

# STUDIE TRED-HF

*Aneb lze vysadit léčbu CHSS po normalizaci funkce LK ?*

Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial

*Brian P Halliday, Rebecca Wassall, Amrit S Lota, Zohya Khaliq, John Gregson, Simon Newsome, Robert Jackson, Tsveta Rahneva, Rick Wage, Gillian Smith, Lucia Venneri, Upasana Tayal, Dominique Auger, William Midwinter, Nicola Whiffin, Ronak Rajani, Jason N Dungu, Antonis Pantazis, Stuart A Cook, James S Ware, A John Baksi, Dudley J Pennell, Stuart D Rosen, Martin R Cowie, John GF Cleland, Sanjay K Prasad*

*Lancet 2019; 393: 61-73*

Published Online

November 11, 2018

**Jan Krejčí**

1. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny  
Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity v Brně

## Background

- u řady nemocných s DKMP dochází po zavedení léčby CHSS k úpravě funkce levé komory srdeční
- není jasné, zda v takových případech lze léčbu CHSS vysadit, popř. kdy ji vysadit
- není žádná evidence pro pokračování léčby CHSS u asymptomatických nemocných s normalizovanou systolickou funkcí LK

## Cíl studie TRED-HF

**Zhodnotit, zda u nemocných s původní dg. DKMP s aktuální normalizací klinického stavu, systolické funkce LK a biochemických ukazatelů, má vysazení medikace CHSS vliv na další vývoj onemocnění.**

**Primární endpoint: relaps DCM** definovaný

- poklesem EF LK o více než 10% a pod 50%
- a/nebo zvětšením LVEDV o více než 10% a nad hranici normy,
- a/nebo 2-násobným nárůstem NT-pro-BNP - současně na více než 400 ng/L
- a/nebo klinickými známkami srdečního selhání (spojeno se znovu zahájením léčby)

## Inclusion criteria

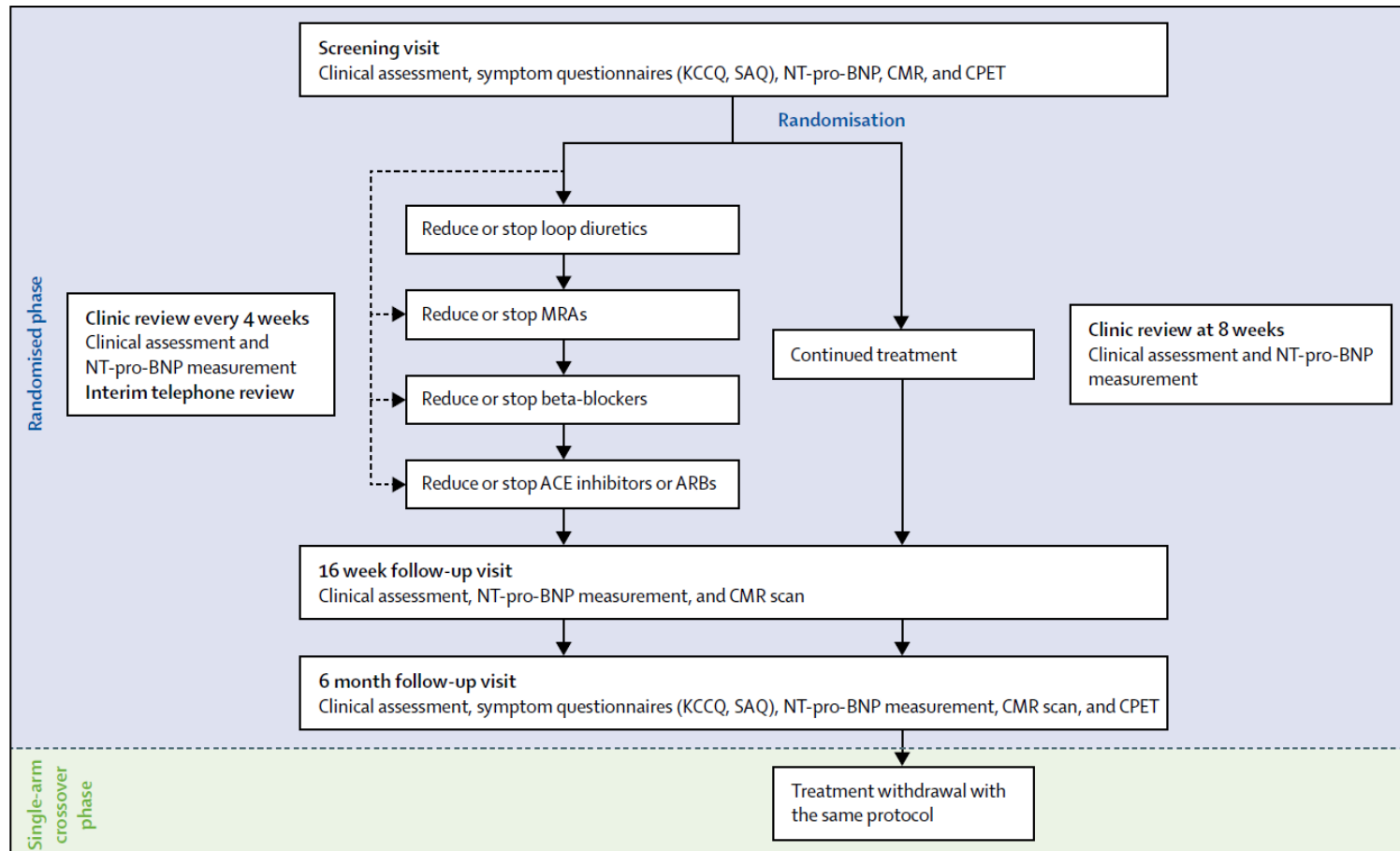
- **Původní dg. DKMP s EFLK < 40%**
- **Aktuální absence symptomů CHSS**
- **Léčba ACEI/ARB, BB, MRA, kličkovými diuretiky**
- **Současná EFLK > 50% a normální LVEDVi při CMR (resp. 3D ECHOkg)**
- **NTproBNP < 250 mg/L**

