

En búsqueda del Santo Grial

Capítulo cuatro

Efectos hemodinámicos, farmacológicos y clínicos de serelaxina en la insuficiencia cardíaca aguda

Raúl J. Bevacqua¹, Sergio V. Perrone²

Resumen

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es un síndrome clínico heterogéneo y severo que pone en riesgo la vida del paciente, con un constante incremento de su prevalencia en todo el mundo y presentando elevados costos en los sistemas de salud. No obstante en los últimos tiempos, fueron escasos los avances sobre este tema. A pesar de los intensos trabajos de investigación por varias décadas, no se ha producido ningún avance farmacológico significativo en el manejo de pacientes con ICA con respecto a la mortalidad y al alivio de su sintomatología.

Serelaxina es una forma recombinante de la relaxina-2 humana, una hormona peptídica de origen natural. La relaxina-2 se produce naturalmente y en las mujeres es un mediador de la hemodinamia sistémica materna y de adaptaciones renales que produce un aumento en el volumen intravascular durante el embarazo. Produce numerosos efectos hemodinámicos y renales en mujeres embarazadas, tales como aumento de la distensibilidad arterial con caída concomitante de la resistencia vascular sistémica, y aumento del flujo sanguíneo renal, de la tasa de filtración glomerular y del gasto cardíaco.

En los estudios realizados hasta el presente, serelaxina fue bien tolerada sin problemas de seguridad aparentes y ejerció efectos hemodinámicos favorables en la presión capilar pulmonar y la presión arterial pulmonar, pero no cambió significativamente el índice cardíaco, en pacientes con ICA y presión arterial sistémica normal a elevada. Los efectos hemodinámicos de serelaxina observados en los estudios realizados proporcionan un importante apoyo plausible para la mejoría de los signos y síntomas de congestión observados en pacientes con ICA.

Serelaxina es un fármaco prometedor para el tratamiento de la ICA.

Insuf Card 2014;(Vol. 9) 4: 192-197

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca aguda – Serelaxina – Estudios clínicos - Hemodinamia

Summary

In search of the Holy Grail

Clinical, pharmacological and haemodynamic effects of serelaxin in acute heart failure

Acute heart failure (AHF) is a heterogeneous clinical syndrome and severe threatening the patient's life, with worldwide increasing prevalence and presenting very high healthcare costs. However in recent times, been little progress on this topic. Despite extensive research effort, there has been no significant pharmacological advance in the management of AHF patients with respect to mortality and symptoms relief for several decades.

¹ Médico Cardiólogo. División Cardiología. Pabellón Inchauspe. Hospital General de Agudos "Dr. José María Ramos Mejía". GCBA. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

² Médico Cardiólogo. Insuficiencia cardíaca. Hipertensión pulmonar. Trasplante cardíaco. Instituto FLENI. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. Hospital Alta Complejidad en Red El Cruce "Dr. Néstor Carlos Kirchner". Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina. Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina. Hospital Italiano de Mendoza. Mendoza. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Sergio V. Perrone.

Montañeses 2325. CP: C1428AOK. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

E-mail: svperrone@netizen.com.ar

Tel: (54-11) 5777-3200 - Fax: (54- 11) 5777-3209

Recibido: 25/06/2014

Aceptado: 22/09/2014

Serelaxin is a recombinant form of human relaxin-2, a peptide hormone of natural origin. Relaxin-2 occurs naturally in women is a mediator of maternal systemic hemodynamics and renal adaptations to an increase in intravascular volume during pregnancy. Relaxin-2 exerts numerous hemodynamic and renal effects in pregnant women, such as increase in arterial compliance with concomitant fall in systemic vascular resistance, and increase in renal blood flow, glomerular filtration rate, and cardiac output.

In studies to date, serelaxin was well tolerated with no apparent safety concerns and exerted favorable haemodynamic effects on pulmonary capillary pressure and pulmonary arterial pressure, but did not significantly change cardiac index, in patients with AHF and normal to high systolic blood pressure.

