

# DIGIT-HF

Marek Šramko  
Klinika kardiologie IKEM

23. konference ČAAK 2025



ODDĚLENÍ  
AKUTNÍ  
KARDIOLOGIE

# Kardiovaskulární efekt srdečních glykosidů

- **Negativní chronotropie** (↑tonus parasymptatiku)
- **Negativní dromotropie** (↑tonus parasymptatiku + přímé působení na AV uzel)
- **Pozitivní inotropie** (inhibiace **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázy** → ↑ intracelulární Na<sup>+</sup> → ↓ aktivita kanálu Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> → ↑intracelulární Ca<sup>2+</sup>)

# Digoxin vs. digitoxin

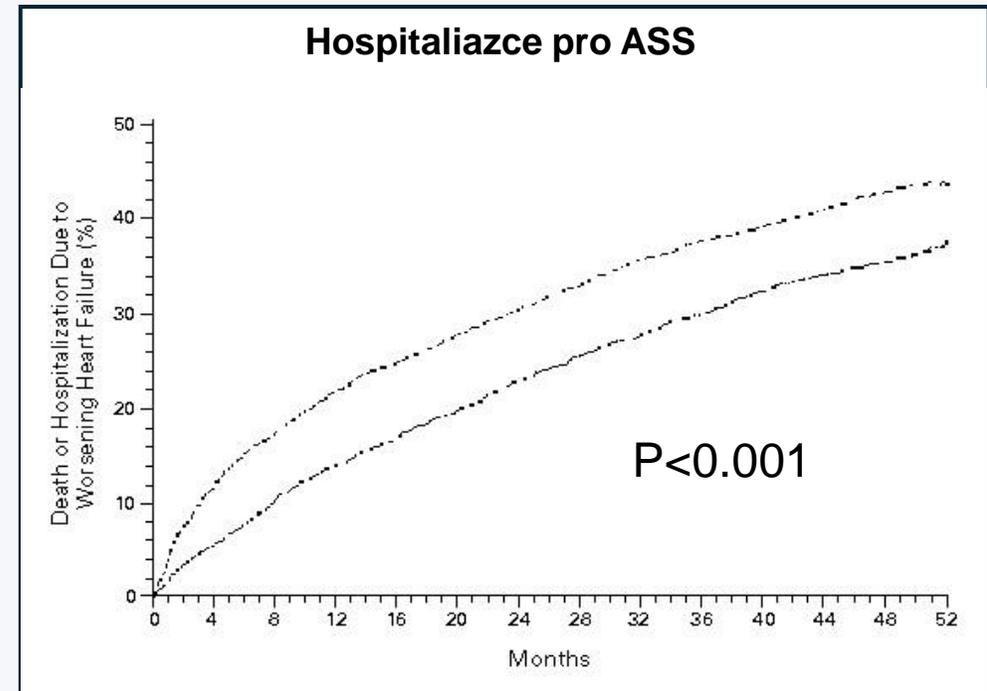
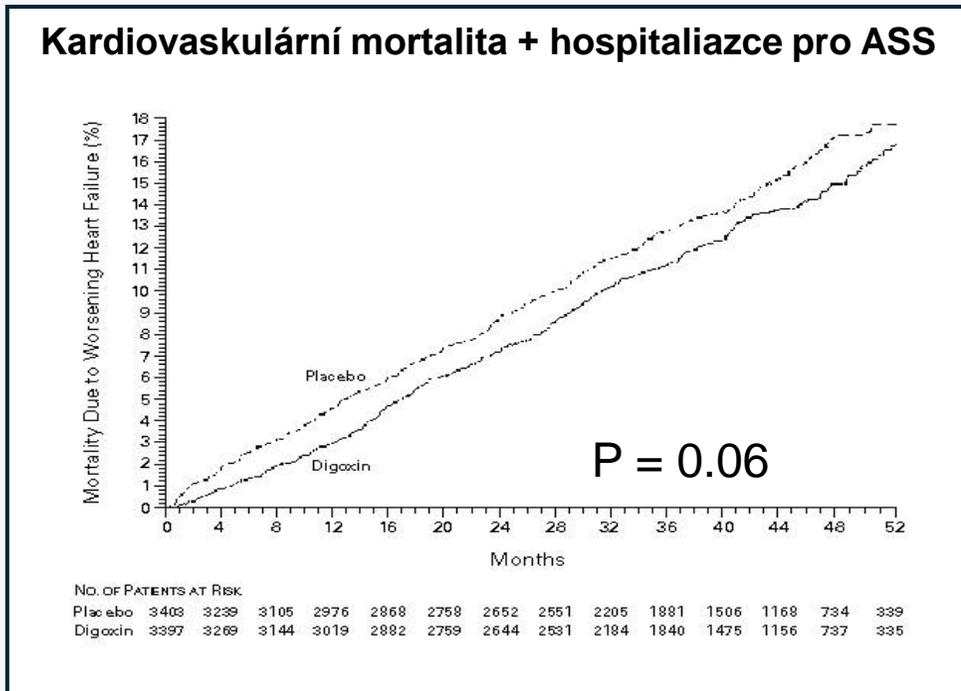
	Digoxin	Digitoxin
Rostlinný zdroj	Digitalis lanta (Náprstník vlnaý) 	Digitalis purpurea (Náprstník červený) 
Eliminace	<b>renální exkrece</b> v nezměněné formě (proporčně ke GFR)	<b>hepatální</b> - bezpečný u CHRI
Eliminační poločas	1.5 dne	5 - 7 dnů
Dosažení účinné hladiny	7 dnů	4 – 6 týdnů
Interakce	-	CYP3A4
Studie	<b>DIG (NEJM 1997)</b>	<b>DIGIT-HF (NEJM 2025)</b>

