.

Kronik Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Oral Relaksin Reseptör Agonisti AZD5462: LUMINARA Çalışmasının Primer Sonuçları

Dr. Zeynep Kumral

Kronik Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Oral Relaksin Reseptör Agonisti AZD5462: LUMINARA Çalışmasının Primer Sonuçları

Oral Relaxin Receptor Agonist AZD5462 in Participants With Chronic Heart Failure: Primary Results From the LUMINARA Trial

Dr. Zeynep Kumral

Giriş
Kronik kalp yetersizliğinde (KKY) kılavuz temelli tedavilere rağmen semptom, hastaneye yatış ve mortalite açısından önemli bir rezidüel risk sürmektedir. Relaksin-2 hormonu, relaksin ailesi peptit reseptörü 1'i (RXFP1) aktive ederek vazodilatasyon sağlar; sistemik vasküler direnci, ön yükü ve ard yükü azaltabilir. AZD5462, KKY'de uzun süreli kullanım için geliştirilen, günde tek doz uygulanan ilk oral RXFP1 agonistidir. Faz 2b LUMINARA çalışmasında AZD5462'nin farklı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) fenotiplerindeki etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmiştir.

Çalışma Tasarımı ve Metodoloji
LUMINARA; 10 ülkedeki 57 merkezde yürütülen, uluslararası, randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve doz aralığını belirlemeye yönelik bir Faz 2b çalışmadır. NYHA sınıf II–IV KKY bulunan ve kılavuz temelli tedavi alan 18–85 yaşındaki hastalar iki paralel kohortta incelenmiştir: Kohort A'da LVEF ≤%35 olan DEF-KY, keşifsel Kohort B'de LVEF %41–55 olan HEF-KY ve KEF-KY hastaları yer almıştır.

Hastalar 1:1:1:1 oranında randomize edilerek standart tedaviye ek olarak günde bir kez 20, 80 veya 360 mg oral AZD5462 ya da plasebo almıştır. Tedavi süresi 24 haftadır. Primer sonlanım noktaları 25. haftada Kohort A için sol ventrikül sistol sonu hacim indeksindeki (ESVI), Kohort B için sistemik vasküler direnç indeksindeki (SVRI) değişimdir. Ekokardiyografiler körlenmiş merkezi core laboratuvarda değerlendirilmiş; çoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapılmamıştır.

Bulgular
Taranan 899 kişiden 375'i randomize edilmiş; Kohort A'ya 235, Kohort B'ye 140 hasta dahil edilmiştir. Başlangıç özellikleri tedavi kolları arasında dengeliydi.

Kohort A'da 25. haftada ESVI'de plaseboya göre düzeltilmiş değişim 20 mg ile –5,4 mL/m² (%95 güven aralığı [GA]: –10,9 ila 0,1; p=0.054), 80 mg ile –4,4 mL/m² (%95 GA: –10,1 ila 1,3; p=0.132) ve 360 mg ile –1,3 mL/m² (%95 GA: –7,0 ila 4,4; p=0.662) bulundu. En belirgin azalma 20 mg dozunda görülse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ve doz arttıkça etki zayıfladı.

Kohort B'de SVRI tüm AZD5462 dozlarında plaseboya kıyasla anlamlı olarak azaldı. Başlangıca göre değişimin plaseboya kıyaslanan geometrik ortalama oranı 20 mg için 0,81 (%95 GA: 0,71–0,93; p=0.004), 80 mg için 0,79 (%95 GA: 0,69–0,90; p<0.001) ve 360 mg için 0,85 (%95 GA: 0,75–0,98; p=0.021) idi; belirgin bir doz-yanıt ilişkisi gözlenmedi. Primer sonlanım sonuçları Tablo 1 ve Şekil 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. LUMINARA çalışmasında 25. haftadaki primer sonlanım noktaları