The hemodynamic effects of serelaxin observed in studies provide important support for plausible improvement in signs and symptoms of congestion observed in patients with AHF.

Serelaxin is a promising drug for the treatment of AHF.

Keywords: Acute heart failure - Serelaxin - Clinical trials - Hemodynamic

Resumo

Em busca do Santo Graal

Efeitos hemodinâmicos, farmacológicos e clínicos de serelaxina na insuficiência cardíaca aguda

A insuficiência cardíaca aguda (ICA) é uma síndrome clínica heterogênea e grave risco de vida do paciente, com um aumento constante na prevalência mundial e apresentando altos custos de cuidados de saúde. No entanto, nos últimos tempos, tem sido pouco progresso sobre este tema. Apesar da intensa investigação por várias décadas, não houve progressos significativos no tratamento farmacológico dos pacientes com ICA em relação à mortalidade e alívio de seus sintomas.

Serelaxina é uma forma recombinante da relaxina humana-2, uma hormona peptídica, de origem natural. Relaxina-2 ocorre naturalmente em mulheres e é um mediador da hemodinâmica sistêmica materna e adaptações renais resultantes de um aumento do volume intravascular; durante a gravidez. Gera numerosos efeitos hemodinâmicos e renais em mulheres grávidas, como o aumento da complacência arterial com queda concomitante da resistência vascular sistêmica e aumento do fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular e do débito cardíaco.

Em estudos até à data, serelaxina foi bem tolerada, sem problemas de segurança aparentes e exerceu efeitos hemodinâmicos favoráveis sobre a pressão capilar pulmonar e a pressão arterial pulmonar, mas não se alterou significativamente o índice cardíaco em pacientes com ICA e da pressão arterial sistólica normal a elevada.

Os efeitos hemodinâmicos do serelaxina observados em estudos fornecem um apoio importante para plausível melhoria nos sinais e sintomas de congestão observados em pacientes com ICA.

Serelaxina é uma droga promissora para o tratamento de ICA.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca aguda - Serelaxina - Estudos clínicos - Hemodinâmica

Introducción

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es un síndrome clínico heterogéneo y severo que pone en riesgo la vida del paciente, con un constante incremento de su prevalencia en todo el mundo, presentándose escasos avances en este tema en los últimos tiempos y costos en los sistemas de salud muy elevados^{1,2}. A pesar de los intensos trabajos de investigación por varias décadas, no se ha producido ningún avance farmacológico significativo en el manejo de pacientes con ICA con respecto a la mortalidad y al alivio de su sintomatología, especialmente, la disnea¹. De hecho, el tratamiento actual, dirigido a la estabilización clínica temprana y a la mejoría de los síntomas (diuréticos de asa asociados a inotrópicos y vasodilatadores), no tiene datos de la literatura que apoye los resultados a largo plazo. Esta necesidad no satisfecha proporciona un estímulo muy importante para la continua búsqueda de nuevas terapias, capaces de cumplir con estos objetivos terapéuticos.

Hasta hace poco, todos los ensayos con nuevas terapias en la ICA, en el mejor de los casos habían demostrado mejoría en algunos objetivos secundarios, pero habían fracasado en encontrar un claro impacto en la mortalidad. Éste es el caso de fármacos muy diversos como el sensibilizador del calcio (levosimendan), el péptido natriurético (nesiritide), antagonistas de la adenosina (rolofilina), de la endotelina (tezosentán) y de la vasopresina-1 (tolvaptan, conivaptan) o incluso algunas técnicas como el balón de contrapulsación, la ventilación no invasiva o la ultrafiltración entre otras.

