

Digitalis bei Herzinsuffizienz: Reevaluierung und Versuch einer Rehabilitation

Schon vor 250 Jahren wurden Digitalis-Extrakte in der Volksmedizin zur Behandlung von Ödemen bei Herzinsuffizienz eingesetzt. Während Digitalis-Glykoside (DG) in den USA nie eine bedeutende Rolle spielten, waren sie in Europa stets eine Säule der medikamentösen Behandlung bei Herzinsuffizienz (1). Die positiv inotrope Wirkung von DG wurde lange Zeit als das wichtigste therapeutische Prinzip bei Herzinsuffizienz angesehen. In den letzten 30 Jahren hat sich das Wissen über die Pathomechanismen erweitert und damit auch die Art der Behandlung stark verändert: weg vom Konzept, die Kontraktilität zu steigern und hin zur Hemmung der aktivierten Hormonsysteme (Katecholamine, Renin, Angiotensin, Aldosteron = RAAS; natriuretische Peptide). Anders als die positiv inotropen Wirkstoffe verbessern die neurohumoralen Modulatoren, d.h. Betablocker, RAAS-Hemmer, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) und Neprilysin-Inhibitoren nicht nur die Symptome, sondern auch die Prognose vieler Patienten.

Da DG zudem die Gefahr von Arrhythmien und Intoxikationen bergen, werden sie heute in der Indikation Herzinsuffizienz kaum noch verordnet und von vielen Kardiologen wegen des Verdachts, die Letalität zu erhöhen (2), sogar abgelehnt bzw. abgesetzt.

In den Leitlinien der European Society of Cardiology zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz aus dem Jahre 2016 erhalten DG bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfleistung (HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction) und Sinusrhythmus nur eine 2b-Empfehlung. Sie können verordnet werden, wenn diese Patienten trotz vollständiger neurohumoraler Hemmung symptomatisch bleiben (3). Auch in der aktuellen Konsultationsfassung der nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz werden sie bei einer HFrEF noch empfohlen, und zwar als „Reservemittel“ zur Linderung der Symptome, wenn Patienten trotz optimaler Therapie im NYHA-Stadium III-IV bleiben (4). Bei der Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern spielen DG jedoch nach wie vor eine wichtige Rolle, allein oder in Kombination mit Betablockern oder Verapamil und unabhängig davon, ob eine Herzinsuffizienz vorliegt oder nicht (Ib-Empfehlung; 6).

Die Begründung für den Einsatz von DG bei HFrEF leitet sich aus einer einzigen randomisierten, plazebokontrollierten Studie (RCT) mit Digoxin ab, die bereits 1997 publiziert wurde. In diese sog. DIG-Studie wurden 6.800 Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 45\%$ und Sinusrhythmus eingeschlossen (5). Fast alle Patienten erhielten einen ACE-Hemmer, dagegen wurden Betablocker und MRA damals bei HFrEF noch als gefährlich angesehen und kaum verordnet. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 3 Jahren zeigte sich kein Unterschied beim primären Endpunkt Letalität, jedoch signifikante Vorteile für die Digoxin-Behandlung hinsichtlich neuerlicher

Krankenhausbehandlungen wegen Herzinsuffizienz (26,8% vs. 34,7%; RR: 0,72; p 0,001). Dabei scheinen besonders Patienten in NYHA-Klasse III-IV, einer LVEF \leq 25% und einem großen Herz im Röntgenbild von DG zu profitieren (7). Bei diesen Patienten fand sich sogar eine niedrigere 2-Jahres-Letalität.

Seit 2015 läuft nach langen Jahren erneut ein RCT zu DG in der Indikation HFrEF. Koordiniert wird diese multizentrische Studie mit dem Akronym DIGIT-HF von der Universität Hannover; finanziert wird sie u.a. vom deutschen Forschungsministerium. Geprüft wird das in Deutschland und Österreich übliche und als sicherer eingeschätzte DG Digoxin vs. Plazebo vor dem Hintergrund einer modernen, leitliniengemäßen Herzinsuffizienztherapie (8). Geplant sind 2.190 Patienten; die Förderung endet 2019.

Indirekte Hinweise auf die Wirksamkeit von DG bei HFrEF ergeben sich auch aus der Beobachtung, dass ein Absetzen von DG negative Auswirkungen für diese Patienten hat. So kam es nach dem Absetzen von Digoxin bei ambulant behandelten Patienten mit stabiler HFrEF in zwei kleineren Studien aus den 90er Jahren zu einer signifikanten Abnahme der körperlichen Belastbarkeit (9, 10).

