

STUDIE TRANSFORM-HF (COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF TORASEMIDE VERSUS FUROSEMID IN HEART FAILURE: PRIMARY RESULTS OF TRANSFORM-HF TRIAL)

Ondřej Ludka



MUNI
MED

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

#AHA22



TORSEMIDE COMPARISON WITH FUROSEMIDE FOR MANAGEMENT OF HEART FAILURE

Robert J. Mentz, MD

On Behalf of the TRANSFORM-HF Investigators and Participants

Supported through (HL125511)



Duke Clinical Research Institute

Yale SCHOOL OF MEDICINE

JAMA | **Original Investigation**

Effect of Toremide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial

Robert J. Mentz, MD; Kevin J. Anstrom, PhD; Eric L. Eisenstein, DBA; Shelly Sapp, MS; Stephen J. Greene, MD; Shelby Morgan, BSN; Jeffrey M. Testani, MD, MTR; Amanda H. Harrington, BSW; Vandana Sachdev, MD; Fassil Ketema, MSc; Dong-Yun Kim, PhD; Patrice Desvigne-Nickens, MD; Bertram Pitt, MD; Eric J. Velazquez, MD; for the TRANSFORM-HF Investigators

Úvod

KLIČKOVÁ DIURETIKA se rutinně používají ke zvládnání kongesce u pacientů se srdečním selháním.

FUROSEMID je nejčastěji používaným kličkovým diuretikem.

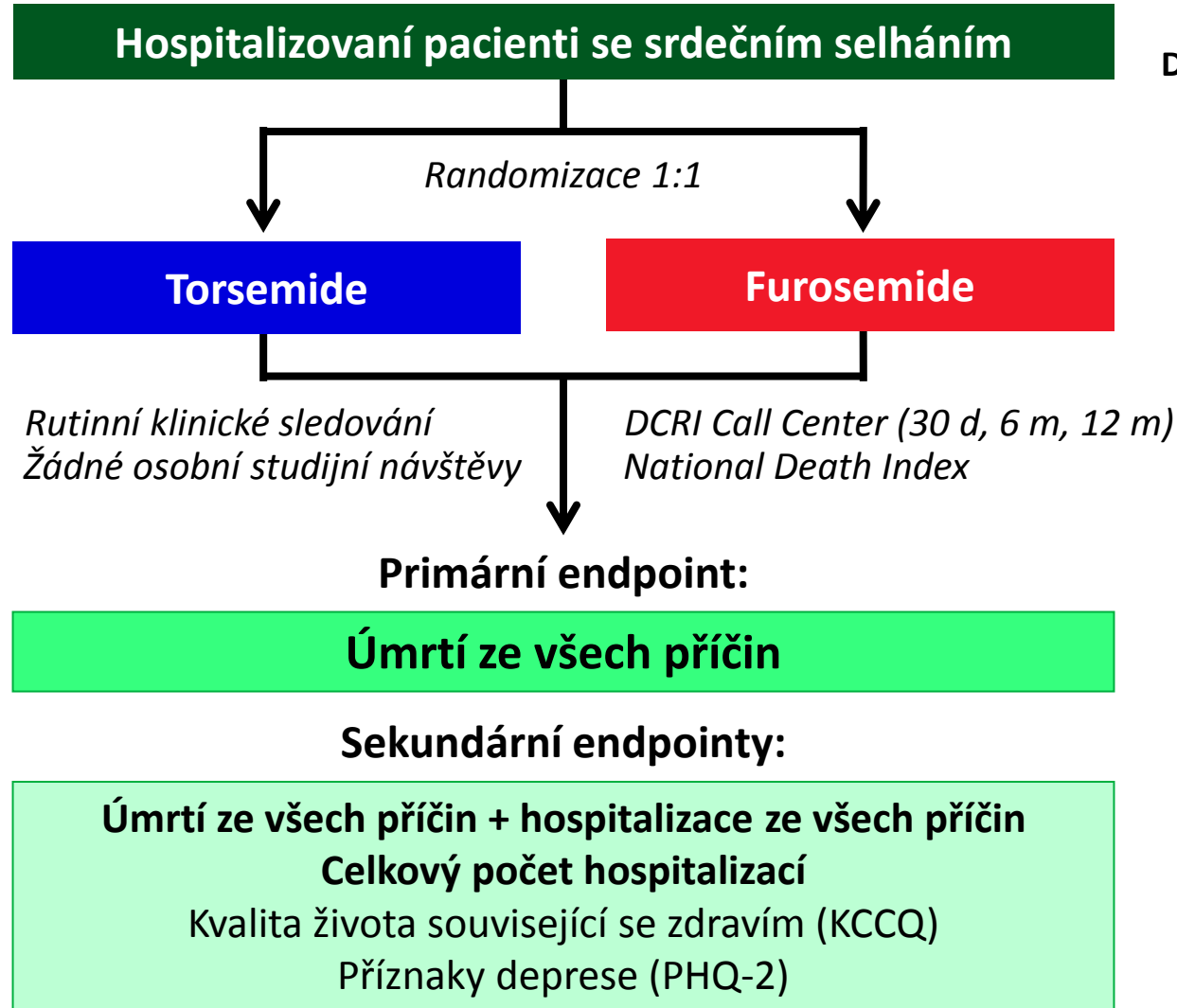
TORSEMID může nabídnout výhody oproti furosemidu.

