

Studie RELAX-AHF-2: RELAXin in Acute Heart Failure-2

Lenka Špinarová¹, Jiří Špinar²

¹I. interní kardiologická klinika, FN u svaté Anny a lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

²Interní kardiologická klinika FN Brno a lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

Serelaxin je lidský rekombinantní relaxin-2 s výhodnými hemodynamickými vlastnostmi. Studie RELAX-AHF vzbudila naději, že by tento preparát mohl ovlivnit mortalitu u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání. Studie RELAX AHF2 měla potvrdit tento předpoklad. Bylo sledováno podání serelaxinu oproti placebu u pacientů s akutním srdečním selháním. Po přidání této látky ke standardní medikaci srdečního selhání nedošlo ke klinickému zlepšení do pátého dne hospitalizace a rovněž se nesnížila kardiovaskulární mortalita pacientů do 180 dnů. Nedošlo rovněž ke snížení celkové mortality do 180. dne či zkrácení doby hospitalizace. Lék byl dobře tolerovaný, nežádoucí účinky byly srovnatelné s placebem.

Klíčová slova: akutní srdeční selhání, serelaxin, kardiovaskulární mortalita, celková mortalita, bezpečnost podání.

The RELAX-AHF-2 Trial: RELAXin in Acute Heart Failure-2

Serelaxin is a recombinant form of human relaxin-2 with favourable haemodynamic properties. The RELAX-AHF trial raised hope that this agent could affect the mortality rates in patients with acute decompensated heart failure. The RELAX-AHF-2 trial was intended to confirm this assumption. The trial studied the administration of serelaxin against placebo in patients with acute heart failure. After adding this agent to the standard medication for heart failure, there was no clinical improvement by day 5 of hospitalization as well as no reduction in the 180-day cardiovascular mortality rate in the patients. Likewise, there was no reduction in the overall 180-day mortality rate or no shortening of the hospital stay. The drug was well tolerated, with adverse effects being comparable to those of placebo.

Key words: acute heart failure, serelaxin, cardiovascular mortality, overall mortality, administration safety.

Serelaxin je lidský rekombinantní relaxin-2, původně peptid, který reguluje adaptaci mateřského organismu na těhotenství. Má několik vlastností, které jsou využitelné v léčbě akutního srdečního selhání: zvyšuje arteriální compliance, srdeční výdej a renální průtok.

Dilatuje arterie a snižuje systémovou vaskulární rezistenci. Působí rovněž dilataci renálních arterií, zlepšuje prokrvení ledvin a zvyšuje glomerulární filtraci (1).

Tyto hemodynamické vlastnosti serelaxinu by mohly být výhodné u pacientů s akutním srdečním selháním, a proto byla naplánována první klinická studie seRELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF).

Studie RELAX-AHF měla za cíl klinické výstupy: primárním cílem bylo odstranění dušnosti do pátého dne od hospitalizace pro akutní srdeční selhání. Studie nebyla navržena jako mortalitní a bylo proto velkým překvapením, když byl zjištěn dlouhodobý pozitivní efekt hodnocený jako snížení 180denní mortality, a to jak celkové, tak kardiovaskulární (2).

Na základě těchto překvapivých pozitivních výsledků byla naplánována studie RELAX-AHF-2 (seRELAXin in Acute Heart Failure-2), jejíž primární cíle byly mortalitní (3).

Jednalo se o mezinárodní, multicentrickou, randomizovanou, dvojité slepou studii, která hodnotila účinky a bezpečnost jednorázově podané

infuze serelaxinu v délce 48 h a dávce 30 ug/kg/min oproti standardní medikaci akutního srdečního selhání. Primárním cílem byla kardiovaskulární mortalita za 180 dnů, a zhoršení srdečního selhání do pěti dnů od přijetí. Sekundárním cílem byla 180denní celková mortalita, délka hospitalizace a kardiovaskulární úmrtí nebo rehospitalizace pro srdeční či ledvinové selhání do 180 dnů.