Ninguno de los fármacos mencionados mejoró la disnea, la insuficiencia cardíaca (IC) progresiva, la mortalidad cardiovascular o mortalidad por todas causas, ni las reinternaciones hospitalarias, en pacientes con ICA, principalmente durante el seguimiento a corto plazo³. Estos fármacos aumentaron la probabilidad de arritmias ventriculares y auriculares o la hipotensión arterial sintomática (levosimendan, nesiritide) o convulsiones y accidentes

cerebrovasculares (rolofilina). Ularitide, un nuevo péptido natriurético, fue sometido a estudios controlados randomizados (RCT: *randomized control trials*) en fase III, no demostrando beneficios sobre los síntomas y la mortalidad cardiovascular en pacientes con ICA. Diversas razones pueden ser responsables de los resultados negativos, incluyendo la alta heterogeneidad de los pacientes con ICA, varias fuentes de sesgo en los RCT, escasos pacientes y evaluación preclínica incompleta de los fármacos.

Serelaxina es una forma recombinante de la relaxina-2 humana, una hormona peptídica de origen natural. La relaxina-2 se produce naturalmente y en las mujeres es un mediador de la hemodinamia sistémica materna y de adaptaciones renales que produce un aumento en el volumen intravascular durante el embarazo⁴. Produce numerosos efectos hemodinámicos y renales en mujeres embarazadas, tales como aumento de la distensibilidad arterial con caída concomitante de la resistencia vascular sistémica (RVS), y aumento en el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y el gasto cardíaco⁵⁻⁷. Dado que todos estos efectos de relaxina-2 pueden ser potencialmente beneficiosos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda, es por ello que se evaluó la aplicabilidad clínica de su análogo (serelaxina) en estos pacientes⁸⁻¹⁰ y ha sido probado en RCT fase II (Pre-RELAX-AHF)¹¹ y RCT fase III (RELAX-AHF)¹².

En estos estudios se ha mejorado el diseño comparado con otros estudios realizados con fármacos intravenosos, orientados al manejo de la ICA. En el estudio Pre-RELAX-AHF¹¹, 234 pacientes con ICA, disnea, signos congestivos en la radiografía de tórax, aumento de péptido natriurético cerebral (BNP) o N-terminal pro-hormona del BNP (NT-proBNP), insuficiencia renal leve a moderada y presión arterial sistólica (PAS) > 125 mm Hg, recibieron durante 48 horas una infusión intravenosa de serelaxina comparándolos contra placebo. Los autores consideraron que estos pacientes tenían más posibilidades de obtener beneficios con serelaxina y menos posibilidades de realizar efectos desfavorables. De hecho, principalmente con dosis de 30 mg/kg por día, se encontraron mejoras en los síntomas, especialmente en la disnea (medida por una escala analógica visual o *score* de Likert), menor empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, mejoría de los porcentajes de mortalidad cardiovascular o rehospitalización por insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal a los 60 días, y de la mortalidad cardiovascular a los 180 días.

El estudio RELAX-AHF¹² en fase III involucró 1.161 pacientes con similares criterios de inclusión y de exclusión que el estudio Pre-RELAX-AHF¹¹. Los autores también utilizaron la misma metodología para medir el resultado primario, es decir, disnea, dosis de 30 mg/kg por día contra placebo, y el mismo tiempo de infusión de serelaxina. Encontrando una leve disminución de la disnea, y una disminución del empeoramiento de la IC temprana, de la congestión, de la estadía hospitalaria, de la duración en terapia intensiva, de la mortalidad cardiovascular a los 180 días, y de la mortalidad por todas las causas a los 180 días. No hubo una diferencia frente al placebo en los días fuera

del hospital a los 60 días, en la muerte cardiovascular o la rehospitalización por IC o insuficiencia renal a los 60 días. Tomados todos en conjunto, los resultados del ensayo RELAX-AHF se encaminaban en una dirección positiva y prometedora.

