

Kötüleşen Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Volenrelaxin Tedavisinin Etkinliği: Faz 2 Randomize Kontrollü Çalışma

Dr. Ayşe Dilara Balyimez

Effects of Volenrelaxin in Worsening Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Phase 2 Randomized Trial

Kötüleşen Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Volenrelaxin Tedavisinin Etkinliği: Faz 2 Randomize Kontrollü Çalışma

Dr. Ayşe Dilara Balyimez

Giriş

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY), miyokardiyal fibrozis, endotel disfonksiyonu, sistemik inflamasyon, vasküler sertlik ve diyastolik disfonksiyon gibi çoklu mekanizmaları içeren oldukça karmaşık bir patofizyolojiye sahip, tüm KY olgularının yaklaşık yarısını oluşturan ve özellikle yaşlı, kadın ve komorbiditesi fazla olan hasta gruplarında sık görülen ve son yıllarda üzerinde oldukça konuşulan bir patoloji olarak dikkat çekmektedir.1 Özellikle yakın dönemde dekompanse olmuş KEFKY alt grubu, sol atriyal miyopati, atriyal fibrilasyon, böbrek fonksiyon bozukluğu ve volüm yükü nedeniyle daha kötü prognoza sahiptir. Son yıllarda SGLT2 inhibitörleri ile sağlanan faydalar umut verici olsa da semptomları iyileştirecek, fonksiyonel kapasiteyi artıracak ve klinik sonuçları üzerinde güçlü bir etki gösterecek yeni tedavilere ihtiyaç devam etmektedir.

Relaksin hormonu, RXFP1 reseptörleri üzerinden güçlü vazodilatör, antifibrotik, antiinflamatuvar ve anjiyojenik etkiler gösteren, gebelikte fizyolojik olarak salınan bir peptid hormonudur. Reseptörler ayrıca atriyal miyokarda da eksprese edilir ve burada aktivasyon atriyal fonksiyonu artırabilir.2 Akut kalp yetersizliğinde kısa etkili rekombinant relaksin formları ile yapılan önceki çalışmalar, hemodinamik iyileşme ve konjesyonun azalması açısından umut verici sonuçlar göstermiştir.3,4 Volenrelaxin ise serum albüminine bağlanan ve bu sayede yarı ömrü daha uzun olan, haftada bir kez subkutan uygulanan, daha uzun süreli RXFP1 aktivasyonu sağlayan bir insan relaksin formudur.

Bu çalışma ile volenrelaxin tedavisinin KEFKY' li hastalarda klinik sonuçlar, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi, biyobelirteçler ve renal fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için çift kör, uluslararası, çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü olarak tasarlanmıştır.

Metod

Çalışmaya toplam 332 hasta dahil edilmiş ve randomizasyon sonrası şu şekilde dağıtılmıştır: volenrelaxin 25 mg (n=79), 50 mg (n=83), 100 mg (n=81) ve plasebo (n=89). İlk interim analiz sonrası, devam eden kayıtlarla fayda gözlenme olasılığının düşük olduğu ve konjesyonun kötüleştiğine dair sinyaller bulunduğu için çalışma sponsor tarafından erken sonlandırılmıştır. Volenrelaxin grubunda artmış kalp yetersizliği olaylarına dair belirgin bir artış sinyali olmamakla birlikte, güvenlik kaygıları nedeniyle çalışma erken kapatılmıştır. Toplam 170 hasta 26 haftalık protokolü tamamlamıştır.

Primer sonlanım noktası:

- 26. haftada sol atriyum rezervuar strainindeki değişim.

Sekonder sonlanım noktaları:

- Biyobelirteçler: NT-proBNP, troponin T,
- Böbrek fonksiyonları: eGFR, serum kreatinin, cystatin-C,
- Sol kalp yapı ve fonksiyon parametreleri: EF, LV kitle indeksi, LV global longitudinal strain, LA volüm indeksi (LAVI), LA maksimum volüm, LA minimum volüm, LA rezervuar strain, transmitral E/A oranı, E/e',
- Hemodinamik göstergeler: Kardiyak output, sistemik vasküler rezistans, sistolik kan basıncı,
- Klinik sonuçları: Kardiyovasküler ölüm, kalp yetersizliği hospitalizasyonu, KY nedenli acil başvurusu, diüretik intensifikasyonu,
- Fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi: NYHA sınıfı, Kansas City Kardiyomiyopati Anketi skorları (KCCQ-TSS, KCCQ-CSS, KCCQ-OSS),
- Güvenlik ve advers olaylar.

Bulgular

Çalışmaya 332 hasta dahil edildi; ortalama yaş 74, katılımcıların yarısı kadındı ve çoğunda atriyal fibrilasyon mevcuttu. Primer sonlanımda, 25 mg volenrelaxin grubunda sol atriyal rezervuar strain plaseboya göre anlamlı artış gösterdi (+%3,9; p=0,006). Buna karşın 50 mg ve 100 mg dozlarında fayda izlenmedi.