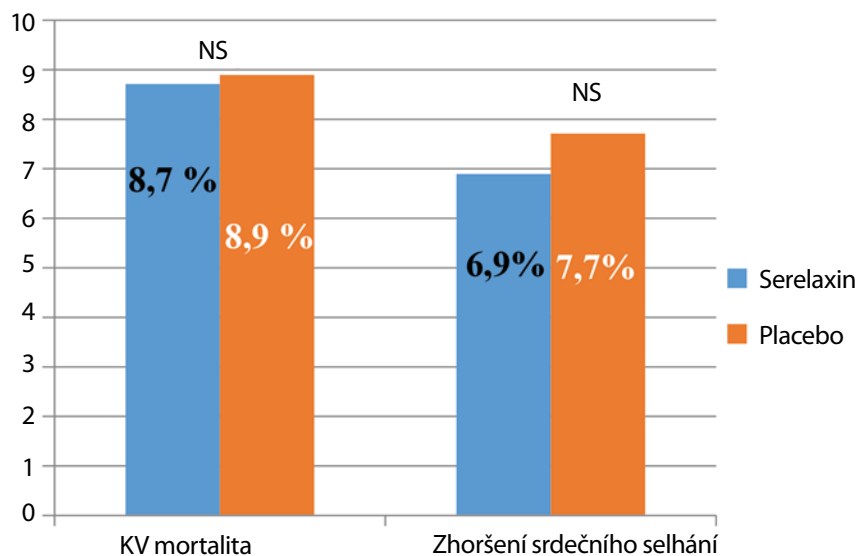
Do studie byli zahrnuti pacienti, kteří byli hospitalizováni pro akutní srdeční selhání. Klinicky měli známky dušnosti, městnání na rtg snímku, zvýšené BNP ≥ 500 pg/mL nebo NT-proBNP $\geq 2,000$ pg/mL. Pacienti nad 75 let nebo s fibrilací síní měli požadavek na vstupní hladiny natriuretických peptidů vyšší: BNP

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC, lenka.spinanova@fnusa.cz

I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Brno, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2018; 17(4): 243–244

Obr. 1. Primární a sekundární cíle studie RELAX-AHF2

Nevyšel žádný ze sekundárních end-pointů

Celková mortalita (HR 0,94; 95 % CI 0,81–1,08)

KV mortalita nebo rehospitalizace pro srdeční selhání (HR 0,97; 95 % CI 0,88–1,07)

Délka hospitalizace (rozdíl 0,183 dne, CI – 0,645–0,28, p = 0,44)

Teerlink JR et al., Prezentováno na Heart Failure 2017, Paris

Tab. 1. Základní charakteristika pacientů

	Serelaxin (n = 3 274)	Placebo (n = 3 271)
Věk – roky	73,1 ± 11,2	72,8 ± 11,2
Muži – n (%)	1 978 (60,4)	1,930 (59,0)
Váha – kg	84,0 ± 20,0	84,3 ± 20,2
Systolický krevní tlak – mmHg	146,3 ± 16,9	146,1 ± 16,5
Diastolický krevní tlak – mmHg	82,2 ± 14,2	82,0 ± 13,9
Anamnéza srdečního selhání – (%)	73,7	74,7
Předchozí hospitalizace pro SS (%)	53,7	55,5
Etiologie, ICHS – (%)	54,5	53,1
Ejekční frakce ≤ 40 % – (%)	51,1	52,7
BNP – ng/L; medián	1 095	1 200
NT-pro-BNP – ng/L; medián	6 153	6 035

≥ 750 pg/mL nebo NT-proBNP ≥ 3,000 pg/mL, systolický TK více než 125 mm Hg a mírné renální poškození: GFR > 25 a < 75 ml/min/1,73 m². Pacienti měli být symptomatictí i přes dávku 40 mg Furosemidu intravenózně. Ejekční frakce nebyla kritériem pro zařazení, takže ve studii mohli být pacienti jak se sníženou, tak se zachovanou ejekční frakcí. Pacienti byli randomizováni do 16 h od obdržení první dávky diuretika nebo příjezdu do nemocnice. Infuze se sledovanou látkou musela být podána do čtyř hodin po

randomizaci. Doba podání infuze byla 48 hodin. V průběhu hospitalizace byli pacienti do pátého dne denně klinicky sledováni, dále pak 14., 60., 120. a 180. den (3).

