hoc-Analysen von Studienkollektiven publiziert, die primär andere Fragestellungen untersucht haben, aber nicht den Einfluss der Herzglykoside auf Mortalität und Morbidität.

Diese Analysen hatten sehr widersprüchliche Ergebnisse: Einige weisen auf eine erhöhte Mortalität unter der Therapie mit Herzglykosiden hin, andere auf eine verminderte Mortalität und wieder andere zeigen einen neutralen Effekt [5, 6]. Diese Analysen sind sicherlich wertvolle Grundlagen für wichtige Hypothesen, die in prospektiven,

randomisierten, klinischen Studien untersucht werden können. Es ist aber äußerst wichtig, diese retrospektiven Analysen mit Vorsicht zu interpretieren und hierbei die Beeinflussung durch nicht kontrollierbare Faktoren zu berücksichtigen und zu diskutieren.

Als besonderes Beispiel seien hier retrospektive Analysen der AFFIRM-Studie genannt. AFFIRM hat primär den Einfluss einer rhythmuskontrollierenden und einer frequenzkontrollierenden Therapie auf die Prognose von VF-Patienten untersucht. Hier wurden keine Unterschiede gefunden. Bei den retrospektiven Analysen von AFFIRM bzgl. des Einflusses von Digoxin auf die Mortalität



PD Dr. Udo Bavendiek, MHH
© Bavendiek



Prof. Dr. Johann Bauersachs, MHH
© Bauersachs

ist bemerkenswert, dass hier drei unabhängige Arbeitsgruppen anhand der AFFIRM-Studienpopulation vollkommen widersprüchliche Ergebnisse gezeigt haben:

In der ersten post-hoc-Analyse von AFFIRM war die Therapie mit Digoxin mit einer Übersterblichkeit assoziiert [7]. Im Gegensatz dazu konnte die zweite post-hoc-Analyse, die gleichzeitig mit der ersten in derselben Ausgabe des European Heart Journals publiziert wurde, keine Assoziation zwischen Digoxintherapie und einer gesteigerten Mortalität nachweisen [8]. Eine dritte Analyse beschreibt für die AFFIRM-Studienpopulation mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion <30% sogar eine verminderte Mortalität unter der Therapie mit Digoxin (Abb. 1; [9]).

Behandlungsbias – ein großes Problem retrospektiver Analysen

Das Beispiel einer retrospektiven Analyse anhand der AFFIRM-Studienpopulation spiegelt die generelle Problematik von post-hoc-Analysen und Beobachtungsstudien wider, bei denen im Gegensatz zu randomisierten, placebokontrollierten Studien mortalitätsrelevante Faktoren auch mit verschiedenen biometrischen Methoden nicht ausreichend korrigiert werden können.

In den bisher publizierten post-hoc-Analysen und Beobachtungs-

studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen der Therapie mit Herzglykosiden und der Mortalität untersucht haben, waren die mit Digoxin behandelten Patienten generell älter und wiesen mehr Komorbiditäten auf: Allein dadurch hatten sie eine schlechtere Prognose. In diesen Studien wurden also primär die älteren und kränkeren Patienten mit Digoxin behandelt. Dieses sog. Behandlungs-Bias, das Ergebnisse von Studien hochrelevant verfälschen kann, ist nur durch kontrollierte, randomisierte, prospektive Studien zu verhindern.

Das konnte kürzlich auch in einer ausgedehnten Analyse für die Behandlung mit Digoxin in verschiedenen Studienkollektiven mit Herzinsuffizienz und/oder VF gezeigt werden: Während insbesondere retrospektive Analysen und Studien mit schlechter biometrischer Qualität ein hohes Behandlungsbias besaßen, sank dieses mit steigender biometrischer Güte der Studien und war schließlich in prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studien mit der primären Fragestellung der Wirkung von Digoxin auf die Prognose nicht mehr vorhanden [5].

Digitalispiegel sind wichtig für korrekte Risikoeinschätzung

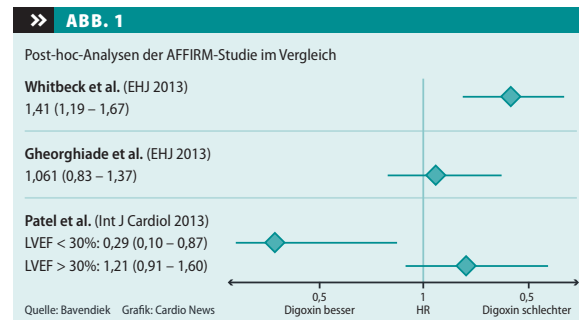
Neben den biometrischen Schwächen ist die fehlende Kenntnis der wahrscheinlich prognoserelevanten Digoxin-Serumkonzentrationen ein weiteres relevantes Problem in post-hoc-Analysen. So gab es z. B. keine Informationen über die Digoxin-Serumkonzentrationen in der AFFIRM-Studie, obwohl in dieser Studie Digoxin-Serumkonzentrationen von >1,0 ng/ml zur Frequenzkontrolle angestrebt wurden.