Sekonder sonlanımlar incelendiğinde, volenrelaxin özellikle 26. haftada NT-proBNP düzeylerinde anlamlı artışa yol açtı (+%24,5; p=0,031) ve sol atriyal volümlerde genişleme izlendi. Renal fonksiyon açısından 12. haftada eGFR artışı ve kreatininde düşüş gözlemlendi, ancak bu etki 26. haftada kayboldu. Kardiyak output artarken, sistemik vasküler dirençte azalma oldu; kan basıncında değişiklik saptanmadı. Klinik açıdan, 26. haftada plasebo grubunda NYHA sınıfında daha belirgin iyileşme görüldü. KCCQ skorları 12. haftada volenrelaxin grubunda kötüleşti, 26. haftada fark izlenmedi. Volenrelaxin grubunda KY hospitalizasyonu ve ciddi advers olaylar daha sık olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (HR=2,64; p=0,07).

Advers olaylar her iki grupta yaygın olmakla birlikte volenrelaxin kolunda daha fazlaydı. Kardiyovasküler veya renal ciddi advers olaylar plaseboya kıyasla daha sık izlendi (OR=2,52; p=0,056). Tedavi kesilmesine yol açan advers olaylar %3,3 plasebo ve %4,9 volenrelaxin grubunda görüldü. Volenrelaxin, plazma volümü ve E/e' oranını artırırken hematokrit, hemoglobin ve serum sodyumu azalttı. NT-proBNP' de 3. haftada fark yokken 12. haftada artış eğilimi, 26. haftada anlamlı yükseliş izlendi. GGT düzeyleri volenrelaxin grubunda her zaman daha yüksekti. UACR ve troponin T üzerinde anlamlı etki gözlenmedi.

Tartışma

Bu çalışma, yakın dönemde dekompanse olmuş KEFKY hastalarında volenrelaxinin kardiyak fonksiyonlar, konjesyon bulguları ve böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla planlanmış, ancak interim analiz sonrası erken sonlandırılmıştır. Düşük doz volenrelaxin sol atriyal rezervuar straini iyileştirmiştir; ancak yüksek dozlarda fayda izlenmemiştir. Böbrek fonksiyonunda kısa dönemde iyileşme görülsede bu etki 26. haftada kaybolmuştur.

Buna karşılık, çok sayıda bağımsız belirteç volenrelaxin tedavisi ile konjesyonun kötüleştiğini göstermiştir. NT-proBNP, E/e' oranı, plazma volümü ve kardiyak output artarken hematokrit, hemoglobin ve serum sodyumu düşmüş, LA volümleri genişlemiş ve GGT düzeyleri yükselmiştir. Klinik olarak, plasebo grubunda NYHA sınıfında daha fazla iyileşme ve daha az diüretik intensifikasyonu görülmüştür. KY hospitalizasyonu ve ciddi advers olaylarda da volenrelaxin aleyhine eğilim saptanmıştır.

Bu bulgular, kısa süreli relaksin uygulamaları ile bildirilen hemodinamik iyileşmelere karşın, uzun süreli RXFP1 aktivasyonunun konjesyonu artırabileceğini göstermektedir. Erken böbrek faydaları da ilerleyen dönemde kaybolmuş, albuminüri eğilimi artmıştır. Çalışmanın erken sonlandırılması ve sınırlı güç gibi kısıtlılıkları olmakla birlikte, çoklu biyobelirteç ve ekokardiyografik analizler volenrelaxin ile konjesyonun kötüleştiğini güçlü şekilde desteklemektedir.

Sonuç olarak, düşük dozda atriyal fonksiyon üzerine olumlu bir etki gözlenirse de, uzun süreli volenrelaxin tedavisi yakın dönemde kötüleşmiş KEFKY hastalarında konjesyonu artırmıştır. Bu nedenle, bu hasta grubunda volenrelaxin için ileri çalışmalar desteklenmemektedir.

[KEFKY'DE UZUN ETKİLİ RELAKSİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ -RELAXIN-LA](#)

Kaynaklar

1. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2020;17(9):559–573.
2. Du, X. J., Bathgate, R. A., Samuel, C. S., Dart, A. M. & Summers, R. J. Cardiovascular effects of relaxin: from basic science to clinical therapy. Nat. Rev. Cardiol. 7, 48–58 (2010).
3. Teerlink JR et al., RELAX-AHF trial. Lancet 2013;381:29–39.
4. Metra M, Teerlink JR. Serelaxin for the treatment of acute heart failure. Eur Heart J 2017;38:2986–2996.