# Dostupnost digitoxinu v Evropě



# DIG trial (NEJM 1997)

- EFLK <45%, ACEI + diuretika, follow-up ~37 měsíců
- N = 3397 **digoxin 0.25mg** vs. 3403 placebo



# DIGIT-HF (NEJM 2025)

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 25, 2025

VOL. 393 NO. 12

### Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

U. Bavendiek,<sup>1</sup> A. Großhennig,<sup>2</sup> J. Schwab,<sup>3,4</sup> D. Berliner,<sup>1</sup> A. Rieth,<sup>5</sup> L.S. Maier,<sup>6</sup> T. Gaspar,<sup>7,8</sup> N.H. Thomas,<sup>2</sup> X. Liu,<sup>2</sup>  
S. Schallhorn,<sup>1</sup> E. Angelini,<sup>1</sup> S. Soltani,<sup>1</sup> F. Rathje,<sup>1</sup> M.-A. Sandu,<sup>1</sup> W. Geller,<sup>1</sup> R. Hambrecht,<sup>9</sup> M. Zdravkovic,<sup>10</sup>  
S. Philipp,<sup>11</sup> D. Kosevic,<sup>12</sup> G. Nickenig,<sup>13</sup> D. Scheiber,<sup>14</sup> S. Winkler,<sup>15</sup> P.M. Becher,<sup>16-18</sup> P. Lurz,<sup>19</sup> M. Hülsmann,<sup>20</sup>  
S. Wiesner,<sup>2</sup> C. Schröder,<sup>21</sup> B. Neuhaus,<sup>22</sup> A. Seltmann,<sup>22</sup> H. von der Leyen,<sup>23,24</sup> C. Veltmann,<sup>1,25</sup> S. Störk,<sup>26,27</sup>  
M. Böhm,<sup>28</sup> A. Koch,<sup>2</sup> and J. Bauersachs,<sup>1</sup> for the DIGIT-HF Study Group\*