Sin embargo, los mecanismos de estos efectos favorables no han sido totalmente dilucidados. Metra y colaboradores¹³, utilizando los datos del estudio RELAX-AHF encontraron que los biomarcadores de insuficiencia cardíaca (troponina T cardíaca ultrasensibles), daño renal (cistatina-C) y daño hepático (aspartato transaminasa y alanina transaminasa) y biomarcador de descongestión (NT-proBNP) en el día 2 y en el empeoramiento de la IC se asociaron con la mortalidad por todas las causas a los 180 días. Serelaxina disminuyó los niveles de estos biomarcadores, pudiendo ser un signo de la prevención de daño de órgano blanco y un proceso de descongestión más rápido. Los efectos hemodinámicos de serelaxina en la ICA no se han evaluado en el estudio RELAX-AHF ni en otros estudios. Una mejor comprensión de estos efectos puede dar una más clara idea de los mecanismos asociados a la mejoría de los síntomas y de los resultados clínicos. Ponikowski y col.¹⁴, en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo y multicéntrico, donde se evaluaron los efectos hemodinámicos de serelaxina en pacientes con ICA, reportan los resultados de 71 pacientes (edad media: 69 años) con disnea en reposo o a esfuerzos mínimos y congestión pulmonar, admitidos o con indicación de internación para el manejo de la ICA, con presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP) \geq 18 mm Hg, PAS \geq 115 mm Hg (PAS media al inicio del estudio de 131 mm Hg), y una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada \geq 30 ml/min/1,73 m² (TFG media al inicio del estudio de 70 ml/min/1,73 m²).

Durante 48 horas de hospitalización, serelaxina fue dada en una infusión a 30 mg/kg por día comparado contra placebo. Hubo una pequeña disminución (de 2,4 mm Hg contra placebo) en los cambios iniciales de la PCP durante las primeras 8 horas, y no se vieron cambios en el índice cardíaco. Durante la infusión de 24 horas, se observaron disminuciones significativas en la presión sistólica y diastólica de la arteria pulmonar (PAP), en la presión auricular derecha y en la resistencia vascular pulmonar (RVP), así como ligeras disminuciones de la RVS, de la PAS y de la presión arterial diastólica (PAD). No se observaron cambios en la frecuencia cardíaca.

En concordancia con el estudio RELAX-AHF¹³, la depuración de creatinina aumentó y el NT-proBNP disminuyó frente al placebo. La hipotensión y el síncope fueron poco frecuentes y no presentaron diferencias contra placebo. Este estudio amplió el entendimiento de los efectos de serelaxina y la fisiopatología de la ICA (Figura 1).

La vasoconstricción es un factor fundamental en la fisiopatología de la ICA¹⁵.

Serelaxina demostró una disminución a corto plazo en la PAP y la presión de aurícula derecha y una disminución posterior en la PCP, lo que sugiere una vasodilatación pre-capilar y capilar y que se relaciona con la mejora de