- konzistentnější perorální biologická dostupnost a delší trvání účinku
- anti-aldosteronové účinky a anti-fibrotické účinky na myokard
- pozitivní vliv na aktivitu sympatiku a remodelaci komor
- předchozí observační studie naznačovaly potenciální přínosy

Není známo, zda torsemid zlepšuje klinické výsledky ve srovnání s furosemidem u pacientů se srdečním selháním.

Design

Primární cíl: Porovnat **léčebnou strategii** torsemidu vs. furosemidu na dlouhodobých klinických výsledcích u pacientů hospitalizovaných se srdečním selháním prostřednictvím pragmatické studie.



Bez ohledu na EF
Dlouhodobý plán kličkového diuretika
(60 center v USA)

Open-Label
Dávkování dle lékaře

Primární hypotéza: Torsemid
snižuje mortalitu o 20 %
oproti furosemidu

Event-Driven
721 Úmrtí
(85% power)

Začátek zařazování do studie

červen 2018

1000 Pacientů – Srpen 2019

2000 Pacientů – Říjen 2020

2800 Pacientů – Leden 2022

Únor 2022 DSMB Meeting

Doporučit ukončení náboru

Dostatečná velikost vzorku

KONEC ZAŘAZOVÁNÍ

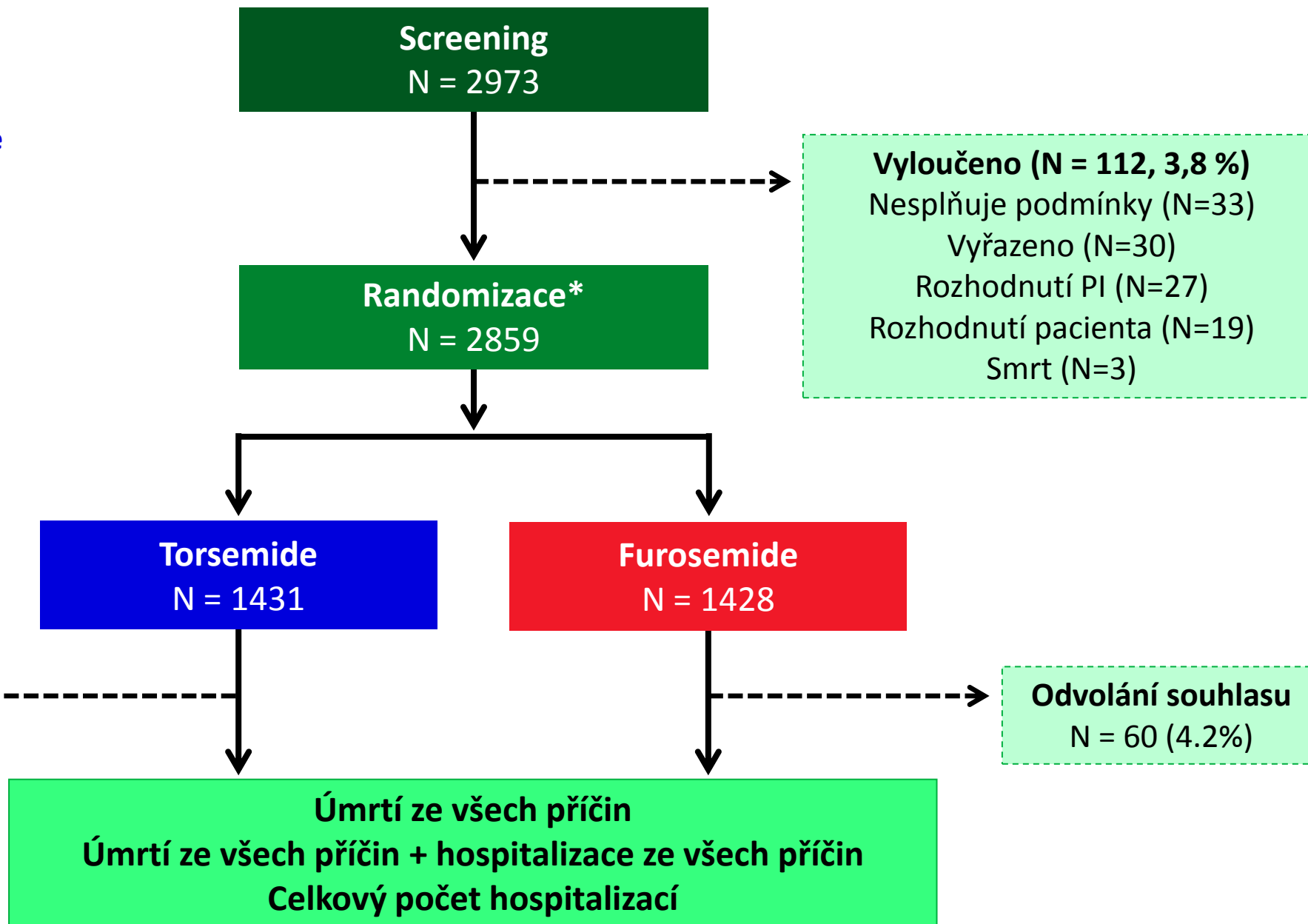
4.března 2022

KONEC FOLLOW-UP

29.července 2022

Odvolání souhlasu

N = 53 (3.8%)

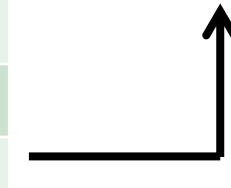


*Vyřazeni 2 pacienti randomizovaní dvakrát (použita první randomizace)

Baseline charakteristika

	Torseamide (N=1431)	Furoseamide (N=1428)
Věk (r)	64±14	65±14
Ženy	35%	39%
Bílá rasa	58%	59%
Černá rasa	33%	35%
Nově dg. SS	30%	29%
EF ≥50%	22%	23%
41-49%	6%	5%
≤40%	65%	63%
NT-proBNP (pg/mL)	3994 (1938, 8850)	3833 (1936, 7807)
Ischemická etiologie	30%	27%
TKs (mmHg)	118±19	119±21
BMI (kg/m ²)	32±10	32±9
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	59±25	60±26

Léčba HFrEF	
Beta-blocker	82%
ACE/ARB/(ARNI)	68% (25%)
MRA	44%
SGLT2i	8%


EF LK ≤ 40%
(N=1836)

