.

Kontrolsüz veya Dirençli Hipertansiyonu Olan Hastalarda Baxdrostat'ın Uzun Dönem Etkinliği ve Güvenliliği: BaxHTN Faz 3 Çalışmasının Sonuçları

Dr. Murat Küçükukur

Kontrolsüz veya Dirençli Hipertansiyonu Olan Hastalarda Baxdrostat'ın Uzun Dönem Etkinliği ve Güvenliliği: BaxHTN Faz 3 Çalışmasının Sonuçları

Dr. Murat Küçükukur
İzmir Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

BaxHTN çalışmasında aldosteron sentaz inhibitörü baxdrostat, kontrolsüz veya dirençli hipertansiyonu olan hastalarda 12. haftada oturur pozisyonda ölçülen sistolik kan basıncını (SKB) plaseboya göre 8,7 ile 9,8 mmHg daha fazla düşürmüştü [1]. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2026 Kongresi'nde sunulan bir yıllık analizde bu fark 52. haftada 12,6 mmHg olarak bulundu ve baxdrostat alan hastaların %54,2'sinde SKB 130 mmHg'nin altına indi [2]. Hiperkalemi, hiponatremi ve tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki (eGFR) azalma ise uzun dönemde de yakın izlem gerektiren başlıca güvenlik sorunları olarak öne çıktı.

Giriş
Birden fazla ilaca rağmen kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda aldosteronun, vücudun sodyum durumuna göre uygunsuz biçimde yüksek salgılanması hem hipertansiyonun sürmesinde hem de hedef organ hasarının gelişmesinde belirleyici bir rol oynar [1]. Bu yolu hedefleyen mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) etkili ilaçlardır; ancak doza bağlı yan etkileri nedeniyle günlük pratikte yeterince kullanılamazlar ve renin ile aldosteron düzeylerinde kompansatuvar bir artışa yol açarlar [1]. Baxdrostat ise aldosteronu reseptör düzeyinde değil, doğrudan yapım aşamasında hedefler: sentezin son basamaklarını katalizleyen CYP11B2 enzimini seçici olarak baskılar [1]. Yaklaşık 30 saatlik yarılanma ömrü sayesinde günde tek doz kullanılabilen ilaç [3], diğer antihipertansiflerle birlikte kullanılmak üzere ABD'de ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde onay almıştır [2,4].

Çalışmanın tasarımı
BaxHTN, 214 merkezde yürütülmüş çok uluslu, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmasıdır [1]. Diüretik dahil iki (kontrolsüz hipertansiyon) ya da en az üç (dirençli hipertansiyon) antihipertansif ilacın en yüksek tolere edilen dozlarına karşın sistolik kan basıncı (SKB) 140 mmHg veya üzerinde ve 170 mmHg'nin altında olan erişkinler çalışmaya alındı. Tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) 45 mL/dk/1,73 m² veya üzerinde, serum potasyumunun 3,5 ile 5,0 mmol/L arasında olması gerekiyordu; MRA ya da potasyum tutucu diüretik kullanan hastalar dışlandı [2]. Randomize edilen 796 hastanın yaş ortalaması 61 civarındaydı, %73'ü dirençli hipertansiyon tanısı taşıyordu ve ortalama başlangıç kan basıncı 149/87 mmHg idi [1]. Çalışma toplam 52 hafta süren dört bölümden oluşuyordu (Tablo 1).

Tablo 1. BaxHTN çalışmasının bölümleri [1].

Bölüm	Hafta	Tasarım
1	0–12	Çift kör; baxdrostat 1 mg, 2 mg veya plasebo (1:1:1). Birincil sonlanım noktası bu bölümde değerlendirildi.
2	12–24	Açık etiketli; 2 mg grubu tedaviye devam etti, 1 mg ve plasebo grupları 2 mg baxdrostat ya da standart tedaviye yeniden randomize edildi.
3	24–32	Çift kör randomize ilaç kesilme dönemi; 2 mg baxdrostata devam veya plaseboya geçiş (2:1).
4	32–52	Açık etiketli uzatma; uzun dönem güvenlik.