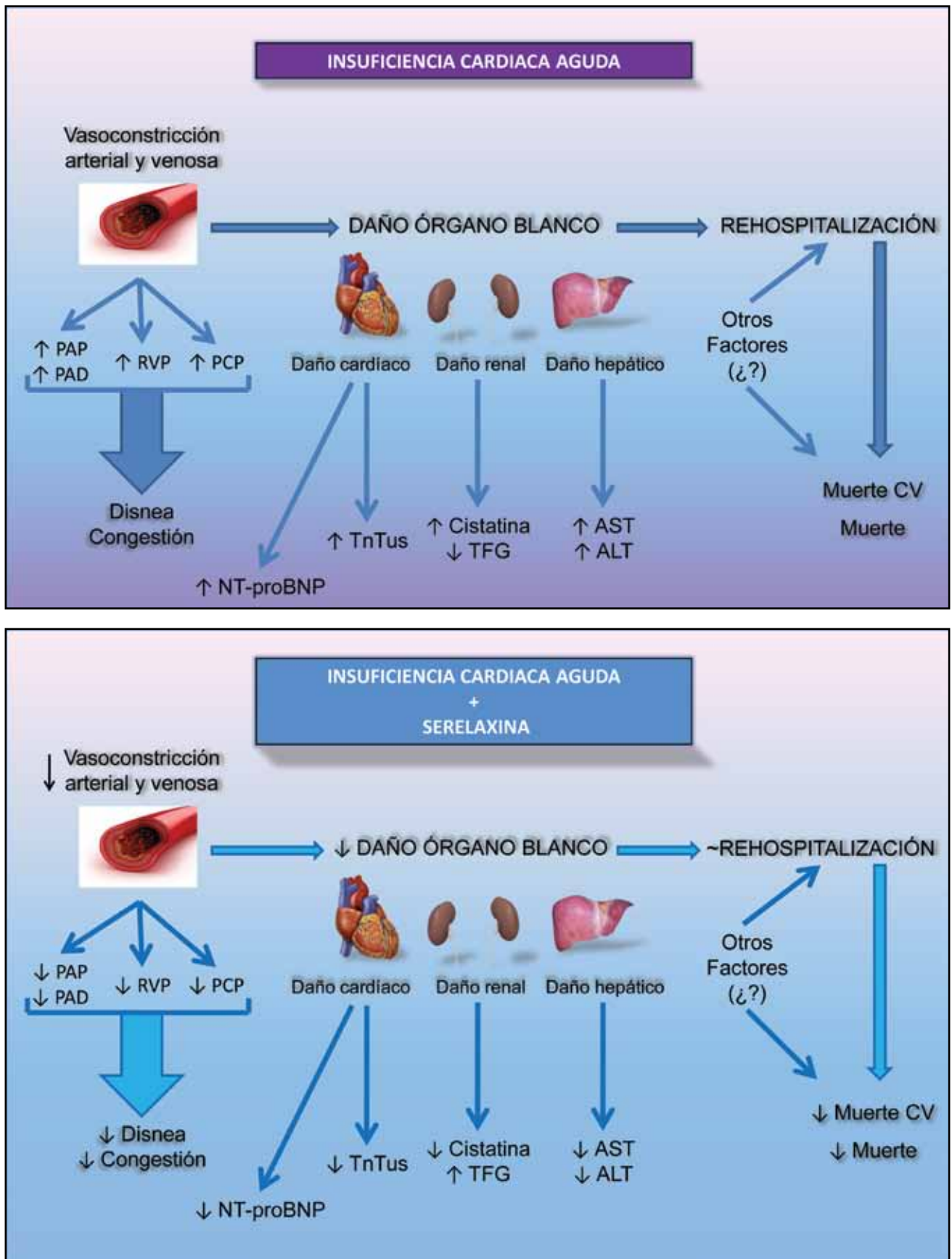


Figura 1. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda y efectos de serelaxina. ICA: insuficiencia cardíaca aguda. ALT: alanina aminotransferasa. AST: aspartato aminotransferasa. CV: cardiovascular. TFG: tasa de filtración glomerular estimada. TnTus: troponina T ultrasensible. NT-proBNP: N-terminal péptido natriurético cerebral. PAP: presión de la arteria pulmonar. PCP: presión capilar pulmonar. RVP: resistencia vascular pulmonar. PAD: presión de la aurícula derecha.

la disnea y de la descongestión¹⁴. Es importante destacar que se produjo un ligero descenso de la PA y de la RVS, ayudando a explicar la escasez de eventos de hipotensión. Otros estudios randomizados han evaluado los efectos de vasodilatadores sobre la PCP, pero en poblaciones más jóvenes y con los niveles de PAS más bajos que en el estudio de Ponikowski y col. y en el estudio RELAX-AHF. En el estudio VMAC (*Vasodilatation in the Management of Acute CHF*)¹⁶, nesiritide en comparación contra placebo disminuyó la PCP en 3,8 mm Hg en 3 horas de la infusión. Estos pacientes tenían ICA, disnea y congestión, una edad media de 62 años y una PAS media de 120 mm Hg. En el estudio SIRIUS II¹⁷, ularitide, un péptido natriurético, en comparación contra placebo disminuyó la PCP por 6 mm Hg luego de 6 horas de infusión a dosis elevadas; los pacientes padecían IC descompensada y disnea, una edad media de 60 años y una PAS media basal de 126 mm Hg.

