

Uzman Görüşü

Doç. Dr. Orhan Maden

Akut kalp yetersizliği (AKY), tüm dünyada temel sağlık sorunlarından birisi olup 65 yaşın üstündeki bireylerde, hastane yatışlarının en sık sebebinin oluşturmaktadır. AKY ile hastaneye yatan hastalar genel olarak kötü bir prognoza (ambulator hastalara nazaran 5-15 kat artmış ölüm riski ve takip eden ilk 3-6 ay içinde %10-20 mortalite ve %20-30 tekrar yatış ihtiyacı görülmekte) sahip olup bu hastaların tedavisinde ne yazık ki son yıllarda prognozu iyileştirici bir gelişme sağlanamamıştır.

Akut kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık %90'ı dispne ile başvurmaktadır ve ilgi çekici şekilde, bu hastaların %60-80'i başvuruda normal ya da yüksek tansiyon değerlerine sahiptir.

AKY kaynaklı yatışlardan geleneksel olarak kronik kalp yetersizliği olan hastalarda su ve tuz tutulumunun sorumlu olduğu düşünülmekte olup diüretik tedavi semptomatik rahatlama için klasik tedavinin ana eksenini oluşturmaktadır. Son zamanlarda, vasküler disfonksiyonun AKY patofizyolojisinde önemli rolü olduğunun farkına varılmıştır. Bu tür hastalar normal ya da artmış sistolik kan basıncına sahip olup daha az sıvı yükü ile karakterizedirler. Geniş ölçekli kayıt çalışmaları verilerine göre vasküler disfonksiyona sahip hastalar, AKY hastalarının çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bu tür hastaların tedavisinde güncel kılavuzlar diüretik ajanlara ilaveten intravenöz (İV) vazodilatör uygulanmasını önermektedir. Halihazırda kullanımda olan vazodilatör ajanların kendilerine özgü sınırlılıkları (tolerans gelişimi, güvenliğe dair endişe gibi) söz konusu olup asıl kullanılması gereken grup olan vasküler disfonksiyona sahip AKY hastalarındaki etkinliklerine dair veri sınırlıdır. Vasküler disfonksiyona sahip AKY hastalarının tedavisinde yeri olabilecek yeni vazodilatör ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

Relaksin

Peptid yapıda bir hormon olup, boyut ve şekil olarak insüline benzemektedir. Gebeliğin normal hormonu olarak bilinir. Relaksin, kadınlarda maternal dolaşımın gebelik esnasındaki kardiyovasküler ve renal adaptasyonlarından sorumlu tutulmaktadır. Bu adaptasyonlar sonucunda; kalp debisinde %20 artış, sistemik damar direncinde %30 düşüş, arteriyel kompliyansa %30 artış, renal kan akımında %45 artış olmaktadır.

Relaksinın gebelik esnasında maternal hemodinamik adaptasyonun sağlanmasındaki merkezi rolü anlaşıldıktan sonra, relaksinın bu fizyolojik etkilerinin kalp yetersizliği gibi patolojik hallerde de kardiyovasküler ve renal fonksiyonların düzenlenmesinde faydalı olup olmayacağı merak edilmiştir.

Serelaksin:Serelaksin, relaksin 2' nin rekombinant formudur.

Akut kalp yetersizliğinde serelaksin tedavisine dair çalışma verileri:

Pre-RELAX-AHF1

Normal ya da yüksek kan basıncına sahip, hafif orta derecede renal disfonksiyonu olan ve konjesyon bulguları bulunan AKY hastalarında, plasebo ile karşılaştırıldığında İV serelaksin tedavisinin semptomları gidermede ve diğer klinik son noktalar üstündeki etkisinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi ve izleyen klinik çalışmalar için serelaksinın en etkin dozunun bulunmasını amaçlayan faz 2 çalışmasıdır. AKY kaynaklı dispne ile hastaneye yatırılan 234 hasta, randomize olarak 48 saatlik plasebo veya 4 aktif serelaksin dozundan (10, 30, 100, or 250 µg/kg/gün) biri olarak tedavi gruplarına ayrılmıştır .