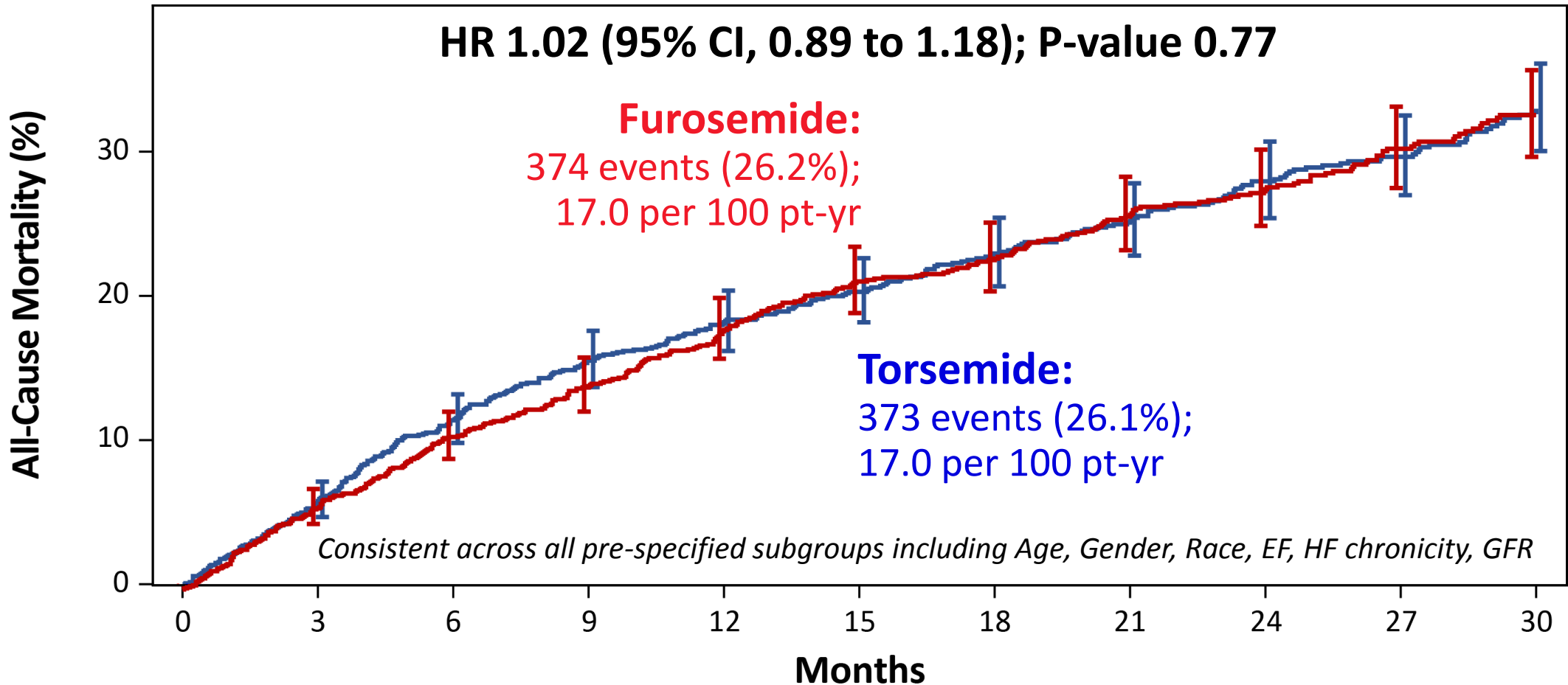
%, průměr ± SD nebo median

Klíčková diuretika a jejich dávkování

Baseline charakteristika	Torseamide (N=1431)	Furosemide (N=1428)
Klíčková diuretika před přijetím	964 (67%)	956 (67%)
Furosemide	78%	81%
Torseamide	15%	12%
Bumetanide	7%	7%
Celková denní dávka* (mg)	66 ± 65	66 ± 58
Klíčková diuretika při randomizaci	Torseamide (N=1431)	Furosemide (N=1428)
Denní dávka při propuštění* (mg)	80 ± 70	79 ± 56