## Exclusion criteria

- **Nekontrolovaná hypertenze (TK > 160/100mmHg)**
- **Významná chlopenní vada**
- **GFR nižší než 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>**
- **supraventrikulární či komorvé arytmie vyžadující léčbu BB**
- **Těhotenství**
- **Věk pod 16 let**

# Design studie

- zařazeno 51 pts
- 25 randomizovaně ukončilo léčbu a 26 pokračovalo dál
- po 6 měsících 25 z 26 ukončilo léčbu



# Baseline characteristics

Treatment  
withdrawal group  
(n=25)

Continued  
treatment group  
(n=26)

## Demographics

|                   |               |               |
|-------------------|---------------|---------------|
| Median age, years | 54 (46 to 64) | 56 (45 to 64) |
| Men               | 16 (64%)      | 18 (69%)      |

## Previous cardiovascular history

|  |                |                |
|--|----------------|----------------|
| Time since initial DCM diagnosis, months | 63 (36 to 112) | 41 (20 to 91)  |
| LVEF at initial diagnosis                | 28% (20 to 33) | 25% (19 to 33) |
| Absolute improvement in LVEF             | 29% (23 to 36) | 30% (25 to 38) |
| Time since LVEF >50%, months             | 28 (8 to 45)   | 20 (6 to 44)   |

## Medications at enrolment

|                                       |           |           |
|---------------------------------------|-----------|-----------|
| ACE inhibitor or ARB                  | 25 (100%) | 26 (100%) |
| Beta-blocker                          | 21 (84%)  | 24 (92%)  |
| Mineralocorticoid receptor antagonist | 12 (48%)  | 12 (46%)  |
| Loop diuretic                         | 3 (12%)   | 3 (12%)   |

Treatment  
withdrawal group  
(n=25)

Continued  
treatment group  
(n=26)

|                                 |                  |                  |
|---------------------------------|------------------|------------------|
| Heart rate, bpm                 | 62 (58 to 74)    | 70 (60 to 75)    |
| Systolic blood pressure, mm Hg  | 123 (117 to 133) | 127 (117 to 134) |
| Diastolic blood pressure, mm Hg | 72 (68 to 80)    | 76 (70 to 80)    |
| Left bundle branch block        | 3 (12%)          | 4 (15%)          |
| QRS duration, ms                | 98 (85 to 108)   | 94 (88 to 111)   |
| NT-pro-BNP, ng/L                | 72 (44 to 147)   | 75 (37 to 133)   |