Auch eine aktuelle Post-hoc-Analyse der DIG-Studiendaten weist in die Richtung, dass ein Absetzen von DG bei HFrEF wohlüberlegt werden sollte. Interessanterweise waren 44% der 6.800 DIG-Studienpatienten vor ihrer Randomisierung bereits mit Digoxin vorbehandelt. Von diesen wurden 1.498 zu Digoxin und 1.519 zu Plazebo randomisiert. Bei 1.519 Patienten (22,3%) erfolgte also innerhalb der Studie ein Absetzen von Digoxin („randomized withdrawal“). Autoren aus Hannover, Washington und Hamilton/Ontario bewerteten vor dem Hintergrund dieses Aspekts die Ergebnisse der DIG-Studie neu (11). Dabei zeigte sich, dass die *mit DG vorbehandelten Patienten (DG +)* bei Studienbeginn deutlich kränker waren als die *nicht mit DG vorbehandelten (DG -)*: die Herzinsuffizienz bestand schon länger, die LVEF war niedriger, sie hatten häufiger feuchte Rasselgeräusche, periphere Ödeme und erhielten häufiger Schleifendiuretika. Entsprechend war bei den DG + die Letalität (40% vs. 30,9%; adjustierte Hazard Ratio = HR: 1,22) signifikant höher und Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz häufiger (adj. HR: 1,47). Wie bei der gesamten Studienpopulation führte die Weiterbehandlung mit DG in der Subgruppe der DG + nur zu einer Reduktion erneuter Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz (s. Tab.1).

Auch Autoren vom Veterans Affairs Medical Center und der Georgetown Universität in Washington kamen nun zu der Einschätzung, dass das Absetzen von DG bei HFrEF negative Auswirkungen hat. Sie analysierten Daten aus dem OPTIMIZE-HF-Programm, einem von GlaxoSmithKline finanzierten Register mit Informationen zu > 48.000 Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz in 48 US-Bundesstaaten (12). Die betrachteten Patienten mussten eine LVEF \leq 45% und bereits vor der Krankenhausaufnahme DG erhalten haben. Diese Kriterien erfüllten 3.499 Patienten. Bei 741 Patienten wurde das DG während des stationären Aufenthalts abgesetzt; die Gründe hierfür sind nicht bekannt.

Bei 698 dieser Patienten war die Nachbeobachtungszeit ausreichend. Diesen „Fällen“ wurden nach einem festgelegten Propensity-Match-Verfahren 698 Kontrollpatienten zugeordnet, die weiter DG erhielten. Die durchschnittliche LVEF betrug 28%, und knapp die Hälfte hatte Vorhofflimmern. Die

Entlassungsmedikation bestand bei 63% aus einem ACE-Hemmer, bei 65% aus einem Betablocker und bei 15% aus einem MRA. „Fälle“ und Kontrollen unterschieden sich nur unwesentlich voneinander.

Nach vier Jahren war das Absetzen von DG mit einem signifikant höheren Risiko für Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz assoziiert (HR: 1,21; CI: 1,05-1,39; p = 0,007). Ein Einfluss auf das Überleben war auch hier nicht nachweisbar. Bemerkenswert, weil es zur pathophysiologischen Erklärung passt (s.u.), ist die Beobachtung, dass das Sterberisiko durch das Absetzen von DG bei Patienten ohne Betablockerbehandlung deutlich höher ist als bei Patienten mit einem Betablocker (HR: 1,38 vs. 1,11). HFrEF-Patienten mit Vorhofflimmern – die zweite wichtige Indikation für DG – hatten gegenüber Patienten mit Sinusrhythmus keinen Vorteil von DG, eher sogar einen kleinen Nachteil (HR: 1,24 vs. 1,12).

Barry Uretsky, der Erstautor der PROVED-Studie, und Srikanth Vallurupalli von der Universität Arkansas kommentieren diese Ergebnisse unter der Überschrift „Is the Digitalis Leaf Still Withering?“ (13). Sie konstatieren, dass positiv inotrope Therapien die Prognose bei HFrEF nicht verbessern, allenfalls die Symptome. Die meisten getesteten positiv inotrop wirkenden Medikamente erhöhten sogar die Letalität. DG wirken jedoch positiv inotrop *und* als neurohumorale Modulatoren. Sie senken den Sympathikotonus über mehrere Mechanismen, u.a. durch eine Normalisierung der beeinträchtigten Baroreflexe. DG senken nachweislich die Noradrenalin-Spiegel im Plasma (14), das Absetzen erhöht entsprechend die Aktivität des Sympathikus, und es kommt zu einem Anstieg der mittleren Herzfrequenz im Sinne eines Rebounds (10). Dies erhöhe, so die Kommentatoren, die Wahrscheinlichkeit für eine klinische Verschlechterung, insbesondere wenn die Patienten unzureichend betablockiert sind. Sie schlagen daher vor, DG bevorzugt bei solchen HFrEF-Patienten einzusetzen, die nicht mit einem Betablocker behandelt werden können.