*(1 mg torsemide = 2 - 4 mg furosemide)

Primární endpoint: Úmrtí ze všech příčin

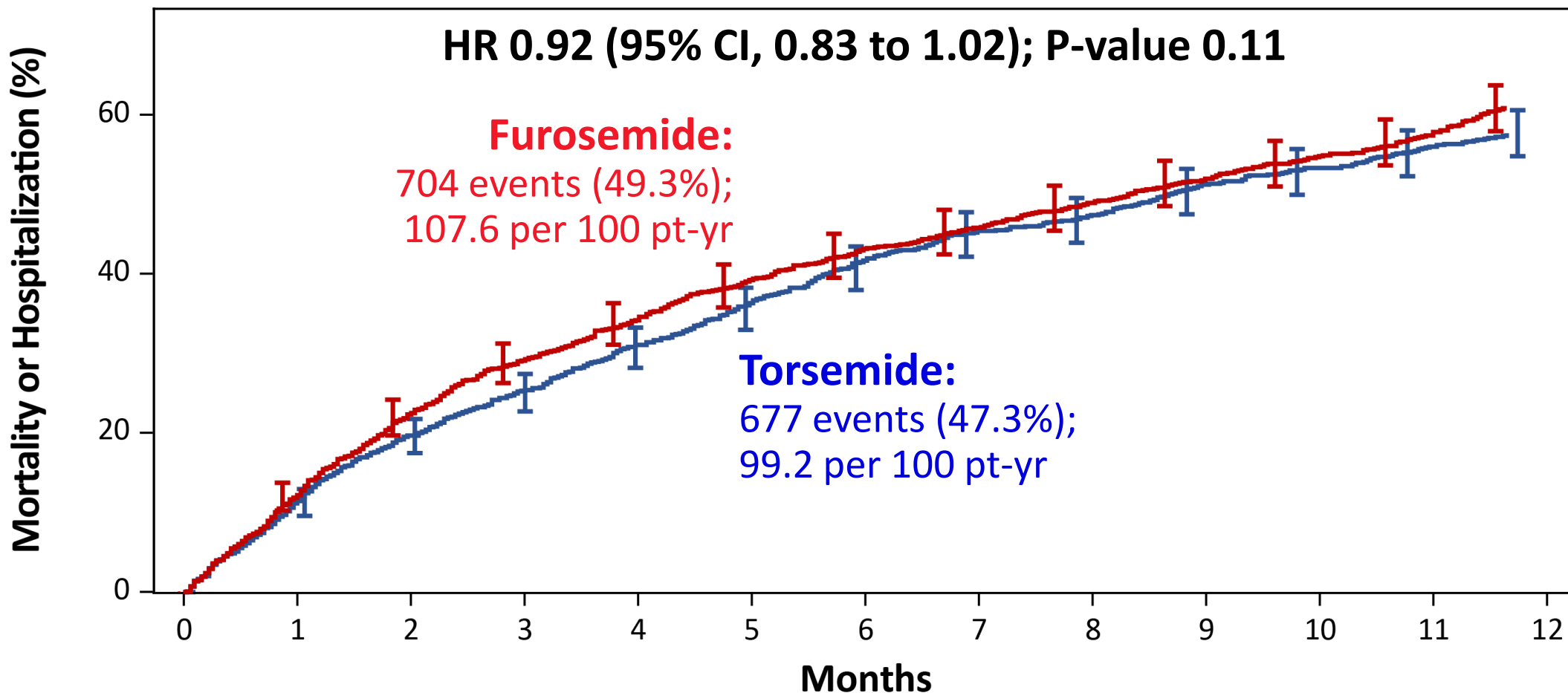


Number at risk:

Torsemide:	1431	1301	1135	1027	904	787	689	661	543	434	317
Furosemide:	1428	1295	1151	1036	897	782	707	658	542	428	317

Median follow-up: 17.4 months (IQR: 8.0 to 29.0)

Úmrtí ze všech příčin nebo hospitalizace (12 měs)