# Design

- **Sponzor:** vládní grant SRN
- **Realizace:** 65 center (Německo, Rakousko, Srbsko)
- **Zařazovací kritéria:**
  - CHSS s EFLK <40% + NYHA III-IV, nebo
  - CHSS s EFLK <30% + NYHA II
  - GDMT, CRT/ICD dle akutálních guidelines
- **Intervence:** digitoxin p.o. 1x/den vs. placebo
  - dávka 0.07 mg/den titrovaná na 0.05 or 0.1 mg po 6 týdnech na hladinu 8–18 ng/mL
- **Primární endpoint:** celkové mortalita nebo hospitalizace pro zhoršení CHSS (cokoliv dříve)

# Populace - klinické charakteristiky

- **N = 613** digitoxin vs. 599 placebo
- **Průměrná délka sledování: 37 měsíců**

**Table 1.** Characteristics of the Patients at Baseline.\*

Characteristic	Digitoxin (N=613)	Placebo (N=599)
Age — yr	66.0±11.1	65.8±11.4
Female sex — no. (%)	122 (19.9)	125 (20.9)
Region — no. (%)		
Germany	545 (88.9)	533 (89.0)
Austria	19 (3.1)	14 (2.3)
Serbia	49 (8.0)	52 (8.7)
NYHA functional class — no. (%)†		
II	181 (29.5)	178 (29.7)
III	408 (66.6)	399 (66.6)
IV	24 (3.9)	22 (3.7)
Left ventricular ejection fraction — %	28.4±6.9	28.9±6.7
Left ventricular ejection fraction <30% — no. (%)	315 (51.4)	278 (46.4)
Main cause of heart failure — no./total no. (%)		
Ischemic	323/608 (53.1)	310/592 (52.4)
Nonischemic or unknown	285/608 (46.9)	282/592 (47.6)
Body-mass index‡	29.3±5.7	28.9±5.6
Heart rate — beats/min	73.7±11.9	74.1±12.3
Systolic blood pressure — mm Hg	120.5±18.6	121.4±18.8
Atrial fibrillation — no. (%)	169 (27.6)	161 (26.9)

# Populace - chronická terapie

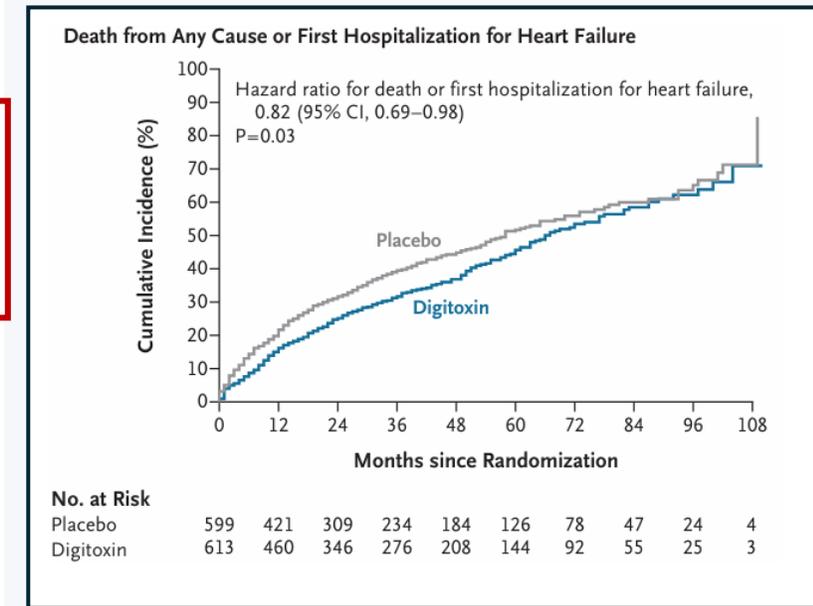
- **N = 613** digitoxin vs.  
599 placebo
- **Průměrná délka sledování: 37 měsíců**

eGFR		
Mean — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	65.0±23.0	65.2±23.7
≤60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> — no./total no. (%)	263/612 (43.0)	257/599 (42.9)
Device therapy — no./total no. (%)		
Implantable cardioverter–defibrillator therapy	415/613 (67.7)	364/598 (60.9)
Cardiac-resynchronization therapy	162/613 (26.4)	144/597 (24.1)
Heart failure medication — no. (%)		
Beta-blocker	593 (96.7)	567 (94.7)
Angiotensin-converting–enzyme inhibitor	222 (36.2)	213 (35.6)
Angiotensin-receptor blocker	113 (18.4)	115 (19.2)
Angiotensin receptor–neprilysin inhibitor	248 (40.5)	231 (38.6)
Mineralocorticoid receptor antagonist	466 (76.0)	458 (76.5)
Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor§	121 (19.7)	113 (18.9)
Cardiac glycoside	3 (0.5)	6 (1.0)