¿Pero, estos cambios hemodinámicos a corto plazo están asociados a resultados clínicos beneficiosos a largo plazo? La disminución de la mortalidad por cualquier causa a los 180 días en el estudio RELAX-AHF no se ha asociado con disminución de la reinternación.

De hecho, la reducción de las reinternaciones no se ha demostrado utilizando todos los demás fármacos para el manejo de la ICA. Debido al pequeño número de muertes, la reducción de la mortalidad es un hallazgo incierto. Por lo tanto, las reducciones significativas de la mortalidad deben ser cuidadosamente consideradas.

En el estudio ASCEND-AHF (*Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure*)¹⁸ con una población similar al estudio RELAX-AHF, pero con una población de mayor edad (edad media de 67 años) que en el estudio VMAC, y con una PAS media al inicio del estudio de 120 mm Hg, O'Connor y col. encontraron que nesiritide contra placebo no redujo la rehospitalización por IC, ni la mortalidad por todas las causas, ni la mortalidad cardiovascular a los 30 días. Los principales resultados hemodinámicos de este estudio de Ponikowski y col.¹⁴ fueron elegidos adecuadamente y aplicables a la subpoblación de pacientes con ICA con PAS ≥ 115 mm Hg y TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m². La hipotensión y síncope fueron similares a aquellos en el grupo de placebo, por lo que pareciera que no existen problemas de seguridad. Por último, el análisis de información de costos y costo-efectividad proporcionarán una mejor idea de la utilidad de serelaxina en la práctica clínica.

¿Cómo actuaría serelaxina en diferentes subgrupos de pacientes con ICA?

Una reciente publicación de los autores del estudio RELAX-AHF¹⁹ ha demostrado que la mejoría de la sintomatología (especialmente la disnea), la muerte cardiovascular y la rehospitalización por IC o insuficiencia renal a los 60 días fueron estables entre los subgrupos de pacientes con ICA.

Sin embargo, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa a los 180 días mostraron algunos efectos diferenciales significativos entre los subgrupos. Estos resultados deben ser evaluados con precaución dado

el gran número de subgrupos estudiados y la baja tasa de mortalidad en algunos subgrupos²⁰. Los resultados del estudio RELAX-AHF-2, especialmente diseñado para evaluar los efectos de serelaxina sobre la mortalidad, esclarecerán esta cuestión.

Serelaxina fue bien tolerado sin problemas de seguridad aparentes y ejerció efectos hemodinámicos favorables en PCP y PAP, pero no cambió significativamente IC, en pacientes con ICA y PAS normal a elevada.

Recientemente en Febrero de 2014, la FDA (*Food and Drug Administration*) solicitó a la empresa farmacéutica a cargo de serelaxina (Novartis) la realización de un estudio en fase III con un número de pacientes (N=6375) para evaluar la mortalidad cardiovascular a los 180 días antes de determinar su aprobación para el tratamiento de la ICA²¹.

Conclusión

Los efectos hemodinámicos de serelaxina observados en los estudios realizados hasta el presente proporcionan un importante apoyo plausible para la mejoría de los signos y síntomas de congestión observados en pacientes con ICA. Serelaxina es un fármaco prometedor para el tratamiento de la ICA, con muchos efectos hemodinámicos, farmacológicos y clínicos positivos para los pacientes con sintomatología (disnea y congestión) con PAS normal a elevada e insuficiencia renal leve a moderada.

Recursos financieros

Los autores no tuvieron ningún apoyo financiero para la investigación.

