

KARDIA-2 alışması (Faz 1 alışma)

Cilt altı Zilebesiran injeksiyonu ile 24 saat kalıcı azalmalar: KontROLSÜZ Hipertansiyon İçin birseenek

American College of Cardiology (ACC) 2024'te sunulan ilginç çalışmalardan biri de KARDIA-2 alışmasıdır.

KARDIA-2, dirençli hipertansiyonu olan hastaları hedef almak üzere geliştirilen zilebesiran adı verilen bir RNA müdahale (RNA interference) ilacını araştırıyor.

Zilebesiran Nedir?

Zilebesiran, renin-anjiyotensin sisteminin en üst öncüsü olan ve tüm anjiyotensin peptidlerinin tek öncüsü olan hepatik anjiyotensinojeni hedef alan bir RNA müdahale tedavi edicisidir.

Buradaki kavram, hepatik anjiyotensinojen üretimini hedefleyerek, plazma anjiyotensinojen seviyelerinin yaklaşık %90'ını baskılayabilmekdir ve eğer anjiyotensinojen tükenirse, bu durumda teorik olarak renin, anjiyotensin I ve anjiyotensin II gibi tüm aşağı yönlü metabolitlerin de baskılanması gerekir. Bu, renin-anjiyotensin sisteminin tamamen baskılanmasına yönelik, mekanizma açısından anjiyotensin reseptör blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve renin inhibitörleri gibi pratikte sahip olduğumuz bazı mevcut oral ilaçlara benzeyen başka bir yaklaşımdır. Daha yukarı yönde hareket ettiğinden (upstream), sistemin daha kapsamlı eksiksiz bir şekilde baskılanma potansiyeli arz eder ve Zilebesiran ve bir RNA müdahale terapötiki olduğundan, seyrek dozlama ve uzun süreli etki ile deri altı tedavisi potansiyeli vardır. İlacın daha uzun bir etki süresine sahip olmasını sağlayan küçük bir müdahaleci RNA'dır (siRNA).

Dozu ne olmalı?

- Faz 1'de üzerinde çalışılan dozlama ile tek doz subkutan zilebesiran verildiğinde, plazma anjiyotensinojen ajanı düzeylerinin 2. haftaya kadar yaklaşık %95 veya %98'lik bir zirve seviyesine düşmesidir. Daha sonra seviyeler düzelmeye başlamadan önce anjiyotensinojen tek bir doz zilebesiranla 6 aya kadar sürdürölür ve bastırılır.
- .

Hipertansiyon tedavisinde karşılaşılan en büyük zorluklardan biri, yüksek tansiyonu tedavi etmek için bazıları jenerik ve düşük maliyetli olan pek çok ilacın bulunmasına rağmen, özellikle daha agresif hedeflere yönelik olarak kan basıncını tedavi etme konusunda iyi bir iş yapamıyor olmasıdır. Dolayısı ile yukarıda bu ajan mevcut antihipertansif tedavilerin ötesinde büyük umutlar getiriyor. Aslında uygulamaya baktığımızda hipertansiyon tanısı alan hastaların yaklaşık %40'ının kılavuzlarda

önerilen hedeflere göre tedavi edilmediğini görüyoruz. Bu, gerçek dünyada, pratikte büyük miktarda artık risk bırakıyor.

Bunların bir kısmının muhtemelen bakıma erişim, sağlığın sosyal belirleyicileri ve ilaçların maliyeti gibi birçok faktörden kaynaklandığını düşünüyoruz, ancak bir kısmı da hastaların reçeteli ilaçlar olsa bile ilaçlarını almamasıdır. Bilinmesi gereken bir diğer bileşen, hastaları rutin muayenede gören doktorların her şeyi olduğu gibi tutmaya eğiliminden vaz geçip özellikle kan basıncı konusunda bir an önce harekete geçmeden önce yükselmenin devam edip etmediğini görmeleri olabilir.

KARDIA'nın en önemli sonuçları neyi gösterdi? Ne öğretiyor?

KARDIA-2, bu yılın başlarında JAMA'da rapor edilen ve yayınlanan, hipertansiyonu olan hastaların ilaçlarının bırakıldığı ve daha sonra zilebesiran veya plasebo tedavisine randomize edildiği ilk KARDIA çalışmasının devamı niteliğindeki bir çalışmadır.