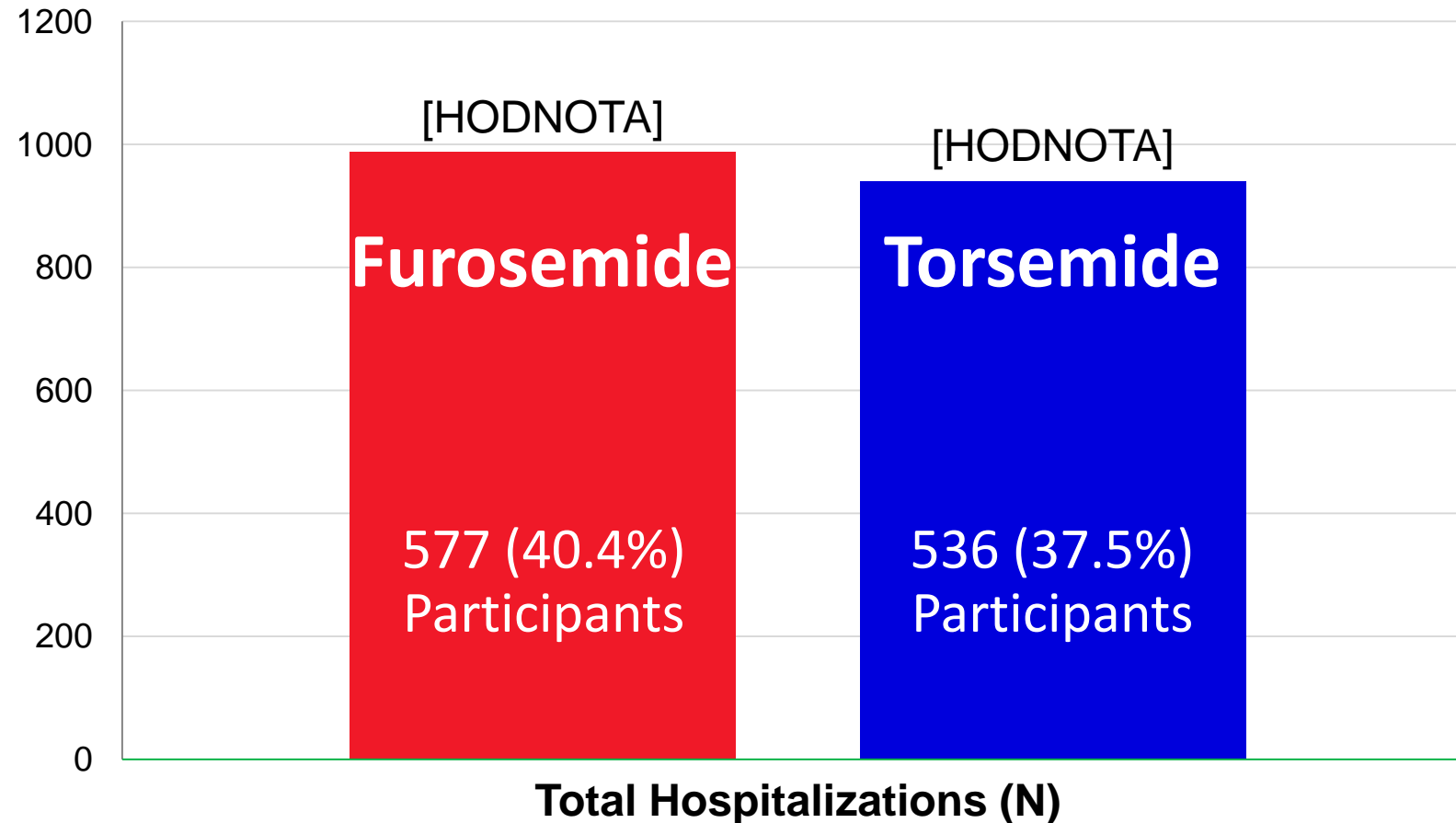


Number at risk:

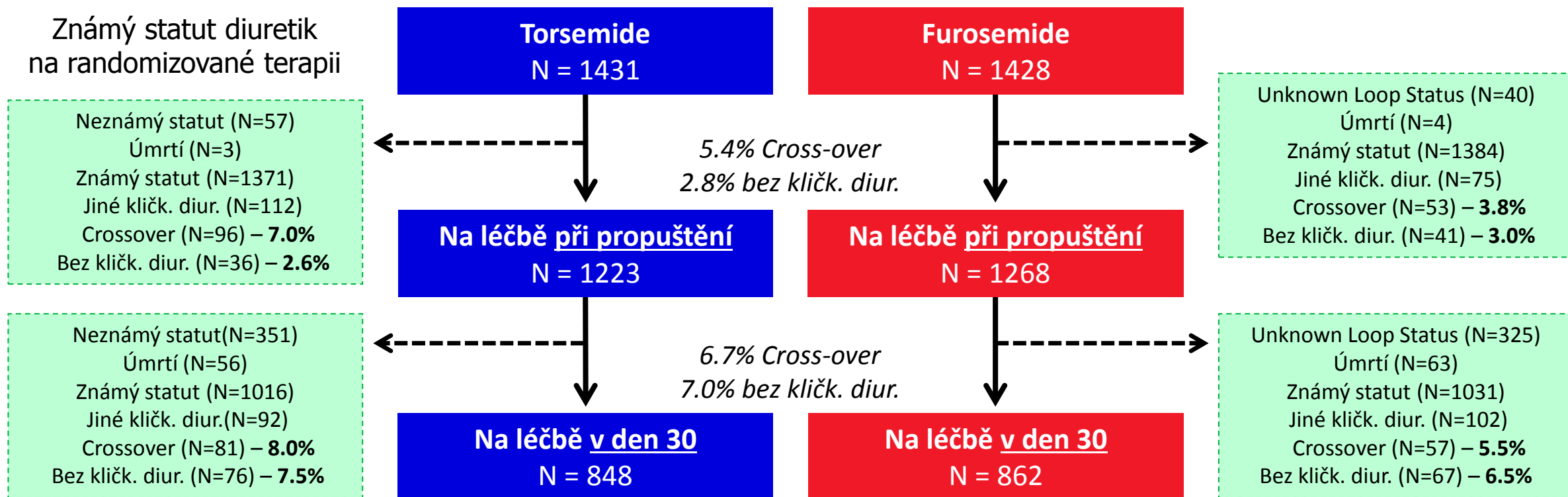
Torsemide:	1431	1145	970	885	790	717	616	545	510	466	427	396	262
Furosemide:	1428	1114	918	814	739	672	611	550	498	451	413	380	244

Hospitalizace celkem (12 měs)

RR 0.94 (95% CI, 0.84 to 1.07)



On-Treatment Analysis (Pre-Specified)



	ITT Analysis	Na léčbě při propuštění	Na léčbě v den 30
Úmrtí ze všech příčin	1.02 (0.89, 1.18) P=0.76	0.99 (0.85, 1.15) P=0.86	0.96 (0.78, 1.18) P=0.69
Úmrtí ze všech příčin + hospitalizace ze všech příčin	0.92 (0.83, 1.02) P=0.11	0.91 (0.81, 1.01) P=0.082	0.89 (0.78, 1.02) P=0.10

Omezení a budoucí příležitosti

- Cross-over a vysazení diuretik mohli vést k neutrálním výsledkům
- Dávka byla ponechána na uvážení lékaře, což mohlo ovlivnit výsledky
- Výsledky ze všech příčin mohly být příliš nepřesné pro měření rozdílů, zejména v průběhu pandemie COVID-19
- Předpokládaný účinek léčby byl velký (zejména s vývojem GDMT)
- Žádné hodnocení dalších nežádoucích účinků (např. zhoršení funkce ledvin, elektrolytové abnormality nebo události mimo hospitalizaci)
- Budoucí práce bude charakterizovat, jak non-adherence a dávka mohly ovlivnit výsledky