Solche Konzentrationen sollen aber bei chronischer Herzinsuffizienz, basierend auf den Analysen des DIG-Trials, heute vermieden werden. Letztendlich wird nur eine prospektive, randomisierte klinische Studie den Einfluss von Herzglykosiden auf die Mortalität/Morbidität bei VF-Patienten, unabhängig vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz, klären können.

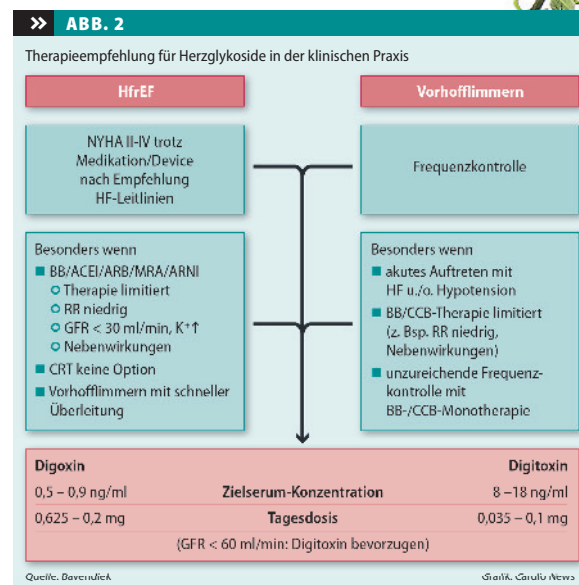
Publikationsbias in Medien und Presse ist gefährlich

Leider haben Laienmedien und -presse, basierend auf retrospektiven Analysen, nur von einer erhöhten Sterblichkeit unter der Therapie mit Digoxin berichtet, ohne entsprechend zu erwähnen, dass ähnliche Analysen auch keine erhöhte oder sogar eine verminderte Sterblichkeit zeigen und alle diese Analysen mit der Forderung enden, dass letztlich zur Klärung eine prospektive, randomisierte klinische Endpunktstudie dringend nötig ist.

Diese „negative“ und einseitige Darstellung der Ergebnisse in Laienmedien und -presse erschwert nicht nur die Rekrutierung für die geforderten prospektiven klinischen Studien. Sie könnte



Ergebnisse von drei post-hoc-Analysen der AFFIRM-Studie: Abhängig vom verwendeten biometrischen Analysemodell, war der Einfluss von Digoxin auf die Mortalität ungünstig, neutral oder günstig (nach Bavendiek et al. 2017, EHU).



Empfehlung zur Therapie mit Digitalis in der klinischen Praxis bei systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF) und/oder Vorhofflimmern (VF).

ACE-I = Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor, ATI-RA = Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonist, BB = Betablocker, CCB = Kalziumkanalblocker, HF = Herzinsuffizienz, MRA = Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist, ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitor, RR = Blutdruck, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, CRT = kardiale Resynchronisationstherapie (nach Bavendiek et al. 2017, EHU).

» INFOBOX AKTUELLE DIGOXIN-STUDIEN

Die englische RATE-AF-Studie vergleicht Unterschiede bei der Lebensqualität von VF-Patienten unter einer frequenzkontrollierenden Therapie mit Digoxin vs. Bisoprolol: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02391337>

Die deutsche DIGIT-HF-Studie zur Herzglykosidtherapie bei HFrEF rekrutiert noch Patienten: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005326-38/DE

www.DIGIT-HF.de

auch zu einer inadäquaten Beendigung der Therapie mit Herzglykosiden bei darunter stabilen Patienten führen und diese Patienten dadurch gefährden [10].

Neue prospektive Studien zur Therapie mit Herzglykosiden

Nur die Ergebnisse prospektiver, randomisierter klinischer Studien werden es letztendlich ermöglichen, klinische Entscheidungen zur Behandlung von Patienten mit Herzglykosiden zu treffen, die auf einer hohen Datenqualität basieren und nicht auf post-hoc-Analysen oder Beobachtungsstudien. Weil solche Studien, die den Einfluss



Hauptsächlich die Blätter des Fingerhutes enthalten Digitalisglykoside.