Výsledky studie byly poprvé prezentovány v sekci Hot-lines I na Evropském kongresu Srdečního selhání – Heart Failure 2017 v dubnu v Paříži profesorem Teerlinkem a profesorem Metrou (4, 5).

Celkem bylo screenováno 7 554 pacientů ve 35 zemích. Randomizováno bylo 3 274 pacientů

k užívání serelaxinu a 3 271 bylo v placebové větvi (tabulka 1).

Krevní tlak se u serelaxinu snížil již po 30 minutách a zůstal nižší až do pátého dne. Infuze s lékem byla trvale přerušena u 22 % pacientů užívajících serelaxin a u 15 % pacientů v placebové větvi.

Primární cíl – kardiovaskulární mortalita za 180 dnů se vyskytl u 8,7 % pacientů v léčné skupině a u 8,9 % v placebové větvi (ns) (obrázek 1) (4, 5).

Primární cíl zhoršení srdečního selhání do pěti dnů se objevil u 6,9 % pacientů léčených serelaxinem a 7,7 % v placebové větvi (ns) (4, 5).

Z dalších sekundárních cílů, které byly hodnoceny, nebyly nalezeny rozdíly v celkové mortalitě za 180 dnů: serelaxin 11,2 % a placebo 11,9 % (ns) (obrázek 1).

Rovněž sekundární složený cíl – kardiovaskulární úmrtí nebo rehospitalizace pro srdeční selhání se nelišil: serelaxin 24,3 % vs. 24,9 % u placeba (ns) (obrázek 1).

Nebyl rovněž statisticky významný rozdíl mezi pacienty v délce hospitalizace: serelaxin 9,4 dny vs 9,5 dnů u placeba.

Bezpečnost serelaxinu byla srovnatelná s placebem, do pátého dne léčby byl výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s placebem: 53,1 % u serelaxinu vs. 52,1 % u placeba (4, 5).

Závěr

Ačkoliv dřívější studie se serelaxinem prokázaly hemodynamickou účinností a naději, že dojde i ke zlepšení přežívání pacientů se srdečním selháním, studie RELAX-AHF2 neprokázala účinek této látky na primární cíl: kardiovaskulární mortalita po 180 dnech či zlepšení srdečního selhání do pátého dne. Je otázkou, do jaké míry se na tomto zjištění může podílet i fakt, že do studií RELAX byli zařazeni selektovaní nemocní (např. nesměli mít nízký krevní tlak – TKs musel být > 125 mmHg), a proto měli i relativně menší výskyt endpointů jako mortalita a rehospitalizace (6).

LITERATURA

- Xiao-Jun D, Bathgate R, Samuel CS, et al. Cardiovascular effects of relaxin: from basic science to clinical therapy. *Nat. Rev. Cardiol* 2010; 7: 48–58.
- Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 29–39.
- Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, et al. Serelaxin in addition

to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 800–809.

4. Teerlink JR. Late breaking trials I, focus on heart failure: RELAX-AHF-2: Serelaxin in acute heart failure, Part 1., Congresses Heart Failure 2017-4th World Congress on Acute Heart Failure, Paris.

5. Metra M. Late breaking trials I, focus on heart failure: RELAX-AHF-2: Serelaxin in acute heart failure, Part 2. Congre-

sses Heart Failure 2017-4th World Congress on Acute Heart Failure, Paris.

6. Spinar J, Jarkovsky J, Spinarova L. On behalf of the AHEAD registry investigators: Worse prognosis of real-world patients with acute heart failure from the Czech AHEAD registry in comparison to patients from the RELAX-AHF trial. *ESC Heart failure* 2017; 4: 8–15.