.

KARDIA-3: Kronik Böbrek Hastalığı Olan ve Olmayan, Yerleşmiş Kardiyovasküler Hastalığı veya Yüksek Kardiyovasküler Riski Bulunan Hipertansiyonlu Yetişkinlerde İlave Tedavi Olarak Zilebesiran

Dr. İskan Zengin

KARDIA-3: Kronik Böbrek Hastalığı Olan ve Olmayan, Yerleşmiş Kardiyovasküler Hastalığı veya Yüksek Kardiyovasküler Riski Bulunan Hipertansiyonlu Yetişkinlerde İlave Tedavi Olarak Zilebesiran

KARDIA-3: Zilebesiran as Add-on Therapy in Adults with Hypertension and Established Cardiovascular Disease or High Cardiovascular Risk with and without Chronic Kidney Disease
Hazırlayan: Dr. İskan Zengin
Uzman Dr, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı.

Giriş
Hipertansiyon, kardiyovasküler (KV) hastalıklar için değiştirilebilir en güçlü risk faktörüdür. Etkili antihipertansif ilaçların varlığına rağmen, birçok hasta kılavuzların önerdiği kan basıncı hedeflerine ulaşamamaktadır. Çoklu oral ilaç rejimlerine uyumsuzluk, kan basıncı değişkenliğine katkıda bulunarak KV olay riskini artırabilmektedir. Kan basıncı kontrolü, hipertansiyonu olan ABD'li yetişkinlerin yaklaşık %20'sini etkileyen kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar için de kritik öneme sahiptir; çünkü kontrollü kan basıncı KBH ilerlemesini yavaşlatır ve KV riskini azaltır.

Amaç
Zilebesiran, hepatik anjiyotensinojen üretimini azaltan ve 6 ayda bir uygulanan subkütan dozlama ile kan basıncının (KB) sürekli kontrolünü iyileştirme potansiyeline sahip, araştırma aşamasındaki bir RNA interferans terapötiğidir. KARDIA-3, bir Faz 3 kardiyovasküler (KV) sonlanım çalışmasının tasarımına yön vermek amacıyla, kronik böbrek hastalığı olan veya olmayan, yüksek kardiyovasküler risk taşıyan ve kontrolsüz hipertansiyonu bulunan hastalarda zilebesiranı değerlendirmiştir.

Zilebesiran ve Önceki Faz 2 Çalışmaları

- **KARDIA-1:** Hafif ila orta dereceli hipertansiyon hastalarında yapılan bu çalışmada, zilebesiran monoterapisi (150, 300 veya 600 mg tek doz) plaseboya kıyasla 3. ve 6. aylarda 24 saatlik ortalama ambulatuvar ve ofis sistolik kan basıncını (SKB) anlamlı ölçüde düşürmüştür. En sık bildirilen yan etkiler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve müdahale gerektirmeyen hafif, geçici hiperkalemi olmuştur.
- **KARDIA-2:** Yetersiz kontrol edilen hipertansiyon hastalarında tek bir standart antihipertansife ek olarak verilen 600 mg zilebesiran dozu, 3. ayda SKB'yi plaseboya kıyasla belirgin şekilde düşürmüş ve bu etki büyük ölçüde 6. aya kadar sürmüştür.

Tasarım ve yönetim
KARDIA-3; Faz 2, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaydı. Çalışmaya uygun hastalar; 2 ile 4 farklı antihipertansif ilaç ile tedavi edilmelerine rağmen kontrolsüz hipertansiyonu (tarama esnasında ortalama ofis sistolik KB 140–170 mmHg ve randomizasyon öncesindeki 7 gün içinde 24 saatlik ortalama ayaktan sistolik KB 130–170 mmHg) bulunan ve yerleşmiş kardiyovasküler hastalığı veya yüksek KV riski taşıyan bireylerden oluşmaktaydı.

Hasta Popülasyonu: Çalışmaya, oturur pozisyondaki otomatik ortalama ofis SKB'si 140-170 mmHg arasında olan ve stabil antihipertansif tedavisi alan yetişkinler kaydedilmektedir. Hastaların tarama aşamasında şu özelliklerden en az birini taşıması gerekmektedir:

- Miyokard enfarktüsü, iskemik inme veya periferik, koroner ya da karotis arter hastalığı dahil belgelenmiş geçmiş KV öyküsü.
- %15 veya daha yüksek 10 yıllık aterosklerotik KV hastalık (ASCVD) risk skoru.
- 30 ila <60 mL/dk/1,73 m² arasında tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR).

Ayrıca sekonder hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, günde 3 gramdan fazla proteinüri ve 4,8 mEq/L'den yüksek serum potasyum seviyeleri dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir.
Kohort A'daki (eGFR ≥ 45 mL/dk/1.73 m²) hastalar 1:1:1 oranında tek subkütan doz zilebesiran 300 mg, 600 mg veya plasebo alacak şekilde; Kohort B'deki (eGFR 30 ila < 45 mL/dk/1.73 m²) hastalar ise 1:1:1:1 oranında 150 mg, 300 mg, 600 mg zilebesiran veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir.
Çalışmanın birincil sonlanım noktası, 3. ayda ortalama oturur ofis SKB'sinde başlangıca göre olan değişimdir. İkincil sonlanım noktaları arasında 6. aydaki ofis SKB ve diyastolik kan basıncı değişimleri, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı değişimleri ve yan etkilerin sıklığı (güvenlilik) yer almaktadır.