- ACC'de, KARDIA-2'de bildirilen bu çalışmada, tedavi edilmemiş hipertansiyonu olan veya bir veya iki ilaçla tedavi edilen hipertansiyonu hala kontrol edilemeyen hastalar, daha sonra amlodipin, indapamid veya olmesartan ile rastgele bir şekilde arka plan tedavisine geçildi.
- Daha sonra arka planda kan basıncı kontrolünü sağlamak için bu tedaviler 4 hafta boyunca açık etiketli olarak takip edildi. Kan basıncında kalıcı yükselme olan ve ilaçlarına sadık kalan hastalar daha sonra zilebesiran veya plasebo tedavisine randomize edildi.
- Çalışma, KARDIA-2, zilebesiran'ın, klinik uygulamada kan basıncında arka planda azalma sağlaması beklenen seviyelerde dozlandığını gördüğümüz bazı yaygın olarak kullanılan ilaç sınıflarına ek tedavi olarak etkisini araştırıyor.
- Araştırmanın temel bulguları, arka plandaki tedaviden (tiyazid diüretik, indapamid 2,5 mg; akalsiyum kanal blokeri, amlodipin 5 mg; veya güçlü bir anjiyotensin reseptör blokeri, olmesartan 40 mg) bağımsız olarak, plaseboya kıyasla zilebesiran eklenmesinin daha düşük olduğudur.
- 3 ayda 24 saatlik ambulator sistolik kan basıncında önemli azalmalarla ilişkilidir: Plaseboyla karşılaştırıldığında indapamid kolunda 12 mm Hg'ye kadar, amlodipin kolunda 10 mm Hg'ye kadar ve olmesartan kolunda 4 mm Hg'ye kadar düşüşler görüldü.
- *Sonuçta-* Zilebesiran eklenmesinin, kontrolsüz hipertansif bir popülasyonda pratikte yaygın olarak kullanılan standart ilaçlara kıyasla kan basıncını düşürmede artan etkilere sahip görüldü. 6 aylık verilere bakılırsa bu etkiler, en azından indapamid ve amlodipin kollarında 3 ay, sonra 6 aya kadar devam ediyor gibi görünüyor. En azından mevcut standart tedavilere göre artan etkinlik ve kan basıncını düşürmede tamamlayıcı etkiler olduğuna dair bazı kanıtlar vardır.

Böbrek Fonksiyonundaki Değişiklikler

Diğer önemli sonuç ise bu çalışmada, faz 1'de KARDIA-1'den elde edilen ek güvenliği tamamlayan ek kanıtların bulunmasıdır.

- Hiperkalemi, kötüleşen böbrek fonksiyonu veya ciddi hipotansiyon ile ilgili herhangi bir önemli endişe tespit edilmedi; ancak çalışma sırasında daha fazla hafif hiperkalemi atağı ve böbrek fonksiyonunda bazı geçici düşüşler görüldü ve daha fazla düşük tansiyon vakası rapor edildi.

Bu bulguların getirdiği yanıtı beklenen önemli sorular:

Böbrek fonksiyonundaki bu değişiklikler, örneğin bir ACE inhibitörünün başlatılmasından sonra görebileceğiniz değişikliklere benziyor mu? Böbrek fonksiyonu için bu tür bir tedavinin uzun vadeli fayda sağlayabileceğine inanılmalı mı? Böbrek koruyucu olabilirler mi?

Bunların kanıtlanması gerekiyor, Bazı hastalarda tahmini glomerüler filtrasyon hızında %30'a varan erken bir düşüş görülür. Ancak tekrarlanan testlerde, zilebesiranla tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonundaki bu değişikliklerin çoğunun zayıfladığı görülüyor.

ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri ve bu ekseninde aktif olan diğer ilaçlar gibi, böbrek fonksiyonu üzerinde bazı erken etkiler görülebilir. Bu ajanlar gibi böbrek fonksiyonu açısından bu yaklaşımın uzun vadeli bir koruma sağlayıp sağlamadığını, araştırmalarda daha fazla araştırılması gerekiyor. **Fakat Bu eksenin baskılanmasının, özellikle diyabet veya proteinürisi olan yüksek riskli böbrek popülasyonlarında değerli olduğuna inanmak için nedenler var.**