Pre-RELAX AHF Sonuç:Relaksin tedavisi plaseboyla karşılaştırıldığında dispnede anlamlı ve 14. güne kadar etkisi devam eden bir iyileşme sağlamıştır. Relaksin tedavisi diğer bazı önemli klinik son noktalarda (kalp yetersizliği konjesyon bulgularında, hastane içi kalp yetersizliğinde kötüleşme oranında, hastanede kalış süresinde, 60. günde kardiyovasküler (KV) ölüm ve tekrar başvuru oranında, 180 günlük KV ölüm oranlarında) fayda eğilimi göstermiştir. Bu olumlu etkilerin belirgin olduğu doz 30 µg/kg/gün grubu idi.

Pre-RELAX-AHF2

Akut kalp yetersizliğinde serelaksinın 30mcg/kg/gün dozunda plaseboya nazaran 24 saat ve 5 günde dispnenin rahatlatılmasında ve diğer klinik sonuçların iyileştirilmesinde daha etkin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya akut kalp yetersizliği ile başvuran:

- İstirahat ya da minimal eforla dispnesi olan,
- Teleda konjesyon bulguları,
- BNP \geq 350 ya da NT-pro-BNP \geq 1400 pg/mL,
- Bazal kan basıncı $>$ 125 mmHg,
- Hafif-orta renal disfonksiyon (CrCl 30-75 mL/min),
- Başvurudan sonraki ilk 16 saat içinde,
- Tarama öncesinde en az 40 mg İV furosemide almış olan hastalar dahil edilmiştir.

SONUÇ:Bu çalışmada serelaksin iki primer sonlanım kriterinden birinde düzelmeye sağlamıştır (VAS skalasına göre dispnede 5 güne kadar sağlanan düzelmeye serelaksin grubunda plaseboya göre %19.4 daha fazla ve ortalama fark 448mmxst, %95 CI 120-775; p=0.007). Öte yandan Likert skalasına göre yapılan dispnedeki düzelmeye değerlendirilmesinde (6, 12 ve 24.

saatlerde) serelaksin ve plasebo grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (%27'ye karşın %26; p=0.70).

Çalışmanın sekonder sonlanım noktaları olan 60 güne kadar KV ölüm ve kalp yetersizliği/ böbrek yetersizli nedenli hastane yatışı (plasebo grubu 75 olay (%13), serelaksin grubu 76 olay (%13.2), p=0.89) ve 60 güne kadar sağ ve hastane dışında geçirilen gün sayısı (plasebo grubu 47.7 gün, serelaksin grubu 48.3 gün, p=0.37) açısından plasebo ve serelaksin grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır

Serelaksin grubunda, plasebo grubuna nazaran kalp yetersizliğinde kötüleşme daha az görülmüş (%11.4'ye karşın %15.7, p=0.024), daha az İV diüretik ihtiyacı olmuş (161mg karşın 213mg, p=0.006) ve daha kısa hastanede kalış süresi ihtiyacı olmuştur (9.6 güne karşın 10.5 gün, p=0.039).