## CMR variables at enrolment

|                           |                |                |
|---------------------------|----------------|----------------|
| LVEDVi, mL/m <sup>2</sup> | 86 (66 to 91)  | 80 (70 to 91)  |
| LVEF                      | 62% (55 to 66) | 60% (55 to 61) |

## CPET at enrolment

|                                       |                 |                 |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Peak VO <sub>2</sub> , mL/kg per min‡ | 29 (22 to 32)   | 26 (22 to 33)   |
| Predicted peak VO <sub>2</sub> , %‡   | 95% (85 to 102) | 90% (82 to 106) |

## Výsledky

- během prvních 6 měsíců 11 z 25 pts randomizovaných k ukončení léčby dosáhlo endpointu, zatímco ten se neobjevil u žádného z pokračujících v léčbě (Kaplan-Meier event rate 45.7%;  $p=0,0001$ )
- po 6 měsících 25 z 26 původně pokračujících ukončilo léčbu, u 9 z nich se objevil endpoint (Kaplan-Meier event rate 36.0%)
- v žádné ze skupin se neobjevilo úmrtí



# Výsledky

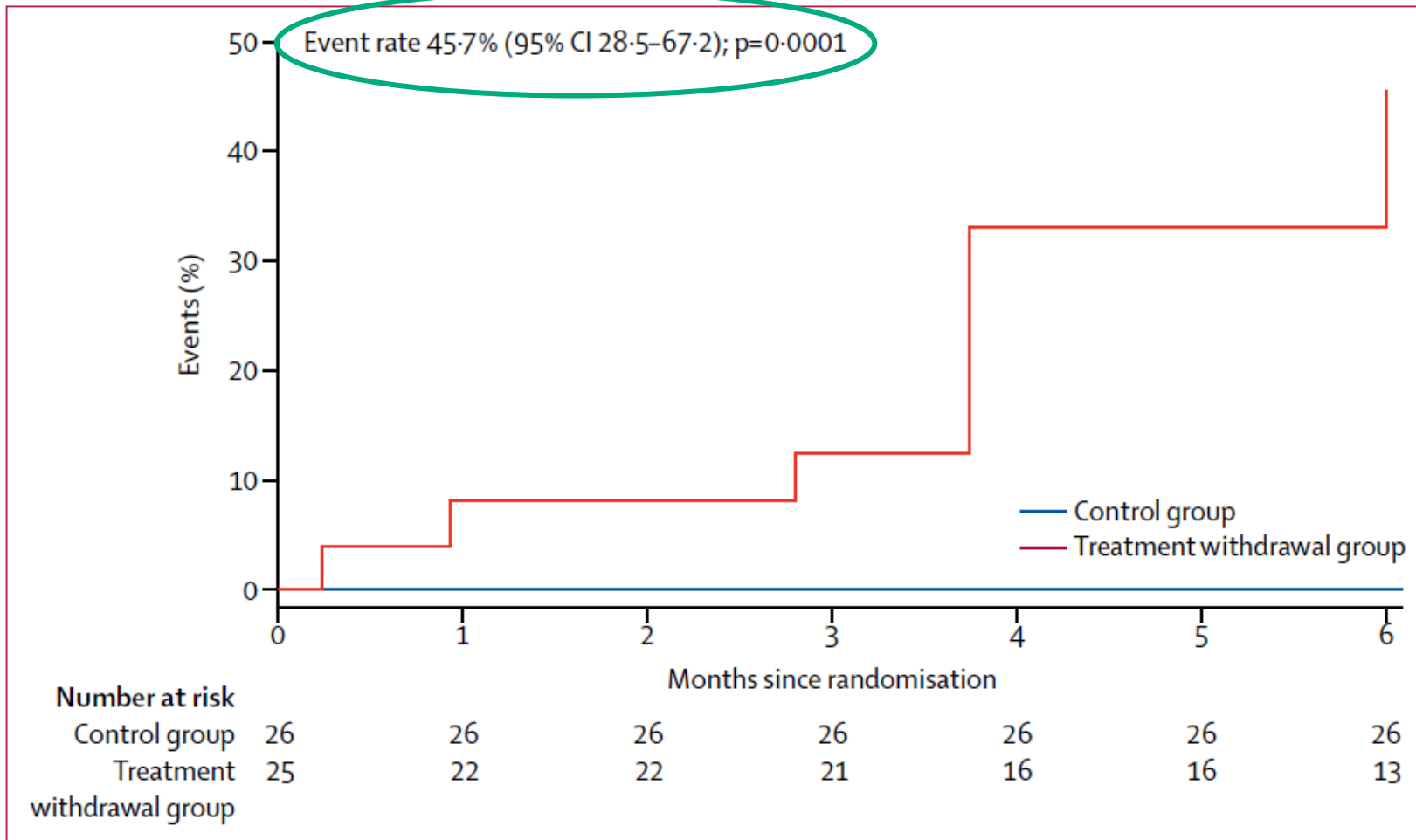
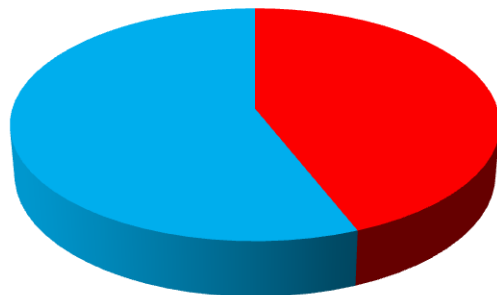