Ana çalışmanın sonuçları

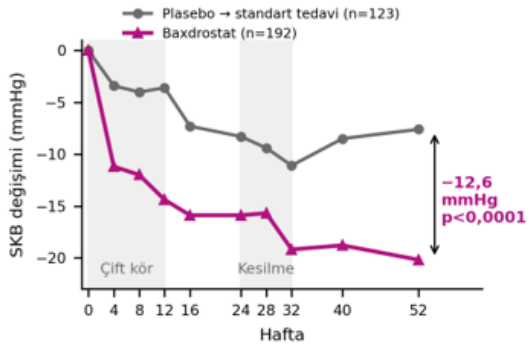
Birinci bölümün sonunda SKB, plaseboya kıyasla 1 mg baxdrostat ile 8,7 mmHg, 2 mg ile 9,8 mmHg daha fazla azaldı (her iki karşılaştırma için p<0,001) [1]. Dirençli hipertansiyon alt grubunda fark 9,1 ve 9,8 mmHg ile benzer düzeydeydi. Baxdrostat gruplarında hastaların %39,4 ve %40,0'ı SKB'de 130 mmHg'nin altına inerken bu oran plasebo grubunda %18,7 idi. Randomize ilaç kesilme döneminde plaseboya geçen hastalarda SKB sekiz haftada yalnızca 1,4 mmHg yükseldi, tedaviye devam edenlerde ise 3,7 mmHg daha düştü (fark 5,1 mmHg; p=0,002). Yazarlar, ilacın bir hafta içinde dolaşımdan temizlenmesine karşın etkisinin yavaş kaybolmasını, baxdrostatın sodyum dengesi üzerinden etki göstermesiyle açıkladı. İlk 12 haftada 2 mg grubunda serum potasyumu hastaların %3,0'ında 6,0 mmol/L'yi aştı, %1,5'i hiperkalemi nedeniyle tedaviyi bıraktı, %22,8'inde serum sodyumu 135 mmol/L'nin altına indi ve eGFR ortalama 6,9 mL/dk/1,73 m² azaldı [1].

Bir yıllık sonuçlar

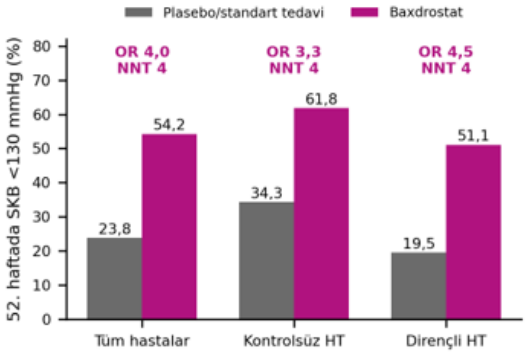
Uzun dönem analizinde, 52 hafta boyunca baxdrostat alan 192 hasta, ilk 12 hafta plasebo ve sonrasında standart tedavi alan 123 hastayla karşılaştırıldı [2]. Güvenlik analizi önceden planlanmış, etkinlik analizi ise sonradan (post hoc) yapılmıştı. Baxdrostat grubu iki doz kolunun birleştirilmesiyle oluşturuldu ve bu hastalar 12. haftadan itibaren 2 mg kullandı. Açık etiketli dönemlerde mevcut antihipertansif tedavi her iki grupta araştırmacı hekimin kararıyla değiştirilebildi; MRA kullanımına ise yalnızca standart tedavi grubunda izin verildi. Bir yılı tamamlayan hasta sayısı baxdrostat grubunda 138, standart tedavi grubunda 106 idi ve medyan tedavi süresi 364 gündü.