Kohort / sonlanım	AZD5462 20 mg	AZD5462 80 mg	AZD5462 360 mg
Kohort A ESVI değişimi (mL/m²)	-5,4 (%95 GA: -10,9 ila 0,1) *p*=0.054	-4,4 (%95 GA: -10,1 ila 1,3) *p*=0.132	-1,3 (%95 GA: -7,0 ila 4,4) *p*=0.662
Kohort B SVRI geometrik ortalama oranı	0,81 (%95 GA: 0,71-0,93) *p*=0.004	0,79 (%95 GA: 0,69-0,90) *p*<0.001	0,85 (%95 GA: 0,75-0,98) *p*=0.021

Kohort A: ESVI'de başlangıçtan 25. haftaya ortalama değişimin plaseboya göre farkı. Kohort B: SVRI'nin başlangıca göre

geometrik ortalama değişiminin plaseboya oranı.
GA: güven aralığı; ESVI: sistol sonu hacim indeksi; SVRI: sistemik vasküler direnç indeksi.
Not: Analizlerde çoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapılmamıştır.
Şekil 1. AZD5462'nin primer sonlanım noktaları üzerindeki etkisi. (A) Kohort A'da sistol sonu hacim indeksinin (ESVI), (B) Kohort B'de logaritmik olarak dönüştürülmüş sistemik vasküler direnç indeksinin (SVRI) başlangıçtan 25. haftaya değişimi. LS, en küçük kareler ortalamasını; ESVI, sistol sonu hacim indeksini; SVRI, sistemik vasküler direnç indeksini ifade etmektedir.

Sekonder sonlanım noktaları primer bulguları tutarlı biçimde desteklemedi. Kohort A'da yalnızca 20 mg ile LVEF'de plaseboya göre +%2,1 değişim görülürken, Kohort B'de tüm dozlarda +%3,2–3,9 artış izlendi. NT-proBNP, KCCQ, global longitudinal strain ve diğer ekokardiyografik ölçümlerde tutarlı yarar saptanmadı; renin konsantrasyonu özellikle 80 ve 360 mg dozlarında arttı.

Güvenlilik
Kohort A'da herhangi bir advers olay AZD5462 ve plasebo gruplarında sırasıyla %54,5 ve %57,6; ciddi advers olay %18,2 ve %18,6 oranındaydı. Kohort B'de bu oranlar herhangi bir advers olay için %64,8 ve %48,6, ciddi advers olay için %11,4 ve %17,1'di. AZD5462 ile hafif kan basıncı düşüşü izlendi; hipotansiyon açısından belirgin dengesizlik veya klinik açıdan önemli elektrolit değişikliği görülmedi. Genel olarak tedavi kabul edilebilir bir güvenlilik profili gösterdi.

Sonuç ve Klinik Yorum
LUMINARA, KKY'de uzun süreli oral RXFP1 agonizmini değerlendiren ilk randomize kontrollü çalışmadır. Düşük LVEF'li hastalarda 20 mg ile ESVI'de tersine yeniden şekillenme yönünde bir sinyal, LVEF %41–55 olan hastalarda ise tüm dozlarla SVRI'de anlamlı azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte Kohort A'nın primer sonlanımı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış, belirgin bir doz-yanıt ilişkisi gösterilmemiş ve bulgular klinik/sekonder sonlanımlarla desteklenmemiştir.

Çalışmanın küçük örneklemi, 24 haftalık süresi, Kohort B'nin keşifsel niteliği, SVRI'nin noninvaziv hesaplanması ve çoklu karşılaştırma düzeltmesi yapılmaması sonuçların temkinli yorumlanmasını gerektirir. Daha yüksek dozlarda etkinin zayıflaması ve renin artışı, yararlı vazodilatasyon ile nörohormonal aktivasyon arasındaki olası dengeyi düşündürmektedir. Bu nedenle LUMINARA günlük pratiği değiştiren pozitif bir sonuç çalışması değil; uygun doz ve hasta fenotipinin değerlendirileceği daha büyük, uzun süreli ve klinik sonlanım odaklı çalışmalara gerekçe oluşturan hipotez üretici bir Faz 2b çalışmadır.