Conflicto de intereses

El Dr. Sergio V. Perrone pertenece al *Advisory Board* de Novartis.

Referencias bibliográficas

1. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 557-573.
2. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the US, 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 428-434.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Mc-

- Donagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33: 1787-1847.
4. Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301: R267-R275.
 5. Teichman SL, Unemori E, Teerlink JR, Cotter G, Metra M. Relaxin: review of biology and potential role in treating heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7: 75-82.
 6. Dschietzig T, Teichman S, Unemori E, Wood S, Boehmer J, Richter C, Baumann G, Stangl K. Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability, and pharmacodynamic trial. *J Card Fail* 2009;15: 182-190.
 7. Du XJ, Bathgate RA, Samuel CS, Dart AM, Summers RJ. Cardiovascular effects of relaxin: from basic science to clinical therapy. *Nat Rev Cardiol* 2010;7: 48-58.
 8. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Weatherley BD, Marmor A, Katz A, Grzybowski J, Unemori E, Teichman SL, Cotter G. 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: 1429-1439.
 9. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Ponikowski P, Unemori E, Voors AA, Adams KF Jr, Dorobantu MI, Grinfeld LR, Jondeau G, Marmor A, Masip J, Pang PS, Werdan K, Teichman SL, Trapani A, Bush CA, Saini R, Schumacher C, Severin TM, Metra M. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381: 29-39.
 10. Hernandez A. Serelaxin: insights into its haemodynamic, biochemical, and clinical effects in acute heart failure. *Eur Heart J* 2014; 35:410-412.
 11. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Weatherley BD, Marmor A, Katz A, Grzybowski J, Unemori E, Teichman SL, Cotter G. 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: 1429-1439.
 12. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Ponikowski P, Unemori E, Voors AA, Adams KF Jr, Dorobantu MI, Grinfeld LR, Jondeau G, Marmor A, Masip J, Pang PS, Werdan K, Teichman SL, Trapani A, Bush CA, Saini R, Schumacher C, Severin TM, Metra M; 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: 29-39.
 13. Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Ponikowski P, Unemori E, Voors AA, Adams KF Jr, Dorobantu MI, Grinfeld L, Jondeau G, Marmor A, Masip J, Pang PS, Werdan K, Prescott MF, Edwards C, Teichman SL, Trapani A, Bush CA, Saini R, Schumacher C, Severin T, Teerlink JR; RELAX-AHF Investigators. 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: 196-206.
 14. Ponikowski P, Mitrovic V, Ruda M, Fernandez A, Voors AA, Vishnevsky A, Cotter G, Milo O, Laessing U, Zhang Y, Dahlke M, Zymliński R, Metra M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess haemodynamic effects of serelaxin in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2014;35: 431-441.
 15. Metra M, Teerlink JR, Voors AA, Felker GM, Milo-Cotter O, Weatherley B, Dittrich H, Cotter G. Vasodilators in the treatment of acute heart failure: what we know, what we don't. *Heart Fail Rev* 2009;14: 299-307.
 16. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure. *JAMA* 2002;287: 1531-1540.
 17. Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, Ristic AD, Miric M, Moiseyev VS, Kobalava Z, Nitsche K, Forssmann WG, Lu'ss H, Meyer M. Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2006;27: 2823-2832.
 18. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Me'ndez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365: 32-43.
 19. Metra M, Ponikowski P, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Hua TA, Severin T, Unemori E, Voors AA, Teerlink JR. Effects of serelaxin in subgroups of patients with acute heart failure: results from RELAX-AHF. *Eur Heart J* 2013;34: 3128-3136.
 20. Hernandez AV, Boersma E, Murray GD, Habbema JDF, Steyerberg EW. Subgroup analysis in therapeutic cardiovascular clinical trials: are most of them misleading? *Am Heart J* 2006;151: 257-264.
 21. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2013/1711047.shtml> (February 2014).