52. haftada baxdrostat grubunda SKB, standart tedavi grubuna göre 12,6 mmHg daha düşüktü (%95 güven aralığı 8,5–16,7; p<0,0001; Şekil 1). Başlangıç SKB'si 130 mmHg ve üzerinde olan hastalarda hedefe ulaşma oranı %54,2'ye karşı %23,8 bulundu (olasılık oranı 4,0; tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 4). Aynı oranlar kontrolsüz hipertansiyonda %61,8 ve %34,3, dirençli hipertansiyonda %51,1 ve %19,5 idi (Şekil 2). Serum aldosteronu 32. haftada baxdrostat grubunda medyan %73,5 azalırken standart tedavi grubunda %4,8 arttı; plazma renin aktivitesi ise baxdrostat ile yükseldi [2].

Toplam 54 haftalık izlemde istenmeyen olay sıklığı baxdrostat grubunda %68,8, standart tedavi grubunda %49,6; ciddi istenmeyen olay sıklığı sırasıyla %12,0 ve %7,3 idi (Tablo 2). Her iki grupta birer ölüm gerçekleşti. Tıbbi müdahale gerektiren hiperkalemi yalnızca baxdrostat grubunda görüldü (%14,1) ve hastaların %5,7'si bu nedenle tedaviyi bıraktı. Serum potasyumundaki ortalama artış 12. haftada 0,4 mmol/L, 24. ve 52. haftalarda 0,5 mmol/L idi; standart tedavi grubunda değişim 0,04 mmol/L'yi geçmedi. eGFR ise 12., 24. ve 52. haftalarda sırasıyla 5,2, 7,7 ve 10,4 mL/dk/1,73 m² azaldı; standart tedavi grubunda 52. haftadaki azalma 1,7 mL/dk/1,73 m² oldu (Şekil 3) [2].



Şekil 1. Oturur pozisyonda ölçülen SKB'de başlangıca göre değişim (en küçük kareler ortalaması). Kesilme: randomize ilaç kesilme dönemi. Ara hafta değerleri sunum grafiğinden yaklaşık olarak aktarılmıştır. Williams ve

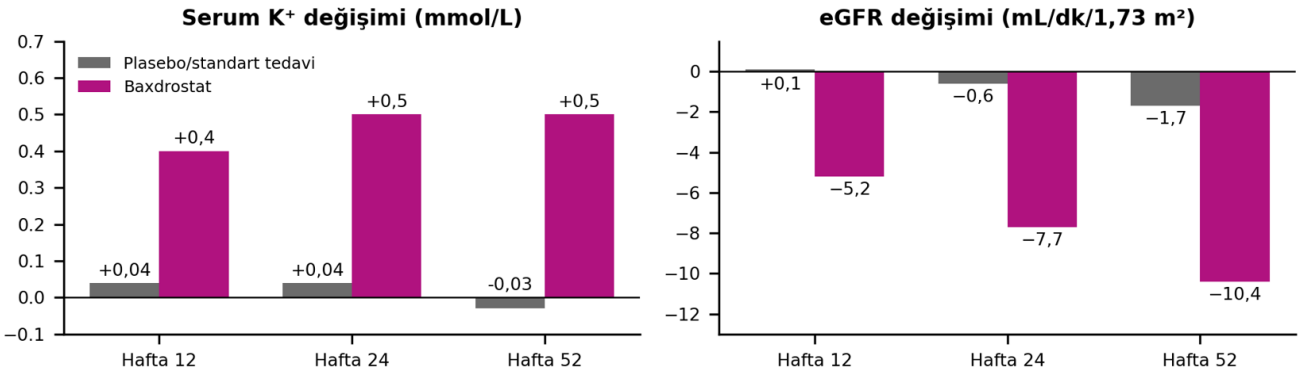


Şekil 2. 52. haftada SKB'si 130 mmHg'nin altında olan hasta oranı; yalnızca başlangıç SKB'si 130 mmHg ve üzerinde olan hastalar. OR: olasılık oranı; NNT: tedavi edilmesi gereken hasta sayısı. Williams ve

Tablo 2. 54. haftaya kadar güvenlik verileri [2]. –: uygulanamaz.