© Yuri Kisilou/iStock/Thinkstock

von Herzglykosiden auf Mortalität und Morbidität bei Patienten mit VF und Herzinsuffizienz untersuchen bisher fehlen, ist es erforderlich, dass diese nun bereits begonnen wurden, und zwar mit öffentlicher Förderung, da hier kein Interesse einer finanziellen Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie besteht: Die RATE-AF-Studie (University of Birmingham/UK) untersucht Unterschiede in der Lebensqualität von Patienten mit permanentem VF unter einer frequenzkontrollierenden Therapie mit Digoxin vs. Bisoprolol. RATE-AF ist gleichzeitig eine Machbarkeitsstudie zur Planung einer gro-

ßem alltäglichen Patientenkollektiv (n = 2.190) mit fortgeschrittenen, chronisch systolischer Herzinsuffizienz unter leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie, die Fragestellung, ob sich Gesamtmortalität und Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz unter zusätzlicher Gabe von Digitoxin (angestrebte Serumkonzentrationen 8–18 ng/ml) im Vergleich zu Placebo verbessern lassen. Die Studie rekrutiert seit einhalb Jahren Patienten. An der Durchführung von DIGIT-HF sind aktuell bundesweit mehr als 40 Studienzentren beteiligt, die Patienten zur Teilnahme an der Studie aufnehmen (s. Kasten).

Um die prognostische Bedeutung einer Therapie mit Herzglykosiden bei HFrEF zu klären, haben wir die placebokontrollierte, randomisierte, doppelblindete, multizentrische klinische Studie DIGIT-HF (DIGITalis to Improve Outcomes in patients with advanced systolic chronic Heart Failure), gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), initiiert. DIGIT-HF untersucht in einem einfachen Studiendesign bei

einem alltäglichen Patientenkollektiv (n = 2.190) mit fortgeschrittenen, chronisch systolischer Herzinsuffizienz unter leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie, die Fragestellung, ob sich Gesamtmortalität und Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz unter zusätzlicher Gabe von Digitoxin (angestrebte Serumkonzentrationen 8–18 ng/ml) im Vergleich zu Placebo verbessern lassen. Die Studie rekrutiert seit einhalb Jahren Patienten. An der Durchführung von DIGIT-HF sind aktuell bundesweit mehr als 40 Studienzentren beteiligt, die Patienten zur Teilnahme an der Studie aufnehmen (s. Kasten).

Empfehlungen zur Therapie mit Herzglykosiden in der Praxis

Basierend auf der vorhandenen Datenlage aus klinischen Studien, aktuellen Leitlinien und Empfehlungen zur Therapie der Herzinsuffizienz bzw. von VF [11, 12, 13] geben die Autoren für die praktische Anwendung von Herzglykosiden bei Patienten mit HFrEF und/oder Vorhofflimmern die folgenden Empfehlungen:

Die Therapie mit Herzglykosiden sollte bei Patienten mit HFrEF (LVEF <40%, Sinusrhythmus oder VHF) in Erwägung gezogen werden, die trotz einer leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie inklusive Betablocker, ACE-Hemmer/ATI-Rezeptor-Antagonist/Angiotensinrezeptorantagonisten – (MRA) und die Second-Line-Therapie (Ivabradin bei Sinustachykardie >70 Schläge/Minute, CRT bei QRS-Breite ≥130 msec, ARNI bei weiterhin symptomatischen Patienten unter optimierter medikamentöser Therapie mit EF <35%) erhalten haben. Also bei Patienten, bei denen die Therapie mit Betablockern, ACE-Hemmern/ARNI und MRA aufgrund relevanter Hypotonien oder Nierenfunktionsstörungen nicht oder nur in geringen Dosen möglich ist. Bei Patienten mit VF und LVEF >40% können Herzglykoside zur Frequenzkontrolle eingesetzt werden – insbesondere bei tachykarder Überleitung mit Herzinsuffizienzsymptomatik und Hypotonie – und wenn die Therapie mit Betablocker und Kalziumkanalblocker alleine nicht ausreichend oder wegen Nebenwirkungen limitiert ist.

Herzglykoside bei Tachykardie und Nierenfunktionsstörung

Dies gilt insbesondere für Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern, Patienten mit wiederholten Hospitalisierungen sowie für Patienten, bei denen die Therapie mit Betablockern, ACE-Hemmern/ARNI und MRA aufgrund relevanter Hypotonien oder Nierenfunktionsstörungen nicht oder nur in geringen Dosen möglich ist. Bei Patienten mit VF und LVEF >40% können Herzglykoside zur Frequenzkontrolle eingesetzt werden – insbesondere bei tachykarder Überleitung mit Herzinsuffizienzsymptomatik und Hypotonie – und wenn die Therapie mit Betablocker und Kalziumkanalblocker alleine nicht ausreichend oder wegen Nebenwirkungen limitiert ist.

