

## CUPID 2: A phase 2b Trial Investigating the Efficacy and Safety of the Intracoronary Administration of AAV1/SERCA2a in Patients with Advanced Heart Failure.

Doç. Dr. Hakan Altay

*Orta-ciddi düşük EF'li KY'de gen terapi yolu ile SERCA2a aktivitesini artırmak tekrarlayan hastane yatışlarını ve terminal olayları(ölüm, transplantasyon ve sol ventrikül destek cihazı ihtiyacı) azaltmadı.*

Düşük EF'li kalp yetersizliğinde (KY) bozulmuş kardiyak isoform olan sarkoplasmik reticulum Ca(2+) ATPaz aSERCA2a (SERCA2a) aktivitesinde azalma önemli yer tutar. SERCA2a kalp kasında kontraksiyon/relaksasyon birlikteliğinde Ca(2+) kullanımını belirler. Kalp yetersizliğinde bu enzimin son dönem kalp hücrelerinde tekrardan oluşturulması ile bozulmuş olan kalp kası kontraksiyonu,relaksasyonu ve kalsiyum devrini düzelttiği deneysel ortamlarda gösterilmiştir.

SERCA2a aktivitesinin gen terapi yolu ile artırılmasının kardiyak performans ile birlikte klinik sonlanımlarda iyileşme sağladığı birçok deneysel modelde gösterilmiştir. CUPID 1 alışmasında (Faz 1/faz 2a alışma) KY hastalarında recombinant adeno-associated virus serotype 1(AAV1)/SERCA2a'nın kardiyak fonksiyonlarda düzelme ile birlikte tekrarlayan KY olay hızında azalma tespit etmiştir.

CUPID 2 faz 2b çalışması, perkütan intrakoroner yol ile AAV1/SERCA2a verilmesinin orta-ciddi KY olan hastaların klinik sonlanımlarına etkisi ile birlikte bu yaklaşımın güvenilirliğinin test edildiği çift kör, internasyonal, çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya 18-80 yaş arası, optimal tedaviye ragmen NYHA II-IV olan, iskemik veya iskemik olmayan, Ef < %35 olan ve artmış natriuretic peptid seviyesi veya son 6 ayda KY'ye hospitalizasyonu olan hastalar dahil edildi. Çalışma ilacı olan AAV1/SERCA2a infüzyon pompası aracılığı ile 10 dakikada epikardiyal koroner artere verildi, öncesinde nitrogliserin infüzyonu yapıldı. Primer sonlanım noktası ilk terminal olay( tüm nedenlere bağlı ölüm, transplantasyon ve sol ventrikül destek cihazı ihtiyacı) ile birlikte KY'ye bağlı hospitalizasyon veya ambulatuvar KY kötüleşmesine kadar geçen zaman idi. Hastalar 12 ay boyunca izlendi.

Primer sonlanım kriterlerine uyan 232 tekrarlayan olaydan 128'i placebo grubunda 104'ü AAV1/SERCA2a verilen grupta gerçekleşti. AAV1/SERCA2a ile tedavi tekrarlayan olay hızını azaltmada etkili bulunmadı(HR, 0.93; güvenlik aralığı 0.53-1.65, p=0.81). Aynı zamanda AAV1/SERCA2a tedavisi ilk terminal olaya kadar geçen zamanda da iyileşme sağlamadı ( p=0.40). Sekonder sonlanım noktaları olan NYHA fonksiyonel sınıf, 6 dak yürüme testi, KCCQ skor ve NT-proBNP seviyeleri açısından tedavi ve placebo grubunda fark gözlenmedi. KV ölüm de her iki grupta benzerdi ( p=0,43). AAV1/SERCA2a güvenlik parametrelerine baktığımızda 3. Ayda BUN değerlerinde artış olmasına ragmen kreatinin veya EGFR'de fark gözlenmedi. Tedavi grubunda hücre aracılı bağışıklık cevabı izlenmedi.

Sonuç olarak orta-ciddi KY hastalarında perkütan intrakoroner yol ile verilen AAV1/SERCA2a tedavisi tekrarlayan hastane yatışlarını veya terminal olayları (ölüm, transplantasyon ve sol ventrikül destek cihazı ihtiyacı) azaltmadı. Bu tedaviye bağlı güvenlik sorunu yaşanmadı.