# Výsledky - endopointy

**Table 2. Primary and Secondary Outcomes.**

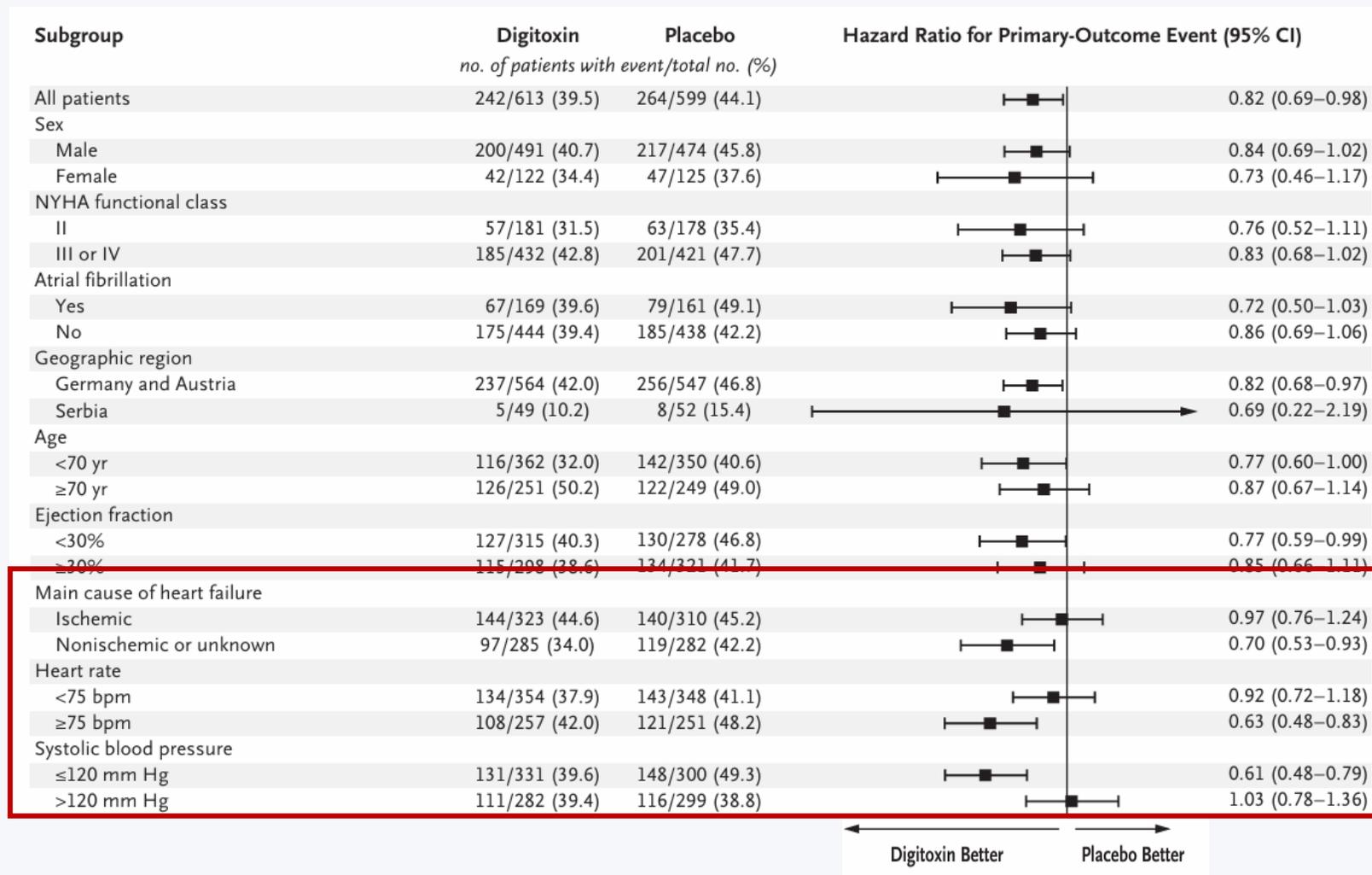
Outcome	Digitoxin (N = 613)		Placebo (N = 599)		Hazard or Rate Ratio (95% CI)*
	no. (%)†	events/100 patient-yr	no. (%)†	events/100 patient-yr	
<b>Primary outcome and components</b>					
Death from any cause or first hospitalization for heart failure	242 (39.5)	12.8	264 (44.1)	15.7	0.82 (0.69 to 0.98)‡
Death from any cause	167 (27.2)	7.8	177 (29.5)	8.9	0.86 (0.69 to 1.07)§
First hospitalization for heart failure¶	172 (28.1)	9.1	182 (30.4)	10.8	0.85 (0.69 to 1.05)
<b>Key secondary outcome</b>					
Death from any cause and hospitalization for heart failure	537	25.1	531	26.6	0.85 (0.67 to 1.09)
<b>Other secondary outcomes</b>					
Death from cardiovascular causes	125 (20.4)	5.8	132 (22.0)	6.6	0.87 (0.67 to 1.11)
Death from heart failure	46 (7.5)	2.2	47 (7.8)	2.4	0.86 (0.57 to 1.31)
Sudden death from cardiac causes	12 (2.0)	0.6	12 (2.0)	0.6	0.89 (0.40 to 2.00)
Death from noncardiovascular causes	42 (6.9)	2.0	45 (7.5)	2.3	0.84 (0.55 to 1.29)
Hospitalization for cardiovascular causes¶	359 (58.6)	28.8	353 (58.9)	32.8	0.89 (0.77 to 1.04)
Hospitalization for noncardiovascular causes¶	263 (42.9)	18.1	255 (42.6)	18.6	0.97 (0.81 to 1.15)
Any hospitalization¶	429 (70.0)	43.9	427 (71.3)	50.4	0.90 (0.78 to 1.03)
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for worsening heart failure	220 (35.9)	11.7	232 (38.7)	13.8	0.85 (0.71 to 1.03)