Pragmatické postřehy ze studie

- Široká zařazovací kritéria a zjednodušený protokol studie začleněný do rutinní péče podpořily zařazení **různých pacientů**
- Pragmatické prvky **snížily tradiční překážky** pro pacienty a účast v místě a podpořily tak vysokou míru zařazení (i během pandemie COVID-19)
- Příležitosti ke zlepšení adherence pacienta a zapojení při sledování
- V této souvislosti studie srovnávající účinnost v reálném světě poskytuje výsledky, které lze **zobecnit do běžné klinické praxe**

Závěr

Strategie s použitím torsemidu měla podobnou účinnost ve srovnání se strategií s použitím furosemidu v rámci mortality ze všech příčin a hospitalizací u pacientů hospitalizovaných se srdečním selháním.

Klinický čas by měl být věnován zaměřením na vhodné dávkování diuretik a upřednostnění zahájení/titrace doporučené lékařské terapie (GDMT).

Poznatky z pragmatického designu této studie a jejího provedení přináší informace pro budoucí studie, jejichž cílem je vyhodnotit srovnání účinku v reálném světě.

TRANSFORM-HF Investigator Teams, Sponsor, DSMB & Participants

EXECUTIVE COMMITTEE, NHLBI AND COORDINATING CENTER

Velazquez EJ (Co-PI, CCC), Mentz RJ (Co-PI, CCC), Anstrom KJ (Co-PI, DCC), Eisenstein EL (Co-PI, DCC), Pitt B (Chair), Greene SJ; NHLBI: Desvigne-Nickens P, Ketema F, Kim D and Sachdev V; CC: Morgan S, Settles S, Sapp S, Harrington A, Seow H.

DATA AND SAFETY MONITORING BOARD

Vaughan D (Chair), Chan EC, D'Agostino RB, Dube MP, Johnson M, Parrillo J, Penn MS, Rose EA

SITE INVESTIGATORS AND THEIR TEAMS

Abbate A, VCU	Eberly AL, Greenville	Hummel SL, Michigan	Rommel JJ, New Hanover
Adams KF, UNC	Fang JC, U Utah	Krim SR, Ochsner	Ruiz Duque EA, U Iowa
Adler AA, Methodist	Ferguson AD, Indiana	Lala-Trindade A, Mount Sinai	Sherwood M, Baylor
Alexy T, U Minnesota	Friedman D, Adventist	Larned JM, Holy Cross	Shetty S, AtlantiCare
Ambrosy AP, KP Nor Cal	Gaglianella NA, MCW	Lev YA, Jefferson	Skopicki HA, Stony Brook
Arhinful JS, Cox Health	Gottlieb SS, VA Med Center	McCulloch MD, Intermountain	Smart F, Univ Med Ctr – NO
Axson KM, Columbia	Goyal P, Weill Cornell	Meadows JL, West Haven VA	Smith BA, U Chicago
Banerjee D, Queen's Med	Grafton GF, Henry Ford	Mizyed AM, Saint Joseph Mercy	Stevens GR, Northwell
Bell AC, Wellspan	Guglin M, Indiana - Methodist	Mody FV, VA Greater LA	Tabtabai SR, Saint Francis
Bhatt K, Emory	Haas DC, Abington	Muneer B, Fox Valley	Tang WHW, Clev Clinic
Clark JM, Main Line	Hall ME, U Mississippi	Murthy S, Montefiore	Tejwani LK, Novant Health
Davis W, Adv CV	Hasni S, Drexel	Potka MA, Inova	Testani J, Yale
DeWald T, Duke	Haught WH, The Heart Ctr	Ramasubbu K, Brooklyn Methodist	Vader JM, Washington U
Dunlap SH, Augusta	Heroux AL, Loyola	Rich JD, Northwestern	Vilaro JR, U Florida
D'Urso M, Monument	Herre JM, Sentara Norfolk	Robinson MT, Case Western	William P, U Arizona

Děkuji za pozornost