Olay	Baxdrostat (n=192)	Plasebo/standart tedavi (n=123)
Herhangi bir istenmeyen olay	%68,8	%49,6
Ciddi istenmeyen olay	%12,0	%7,3
Ölüm	1 (%0,5)	1 (%0,8)
İstenmeyen olay nedeniyle tedaviyi bırakma	%11,5	–

Hiperkalemi nedeniyle tedaviyi bırakma	%5,7	–
Tıbbi müdahale gerektiren hiperkalemi	%14,1	0
Tıbbi müdahale gerektiren hiponatremi	%3,6	0
Tıbbi müdahale gerektiren hipotansiyon	%5,7	%2,4



Şekil 3. Serum potasyumu ve eGFR'de başlangıca göre ortalama değişim. Williams ve ark.'dan uyarlanmıştır [2].

Değerlendirme

BaxHTN'nin bir yıllık verileri, aldosteron sentaz inhibisyonuyla sağlanan kan basıncı düşüşünün zamanla zayıflamadığını göstermektedir [2]. Elde edilen yaklaşık 12 mmHg'lik fark, büyük meta-analizlerde kardiyovasküler olay ve ölüm riskinde anlamlı azalmayla ilişkilendirilen düzeydedir [5,6]. Buna karşın güvenlikle ilgili sorunlar uzun dönemde daha belirgin hâle gelmiştir. Hiperkalemi nedeniyle tedaviyi bırakma oranı 12 haftalık dönemdeki %1,5'ten bir yılda %5,7'ye çıkmıştır; ancak iki analizin hasta grupları birebir aynı değildir. eGFR'deki azalmanın ilk haftalardan sonra da yavaş biçimde sürmesi, ilaç kesilme döneminde görülen kısmi düzelmeye karşın uzun dönem böbrek etkilerinin ayrıca değerlendirilmesini gerektirmektedir [1,2].

Sonuçlar yorumlanırken bazı kısıtlılıklar göz önünde tutulmalıdır. İlk 12 haftadan sonraki karşılaştırma açık etiketlidir, etkinlik analizi önceden planlanmamıştır ve standart tedavi grubunda tedavi değişikliklerine izin verilmiştir. eGFR'si 45 mL/dk/1,73 m²'nin altında ya da başlangıç potasyumu 5,0 mmol/L ve üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Kardiyovasküler ve böbrek sonlanımlarına ait veri henüz yoktur; bir yıllık sonuçlar da hakemli bir dergide yayımlanmamıştır.

Klinik açıdan baxdrostat, ilaç uyumu ve ikincil nedenler değerlendirildikten sonra, böbrek fonksiyonu ve potasyum düzeyi uygun olan dirençli hipertansiyon hastalarında yeni bir tedavi seçeneğidir. Potasyum ve sodyumdaki değişiklikler büyük ölçüde tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıktığından ve eGFR'deki azalma sonraki aylarda da sürdüğünden, tedavinin başlangıcında ve uzun dönemde düzenli aralıklarla potasyum, sodyum ve eGFR takibi yapılması uygun olacaktır [1,2].

Kaynaklar

1. Flack JM, Azizi M, Brown JM, Dwyer JP, Fronczek J, Jones ESW, et al. Efficacy and safety of baxdrostat in uncontrolled and resistant hypertension. N Engl J Med. 2025;393:1363-74.
2. Williams B, Azizi M, Brown JM, Dwyer JP, Fronczek J, Jones ESW, et al. Long-term efficacy and safety of baxdrostat in patients with uncontrolled or resistant hypertension: results from the BaxHTN phase 3 trial. Presented at: European Society of Cardiology (ESC) Congress 2026; 2026 Aug 30; Munich, Germany.
3. Freeman MW, Bond M, Murphy B, Hui J, Isaacsohn J. Results from a phase 1, randomized, double-blind, multiple ascending dose study characterizing the pharmacokinetics and demonstrating the safety and selectivity of the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in healthy volunteers. Hypertens Res. 2023;46:108-18.
4. US Food and Drug Administration. BAXFENDY (baxdrostat) tablets: prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2026 [cited 2026 Oct 11]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/219878Orig1s000lbl.pdf
5. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:957-67.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-

pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet. 2021;398:1053-64.