# Výsledky - podskupinové analýzy

## Vyšší benefit:

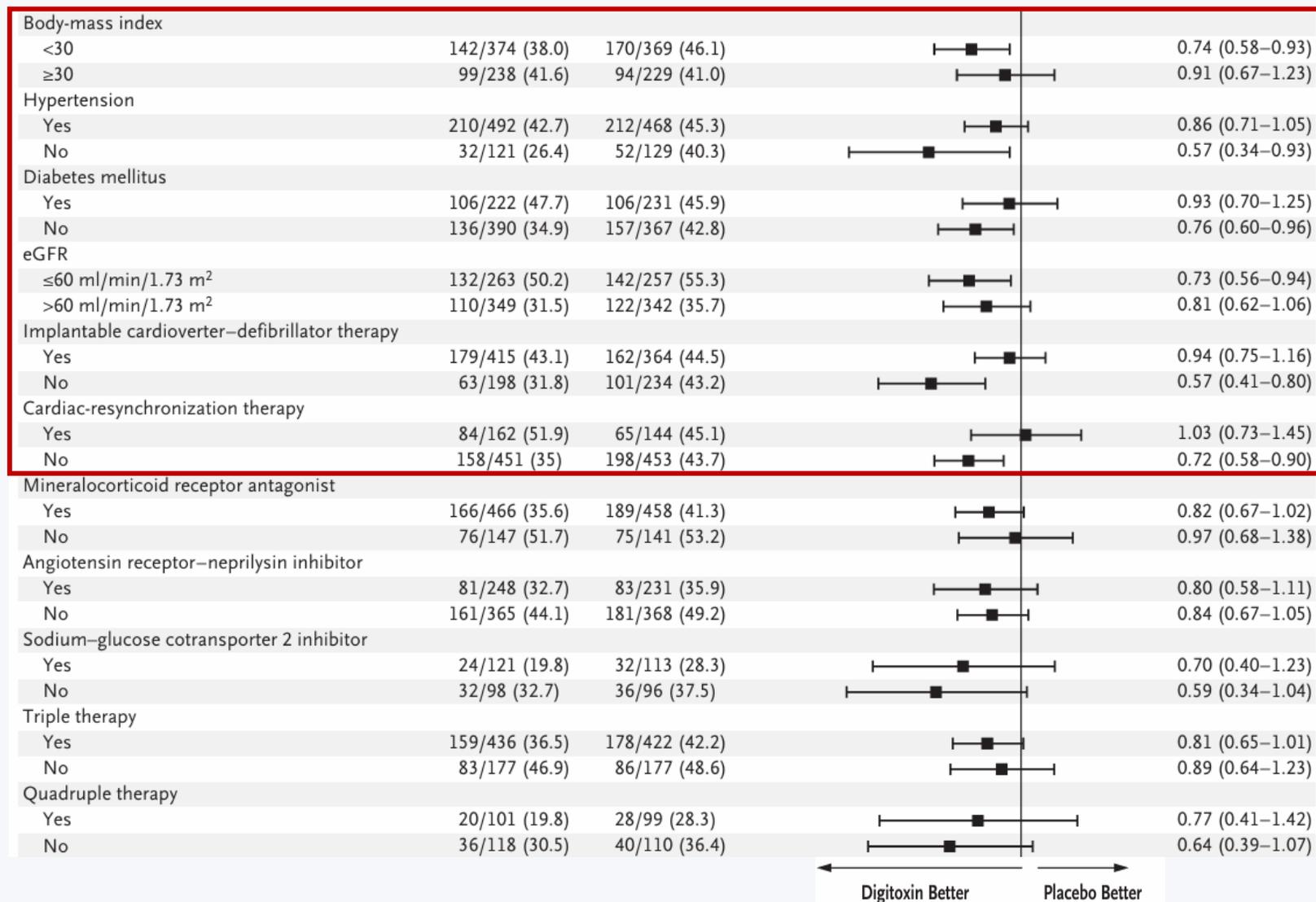
- Neischemická KMP
- SF > 75/min
- STK <120 mmHg



# Výsledky - podskupinové analýzy

## Vyšší benefit:

- BMI <30 kg/m<sup>2</sup>
- GFR <60 ml/min/m<sup>2</sup>
- Nediabetici
- Bez ICD/CRT



# Výsledky - nežádoucí události

- **Závažné nežádoucí události:** 4.7% digitoxin vs. 2.8% placebo  
(OR: 1.89, CI: -0.25 to 4.04)
- **Vysazení léku kvůli NÚL:** 9% digitoxin vs. 10% placebo

# Limitace studie

- Pomalejší než plánovaný nábor od r. 2019 (40% ARNI, 19% SGLTi)
- Malá četnost eventů - nízká ARR kompozitního endpointu (-3-4% / 3 roky)

# Závěr

Digitoxin se znovuobjevil jako nadějná adjuvanční farmakoterapie k současné terapii HFrEF.

# Perspektivy do budoucna

- Lze očekávat renesanci v použití srdečních glykosidů u CHSS (vyšší třída doporučení v GL?)
- Probíhající studie DECISION (digoxin)
- Rozšíření digitoxinu na český trh

## Digoxin

Digoxin may be considered in patients with symptomatic HFrEF in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARNI), a beta-blocker and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF hospitalizations).<sup>144</sup>

IIb

B

2021 ESC Guidelines pro léčbu srdečního selhání