Aufgrund der vorhandenen Daten aus großen klinischen Studien sollte bei normaler Nierenfunktion vorzugsweise Digoxin verwendet werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min) ist aufgrund der Gefahr erhöhter Digoxinspiegel und daraus resultierender Nebenwirkungen eine Therapie mit Digitoxin vorzuziehen, weil sie pharmakokinetische Vorteile und stabile Wirkspiegel bietet, auch wenn für Digitoxin keine Daten aus großen klinischen Studien vorliegen. Unter der Therapie mit Digitalis sollten Zielspektralkonzentrationen im niedrigen therapeutischen Bereich erreicht werden (Digoxin 0,5–0,9 ng/ml, Digitoxin 8–18 ng/ml) (Abb. 2).

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

www.DIGIT-HF.de
Literatur bei den Verfassern

» KOMMENTAR VON PROF. ROBERT H. G. SCHWINGER

Digitalis – eine „postfaktische“ Herzinsuffizienztherapie?

Die aktualisierten ESC-Herzinsuffizienz-Leitlinien 2016 führen unter der Therapieoption mit Digoxin oder anderen Herzglykosiden aus: „Digitalis should always be prescribed under specialist supervision.“ Diese Einschätzung gilt für den Einsatz von Herzglykosiden bei Patienten mit HFrEF, also bei symptomatisch herzinsuffizienten Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (EF <40%). Die Empfehlung gilt ausschließlich für Patienten im Sinusrhythmus, die bereits die First-Line-Medikation (ACE-Hemmer, Betablocker und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten – (MRA) und die Second-Line-Therapie (Ivabradin bei Sinustachykardie >70 Schläge/Minute, CRT bei QRS-Breite ≥130 msec, ARNI bei weiterhin symptomatischen Patienten unter optimierter medikamentöser Therapie mit EF <35%) erhalten haben. Also bei Patienten, die in der überwiegenden Mehrzahl bereits mit Betablockern therapiert sind.



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

Wie viele Patienten dafür infrage kommen ist unklar, da immer noch sehr wenige Patienten eine hochtitrierte leitliniengerechte First-Line-Therapie erhalten. Inwieweit die Aussagen der PARADIGM-HF-Studie mit ihrer Vorlaufphase (Patienten bekamen erst ACE-Hemmer und dann mehrere Wochen ARNI, bevor sie randomisiert wurden) auf eine „ARNI-naive“ Population zu übertragen sind, bleibt völlig unklar. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) urteilt

bzgl. Morbidität für die neue Wirksubstanz Sacubitril/Valsartan: „Dabei ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten im Schweregrad der NYHA-Klasse I und II. Für Patienten im Schweregrad der NYHA-Klasse III und IV zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.“ Unter submaximaler Dosierung von ARNI steigt sogar das kardiovaskuläre Risiko wieder an (Eur J Heart Fail 18 (10):1228–1234). Hochtitration ist somit wesentlich für ACE-Hemmer, Betablocker, MRA und auch für ARNI! Das sind die Fakten.

Retrospektive Analysen (wie zu Digitalis in der AFFIRM-Studie) und auch Subgruppenanalysen – wie es zahlreiche zu Daten der PARADIGM-HF-Studie gibt – sind nur hypothesengenerierend und können eine prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie nicht ersetzen. Sind ausschließlich diese retrospektiven Analysen oder Subgruppenanalysen Basis unseres ärztlichen Handelns, laufen wir Gefahr abseits der Leitlinien im „postfaktischen Raum“ zu agieren! Individualität und komplexe Krankheitsbilder herzinsuffizienter Patienten machen es schwer, diese von uns zu behandeln in den Leitlinien wieder zu finden. Oft ist die vom Arzt zu beantwortende Frage nicht in Studien abgebildet. So brauchen herzinsuffiziente Patienten einen erfahrenen Arzt, der nicht nur Leitlinien und Studien kennt, sondern auch „gesunden Menschenverstand“ einsetzen kann um Belegtes von Hypothesen zu unterscheiden – besonders im postfaktischen Zeitalter. Prof. Robert H. G. Schwinger

Cave retrospektive Analysen

Mehrere retrospektive Analysen, die primär andere Endpunkte hatten, liefern widersprüchliche Aussagen zur Wirkung von Digoxin. Drei unabhängige Arbeitsgruppen kamen in retrospektiven Analysen der AFFIRM-Studie, anhand der vollkommen identischen Studienpopulation, zu völlig gegensätzlichen Ergebnissen bzgl. des Einflusses von Digoxin auf die Mortalität: Einmal Übersterblichkeit, einmal keine Assoziation und einmal sogar verminderte Mortalität bei EF <30%. Diese „postfaktische“ Herangehensweise zeigt, wie gefährlich Aussagen auf Basis retrospektiver Analysen oder Subgruppenanalysen sind. Wir wissen heute, dass eine einzige Studie (PARADIGM-HF) ausreichte, um für HFrEF-Patienten (HFrEF ≤35%), die unter First-Line-Medikation weiter symptomatisch bleiben, eine neue Therapieoption zu berücksichtigen.