Die immer wieder angeführte Erhöhung der Letalität bei Behandlung mit DG stammt aus Analysen von Beobachtungsstudien und dürfte in erster Linie auf einem Prescribing Bias und akzidentellen Überdosierungen beruhen. Bevor der Stab über alle DG gebrochen wird, sollten die Ergebnisse aus der DIGIT-HF-Studie abgewartet werden.

Fazit: Digitalis-Glykoside sind auch 2019 eine Behandlungsoption bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion (HFrEF) und bei Patienten mit Vorhofflimmern, besonders bei solchen, die einen Betablocker nicht tolerieren. Digitalis-Glykoside lindern über positiv inotrope Effekte die Symptome bei HFrEF und verbessern über eine Verminderung des Sympathikotonus auch die Prognose der Patienten (weniger Krankenhausbehandlungen). Eine Verminderung der Letalität, wie bei Betablockern oder Hemmstoffen des RAAS, ist jedoch nicht nachweisbar. Das Absetzen von Digitalis bei der Indikation HFrEF kann zu einer klinischen Verschlechterung führen und sollte wohl überlegt werden. Die Angst vor einer Erhöhung der Letalität bei Behandlung mit Digitalis stammt aus Beobachtungsstudien und dürfte in erster Linie auf einem Prescribing Bias und akzidentellen Überdosierungen beruhen.

Literatur

1. AMB 1997, **31**, 29. [Link zur Quelle](#)
2. <https://www.kardiologie.org/digitalis-therapie-mit-erhoehtem-sterberisiko-assoziert/256790>
[Link zur Quelle](#)
3. Ponikowski, P., et al.: Eur. Heart J. 2016, **37**, 2129 [Link zur Quelle](#). Erratum: Eur. Heart J. 2018, **39**, 860.
4. <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-3auf-konsultation.pdf> [Link zur Quelle](#)
5. Digitalis Investigation Group (DIG trial): N. Engl. J. Med. 1997, **336**, 525. [Link zur Quelle](#)
6. Kirchhof, P., et al.: Eur. Heart J. 2016, **37**, 2893. [Link zur Quelle](#)
7. Gheorghiade, M., et al. (DIG trial): Eur. J. Heart Fail. 2013, **15**, 551. [Link zur Quelle](#)
8. Bavendiek, U., et al. (DIGIT-HF = **DIG**itoxin to **Im**prove ou**T**comes in patients with advanced chronic **H**eart **F**ailure): Eur. J. Heart Fail. 2019, **21**, 676. [Link zur Quelle](#)
9. Packer, M., et al. (RADIANCE = **R**andomised **A**ssessment of **D**igoxin on **I**nhibitors of the **A**CE): N. Engl. J. Med. 1993, **329**, 1. [Link zur Quelle](#)
10. Uretsky, B.F., et al. (PROVED = **P**rospective **R**andomized study **O**f **V**entricular failure and **E**fficacy of **D**igoxin): J. Am. Coll. Cardiol. 1993, **22**, 955. [Link zur Quelle](#)
11. Aguirre Dávila, L., et al. (DIG trial): Eur. Heart J. 2019, **40**, 3336. [Link zur Quelle](#)
12. Malik, A., et al. (OPTIMIZE-HF = **O**rganized **P**rogram **T**o **I**nitiate lifesaving treat**M**ent **I**n hospitali**Z**ed patients with Heart Failure): J. Am. Coll. Cardiol. 2019, **74**, 617. [Link zur Quelle](#)
13. Uretsky, B.F., und Vallurupalli, S.: J. Am. Coll. Cardiol. 2019, **74**, 628. [Link zur Quelle](#)
14. Krum, H., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 1995, **25**, 289. [Link zur Quelle](#)

Tabelle 1

Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der DIG-Studie mit Unterscheidung, ob Patienten mit Digoxin vorbehandelt waren oder nicht (nach 11)

| Gruppe | Digoxin-Behandlung | Plazebo-Behandlung | Hazard Ratio (95%CI) |
|--|--------------------|--------------------|----------------------|
| Letalität | | | |
| DG + | 39,8% | 40,2% | 0,98 (0,87-1,09) |
| DG - | 30,8% | 30,9% | 1,00 (0,90-1,13) |
| Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz | | | |
| DG + | 33,5% | 41,1% | 0,74 (0,66-0,83)* |
| DG - | 21,5% | 29,5% | 0,69 (0,61-0,79)* |

DG +: mit Digitalisglykosiden vorbehandelt; DG -: nicht mit Digitalisglykosiden vorbehandelt; * = p < 0,001