Bulgular
Genel olarak 373 hasta (Kohort A: 270; Kohort B: 103) randomize edilmiştir (ortanca yaş 68.0 [62–74] yıl; %44.5'i kadın; %23.3'ü Siyahi). Kohort A'da 3. ayda, 300 mg ve 600 mg dozları için ofis sistolik kan basıncında zilebesiran ile plasebo arasındaki en küçük kareler ortalaması farkları (%95 GA) sırasıyla -5.0 (-9.9, -0.2, p=0.04) mmHg ve -3.3 (-8.2, 1.6, p=0.18) mmHg olarak bulunmuş olup; p-değerleri çokluluk (multiplisite) ayarlaması yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Kohort A ve B genelinde gözlenen advers olayların (yan etkilerin) çoğu hafif veya orta şiddette ve geçici karakterde olmuştur. Hiperkalemi, hipotansiyon ve böbrek disfonksiyonu görülme oranları düşük saptanmış ve bu durumların çoğu ardışık ölçümlerle doğrulanmamıştır. Doza bağımlı advers olay gelişimine dair herhangi bir kanıt izlenmemiştir.

Sonuçlar
KARDIA-3, düşük başlangıç eGFR'sine (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) sahip hastalar da dahil olmak üzere, yüksek KV (kardiyovasküler) riski taşıyan ve kontrolsüz hipertansiyonu bulunan hastalarda zilebesiranın kabul edilebilir bir güvenlilik profiline sahip olduğunu göstermiştir. Faz 2 zilebesiran klinik araştırma programından elde edilen kanıtların bütünü; hipertansiyonu ve yerleşmiş KV hastalığı veya yüksek KV riski bulunan hastaların dahil edildiği, devam etmekte olan küresel bir KV sonlanım çalışması olan ZENITH'in tasarımına yön vermiştir.

Klinik Yorum
KARDIA-3 çalışmasının sonuçlarını spesifik olarak hipertansiyon (HT) yönetimi ve klinik pratiği penceresinden değerlendirdiğimizde, bu çalışmanın standart tansiyon tedavisinde uzun süredir aşılamayan bazı kronik sorunlara yenilikçi çözümler sunduğunu görüyoruz. Hipertansiyon tedavisindeki en büyük engel, ilaçların etkisizliği değil, hastaların ilaçları düzenli kullanmamasıdır. KARDIA-3'te test edilen Zilebesiran, kan basıncını düşürmek için günlük oral haplar yerine 6 ayda bir uygulanan subkutan (cilt altı) enjeksiyon stratejisi sunmaktadır. Bu durum, hipertansiyon yönetimini adeta bir "aşı takvimi" rahatlığına dönüştürerek, unutkanlık veya "çok fazla hap yutma" (polifarmasi) yorgunluğundan kaynaklanan tedavi başarısızlıklarını ortadan kaldırma potansiyeline sahiptir. Çalışmaya dahil edilen hastalar sıradan HT hastaları değil; halihazırda 2 ila 4 farklı tansiyon ilacı kullanmasına rağmen sistolik kan basıncı hala 140-170 mmHg bandında seyreden, yani dirençli/kontrolsüz hipertansiyonu olan yüksek riskli bireylerdir. Tansiyon kılavuzlarına göre, popülasyon bazında sistolik kan basıncındaki 5 mmHg'lik bir kalıcı düşüş, inme ve iskemik kalp hastalığı riskini %10-15 oranında azaltmaktadır. Bu arka plan tedavisi üzerine Zilebesiran 300 mg eklendiğinde sağlanan -5.0 mmHg'lik ek düşüş, klinik olarak oldukça kıymetlidir. Zilebesiran, anjiyotensinojen üretimini doğrudan karaciğerde susturmasına rağmen, çalışmada hiperkalemi ve hipotansiyon oranlarının düşük kalması büyük bir avantajdır. Özellikle KBH (Kronik Böbrek Hastalığı) eGFR < 45 olan kırılgan grupta bu yan etkilerin tolere edilebilir seviyede kalması, ilacın nefrolojik açıdan da güvenli bir HT ajanı olabileceğini göstermektedir. Geleneksel günlük haplarda kan basıncı gün içinde pik ve dipler yapar. Bu dalgalanmalar damar endoteline zarar vererek aterosklerozu hızlandırır. Zilebesiran'ın karaciğerdeki sürekli baskılayıcı etkisi, 24 saatlik kan basıncında çok daha pürüzsüz ve sürekli bir kontrol sağlama vaadi taşımaktadır. Bu "düz çizgi" şeklindeki kontrol, hedef organ hasarını (kalp büyümesi, böbrek yetmezliği) önlemede hayati öneme sahip olabilir. Özetle KARDIA-3; hipertansiyonu "her gün ilaç alınması gereken bir hastalık" olmaktan çıkarıp, "yılda iki kez klinikte yönetilen kronik bir durum" haline getirme vizyonunun en güçlü adımlarından biridir. Eğer devam eden Faz 3 (ZENITH) çalışması bu kan basıncı düşüşünün majör kardiyovasküler olayları (kalp krizi, inme) engellediğini kanıtlarsa, hipertansiyon kılavuzlarında temel bir paradigma değişimi yaşanması muhtemeldir.

Kaynak
Pagidipati, N., Weber, M., Saxena, M., Williams, B., Goodman, S. G., Xiang, Z., ... & Granger, C. B. (2026). KARDIA-3: Zılebesıran As Add-On Therapy In Adults Wıth Hypertensıon And Establıshed Cardıovascular Dısease Or Hıgh Cardıovascular Rısk Wıth And Wıthout Chronıc Kıdney Dısease. *Journal of Hypertension*, *44*(Suppl 1), e231-e232.