RELAX-AHF MORTALİTE: Çalışmanın en dikkat çekici sonucu, 180 günlük kardiyovasküler mortalitenin (primer ve sekonder sonlanım kriterlerinden birisi olmamakla beraber) serelaksin grubunda anlamlı olarak azalmış olduğunun görülmesi olmuştur (plasebo 55 ölüm (%9.6), serelaksin 35 ölüm (%6.1); HR:0.63, %95 CI 0.41-0.96; p=0.028, NNT, 29). Tüm sebeplere bağlı ölümdede serelaksin tedavisi grubunda, KV mortalitedekine benzer %37'lik azalma görülmüştür (plasebo 65 ölüm, serelaksin 42 ölüm; HR:0.63, %95 CI 0.43-0.93; p=0.02). Kaplan Meier eğrileri 5. günde ayrılmakta ve bu ayrıklık 180. güne kadar devam etmektedir. Serelaksinın mortalite üzerine olan bu olumlu etkisi pre RELAX çalışmasındaki mortalite verileri ile de tutarlıdır (HR:0.53, %95 CI 0.22-1.30; P=0.16). İki çalışmanın ortak analizi yapıldığında tüm sebeplere bağlı mortalitede serelaksin ile sağlanan azalma desteklenmiştir (HR:0.62, %95 CI 0.43-0.88; p=0.0076, NNT, 24)3. Serelaksin tedavisi ile 180 günlük mortalitede yaklaşık %38'lik azalma sağlanmıştır. Olası mekanizmalar:

- Serelaksinın erken dönemde hedef organ hasarını (kardiyak, renal, hepatik) azaltması/engellemesi,
- Serelaksinın kalp yetersizliğindeki kötüleşmeyi azaltması,
- Daha az diüretik- vazoaaktif ilaç kullanımı ihtiyacı,
- Daha kısa hastane yatış gereksinimi

Serelaksinın mortaliteyi azaltmadaki en önemli etki mekanizması olarak, hedef organ hasarında özellikle erken dönemde sağladığı azalma öne sürülmüştür. Bu hipotezlerini de serelaksinın, RELAX-AHF programındaki kardiyak, renal ve hepatik biyomarkerlar üzerine olan etkilerini analiz ederek desteklemişlerdir. Bu analizde 2. günde kardiyak, renal, hepatik organ hasarını gösteren markerlar ve konjesyonu gösteren markerlardaki değişikliklerle 180 günlük mortalite ilişkili bulunmuş ve serelaksin tedavisinin bu markerlarda düzelmeye sağladığı saptanmıştır3.

RELAX-AHF çalışmasının mortaliteye dair olumlu verileri bilim camiasında heyecanla karşılanmakla beraber mortaliteye dair sonuçlar birkaç yönden eleştirilmiştir. Eleştirilerin temel noktalarından birisi bu çalışmada mortalitenin primer sonlanım noktalarından birisi olarak belirlenmiş olmamasındandır. Bir diğeri, çalışmada ölüm sayısı az olduğundan, mortalite açısından çalışmanın gücü düşük bulunmaktadır. Diğer eleştiri noktaları;

- Mortalitedeki düzelmeye kalp yetersizliği/böbrek yetmezliği nedenli rehospitalizasyonda azalma eşlik etmemektedir.
- Çalışmaya alınan hastalar mortalite açısından nispeten düşük riskli hastalardır (Tansiyon arteriyel sistolik≤125 hastalar alınmamış).

Serelaksinle yapılmış olan pre-RELAX ve RELAX çalışmalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, serelaksin tedavisi ile 180 günlük mortalitede KV ve tüm mortalitede serelaksin grubunda sağlanan %38'lik mortalite azalması (her ne kadar bu çalışmalar mortalite analizi açısından tasarlanmış olmasalar dahi) prognozu oldukça kötü olan bu hasta grubu için değerli olup umut vaat etmektedir. FDA tarafından Haziran 2013'te, serelaksinın AKY tedavisinde breakthrough tedavi sürecinde (ciddi bir hastalığın tedavisinde önemli katkı sağlayabileceği düşünülen ve ön klinik verilerin ilacın mevcut tedavilere kıyasla en az bir önemli klinik son noktada anlamlı düzelmeye sağlayabileceğini göstermiş olduğu ilaçların, hızlandırılmış gelişim/değerlendirme süreci) değerlendirilmesi uygun görülmüştür.

Referanslar:

1. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. Lancet. 2009;373(9673):1429-39.
2. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;381(9860):29-39.
3. Metra M, Cotter G, Davison BA, Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. J Am Coll Cardiol. 2013;61(2):196-206.