- Dikkate alınabilecek diğer riskler açısından, özellikle de bu yoldan kaynaklanan anjiyoödem gibi şeyler açısından, bu ilacın, renin-anjiyotensin ilaçlarıyla ödem öyküsü olan kişiler için sorun yaratabileceğine inanmak için herhangi bir neden bulunmadı
- Şu ana kadarki deneyimlerimizde anjiyoödeme ilişkin herhangi bir endişe sinyali görülmedi. Güven verici özelliklerinden biri de bu ilacın karaciğerde yalnızca hepatik anjiyotensinojeni baskılayacak hedefe yönelik bir etkiye sahip olmasıdır. ACE inhibitörlerinin veya neprilisin inhibitörlerinin anjiyoödeme bağlı etkilerinin çoğunun, bradikinin metabolizması üzerindeki etkileriyle ilgili olduğu düşünülüyor. Burada anjiyotensinojen geni ve RNA üzerinde çok hedefe yönelik bir etki olduğu için anjiyoödem sinyali olması gerektiğini düşünmüyor ve şu ana kadar da görülmedi.

Tedaviyi tersine çevirme: Geri Döndürücü Ajan Olmadan Uzun Süreli hipotansif Etki

Etki süresinin uzun olması açısından, insanların da gündeme getirdiği sorulardan biri de hipotansiyon sorunu yaşadığında hastaya ne olur? bu bunu inceleyen nispeten küçük bir çalışma olup, bu tedavi daha yaygın bir şekilde kullanılabilir hale gelecektse, gerçek tedaviyi tersine çevirmenin bilinen bir seçeneği olmadığıdır.

Birincisi, , şu ana kadar biriken deneyimlerde ciddi bir hipotansiyon sinyalinin olmamasının güven verici olduğu umuluyor. Bilindiği gibi, deney nispeten kısa sürdü, hasta popülasyonu oldukça küçüktü ve çok fazla yüksek riskli hastayı kapsamadı. Emin olabilmemiz için daha

uzun vadeli güvenlik verilerine ihtiyaç olduğu düşünülüyor. Şu ana kadar kaydedilen birkaç güven verici şey:

- Erken faz 1 deneyiminde, yüksek sodyumlu diyetlerin zilebesiran ile tedavi edilen hastalarda kan basıncı üzerindeki etkisinin incelenmesine yönelik bir bileşen vardı; tuz yüklemesi ile zilebesiran'ın kan basıncını düşürücü etkisinde bir düzelme olduğu görülmektedir, ortaya çıkan etki öyle görünüyor ki, **“tuz yüklemesi” ile** Zilebesiran'ın tansiyonu düşürücü etkisinden **“kurtarıcı”** özelliği bulunmaktadır.
- Ayrıca, zilebesiran ile tedavi edilen hayvanların, **norepinefrin, anjiyotensin II ve hacim yüklemesi dahil olmak üzere geleneksel pressör ajanlara hala yanıt verdiklerini** gösteren hayvan modellerindeki klinik öncesi deneyimlerden elde edilen bazı veriler de mevcuttur. Son olarak, daha ciddi hipotansiyon gözlenmesi durumunda zilebesiran için hedefe yönelik bir geri döndürme maddesinin ajanların geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Kan Basıncını Düşürücü Etkisi Daha Tutarlı

Bunun kardiyovasküler sonuçlar açısından anlamlı bir faydaya dönüşüp dönüşmeyeceğini henüz görülmemiş olsa da, diğer potansiyel avantajının kan basıncını düşürme etkisinin tutarlılığı olduğu görülüyor. Bir hasta ağızdan ilaç aldığı anda, ilacın yarı ömrü aşıldığında kan basıncının yeniden yükselme (rebound) eğiliminde olduğunu biliniyor.

Uygulamada ağızdan ilaç alan hastalarda, özellikle de zaman zaman ilaçları almayı atladıkları durumlarda, kan basıncında büyük miktarda değişkenlik vardır, ve büyük veri kümelerindeki kan basıncı değişkenliği, sonuçların kötüleşmesine ilişkin bazı risklerle ilişkili görünüyor. Ne kadar çok oynaklık görülürse, risk o kadar çok ve yüksektir.

Zilebesiran gibi RNA müdahale tedavilerinin sağladığı bir fırsat da, kan basıncında 24 saatlik süre boyunca kalıcı azalmalar sağlayacak kadar tutarlı bir antihipertansif etkinin olmasıdır.

- Kan basıncı gece gündüzki kan basıncı kadar düşer.
- Ziyaretler arasında görülen kan basıncı düşüşü miktarında çok fazla değişiklik (salınmalar) yoktur. Bunun pratikte anlamlı bir faydaya mı yoksa mevcut diğer tedavilere göre herhangi bir avantaja mı dönüştüğü gelecekteki çalışmalarda öğrenilmesi gereken önemli bir etkidir.