Figure 3: Kaplan-Meier curve of time to primary endpoint in randomised phase, according to treatment group

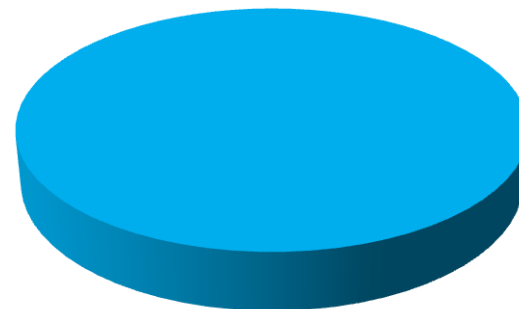
## 6-měsíční follow-up

### Vysazení léčby



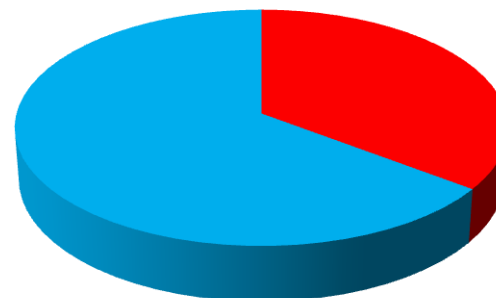
■ relaps  
■ recovery

### Pokračování v léčbě



## 12-měsíční follow-up

### Vysazení léčby



■ relaps  
■ recovery

**Celkem u 20 z 50 nemocných došlo po vysazení léčby k relapsu DKMP !**

# Výsledky

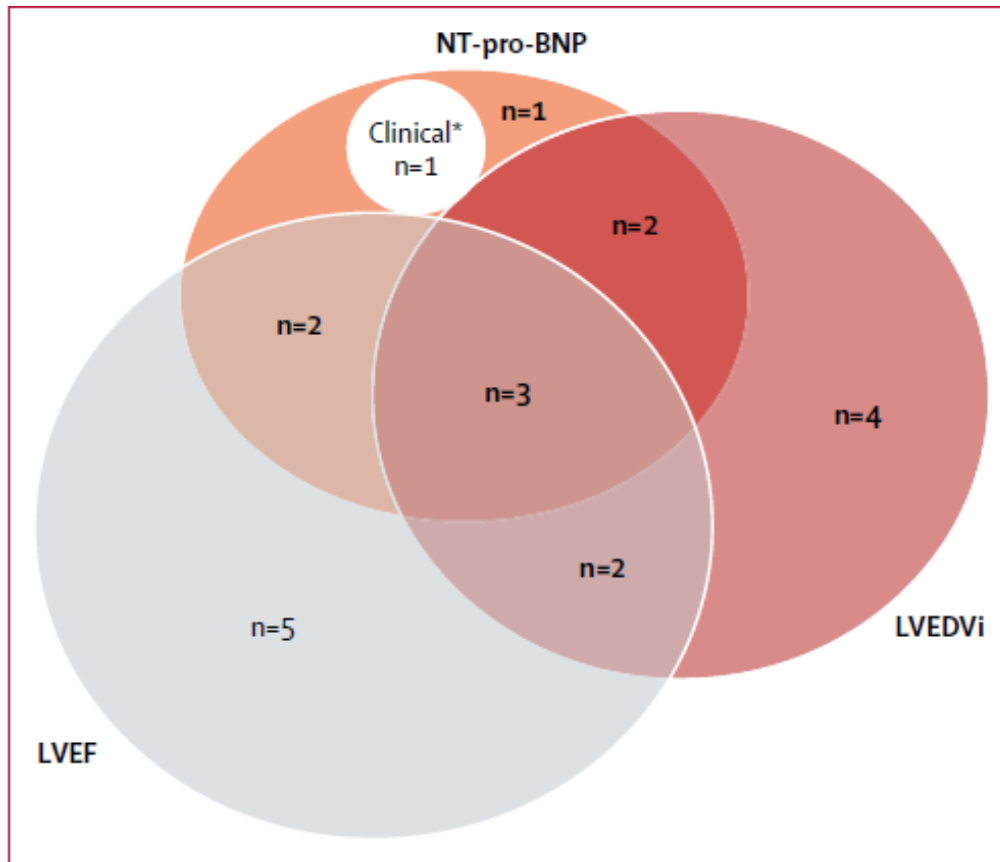


Figure 4: Venn diagram showing components contributing to primary endpoint definition

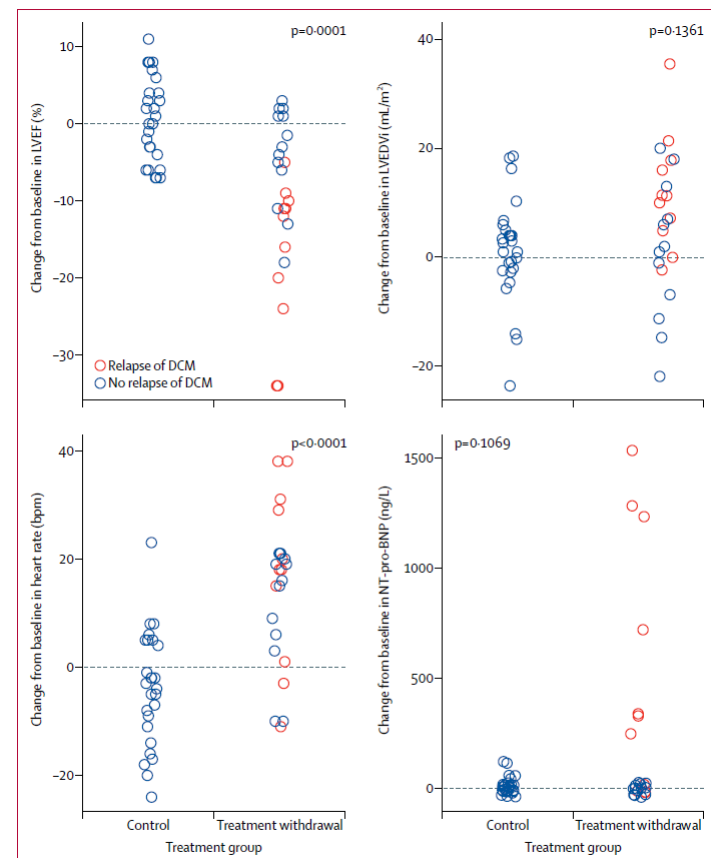


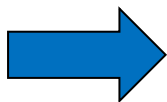
Figure 5: Change in secondary endpoint variables between baseline and follow-up in the randomised phase of the study, based on treatment group

# Závěry

**Interpretation** Many patients deemed to have recovered from dilated cardiomyopathy will relapse following treatment withdrawal. Until robust predictors of relapse are defined, treatment should continue indefinitely.

## Implications of all the available evidence

Data from this randomised trial suggest that treatment should not usually be withdrawn in patients with recovered dilated cardiomyopathy. If a patient wishes to initiate treatment withdrawal, cardiac function should be monitored carefully and, until more information is available, indefinitely. Further research might identify subgroups of patients in whom pharmacological treatment for heart failure can be safely withdrawn.



**...takže pokračujeme v léčbě i u tzv. „vyléčených“ nemocných s DKMP !**



**Děkuji za pozornost!**