.

Ateroskleroz ve KBH'de Yeni Arayışlar: Ziltivekimab ile ZEUS Çalışması Neler Söylüyor?

Doç. Dr. Bilal Çuğlan

Ateroskleroz ve KBH'de Yeni Arayışlar: Ziltivekimab ile ZEUS Çalışması Neler Söylüyor?

Doç. Dr. Bilal Çuğlan
SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

Çalışmanın Amacı
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkta (ASKVH) kılavuzlara uygun lipid düşürücü tedavilere rağmen devam eden rezidüel inflamatuvar risk, majör advers kardiyovasküler olayların (MACE) önemli bir belirleyicisidir. Genetik Mendel randomizasyon çalışmaları, deneysel veriler ve CANTOS çalışmasının ikincil analizleri, interlökin-1β (IL-1β) yolağının alt basamağında yer alan interlökin-6 (IL-6) sitokininin ateroskleroz patogenezinde merkezi bir rol oynadığına işaret etmektedir.

Faz 2 RESCUE çalışmasında bir IL-6 ligand monoklonal antikoru olan ziltivekimabın, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireylerde yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) ve diğer inflamatuvar biyobelirteçleri belirgin şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. Bu doğrultuda ZEUS (Ziltivekimab Cardiovascular Outcomes Study) çalışması; yerleşik ASKVH, KBH ve sistemik inflamasyonu bulunan çok yüksek riskli hastalarda, ziltivekimab ile IL-6 inhibisyonunun kardiyovasküler olayları ve böbrek hastalığı progresyonunu azaltıp azaltmadığını değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır.

Yöntem ve Çalışma Tasarımı
ZEUS; 38 ülkede, çok merkezli, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir faz 3 klinik çalışmadır.

- **Dahil Etme Kriterleri:** 18 yaş ve üzeri; yerleşik ASKVH (geçirilmiş miyokard enfarktüsü [Mİ], geçirilmiş inme, semptomatik periferik arter hastalığı veya obstrüktif arteriyel hastalık kanıtı), KBH (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] 15–59 mL/dk/1.73 m² veya eGFR ≥ 60 mL/dk/1.73 m² ile birlikte idrar albümin/kreatinin oranı ≥ 200 mg/g) ve sistemik inflamasyonu (hsCRP ≥ 2 mg/L) olan hastalar çalışmaya alınmıştır.
- **Randomizasyon ve Tedavi:** Hastalar 1:1 oranında ayda bir kez subkutan 15 mg ziltivekimab veya eşleşen plasebo kollarına randomize edilmiştir.
- **Birincil Etkinlik Sonlanımı:** Kardiyovasküler ölüm (nedeni belirlenemeyen ölümler dahil), ölümcül olmayan Mİ veya ölümcül olmayan inmeden oluşan 3 noktalı MACE bileşik sonlanımıdır.
- **Doğrulayıcı İkincil Sonlanımlar:** 4 noktalı MACE (3 noktalı MACE veya acil koroner revaskülarizasyon gerektiren kararsız anjina nedeniyle hastaneye yatış), kalp yetersizliği bileşik sonlanımı (kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış, acil başvuru veya kardiyovasküler ölümün toplam sayısı), böbrek bileşik sonlanımı (eGFR'de başlangıca göre ≥ %40 kalıcı azalma, böbrek yetmezliği/kardiyovasküler nedenli ölüm veya son dönem böbrek yetmezliği gelişimi) ve tüm nedenlere bağlı ölümdür.
-

Bulgular
Eylül 2021 ile Aralık 2024 tarihleri arasında randomize edilen 6.395 hastadan 6.376'sı (ziltivekimab: 3.184; plasebo: 3.192) tam analiz popülasyonunu oluşturmuştur. Ortanca takip süresi 33.1 ay, tedaviye ortalama uyum oranı ise %85.6 olarak kaydedilmiştir.

- **Bazal Hasta Özellikleri:** Ortalama yaş 69.4 ± 9.1 yıl, kadın oranı %27.5'tir. Popülasyonda hipertansiyon (%92.2), diyabet (%65.8) ve kalp yetersizliği (%42.2) komorbiditeleri oldukça yaygındı. Bazalde ortanca hsCRP 4.5 mg/L, ortanca IL-6 4.9 pg/mL, ortanca LDL-kolesterol 71 mg/dL ve ortalama eGFR 44.5 mL/dk/1.73 m²'dir. Hastaların %92.6'sı lipid düşürücü tedavi, %76.4'ü RAAS blokeri ve %37.1'i SGLT2 inhibitörü (çalışma sonunda %52'ye ulaşmıştır) almaktadır.
- **Biyobelirteç Değişimleri (24. Ay):** Ziltivekimab, plaseboya kıyasla inflamatuvar belirteçlerde güçlü bir baskılanma sağlamıştır. Gruplar arası ortanca yüzde değişim farkı; serbest IL-6 düzeyinde -76 yüzde puan, hsCRP düzeyinde -64 yüzde puan, serum amiloid A düzeyinde -48 yüzde puan, fibrinojende -33 yüzde puan ve bazalde ölçülebilir düzeyin üzerinde olan hastalarda lipoprotein(a) düzeyinde -29 yüzde puan olarak gerçekleşmiştir.

Klinik Sonlanım Noktası	**Ziltivekimab (N=3184)**	**Plasebo (N=3192)**	**HR / Oran (%95 GA)**
Birincil: 3 Noktalı MACE	561 (%17.6)	565 (%17.7)	HR: 0.99 (0.88–1.11); P=0.84

Kardiyovasküler Ölüm	353 (%11.1)	356 (%11.2)	HR: 0.99 (0.86–1.15)
Ölümcül Olmayan Mİ	143 (%4.5)	148 (%4.6)	HR: 0.97 (0.77–1.22)
4 Noktalı MACE	586 (%18.4)	592 (%18.5)	HR: 0.99 (0.88–1.10)
Kalp Yetersizliği Bileşik Sonlanımı	794 olay (%17.1)	842 olay (%17.6)	Oran: 0.94 (0.83–1.07)
Böbrek Bileşik Sonlanımı	643 (%20.2)	617 (%19.3)	HR: 1.05 (0.94–1.17)

- **Güvenlik Profili:** Ciddi advers olay oranları iki grupta benzerdir (%54.6'ya karşı %54.8). Ancak ziltivekimab kolunda ciddi enfeksiyonlar (%20.4'e karşı %17.9), enfeksiyona bağlı ölümler (%3.2'ye karşı %2.5), selülit (%2.9'a karşı %1.0), sepsis (%1.9'a karşı %1.3), ciddi venöz tromboembolizm (%1.6'ya karşı %0.6), nötropeni ($<1.0x10^9$/L: %0.8'e karşı %0.4) ve trombositopeni ($<100x10^9$/L: %7.4'e karşı %3.2) sayısal olarak daha sık gözlenmiştir.
- **Klinik Yorum ve Güncel Pratiğe Yansıması**

ZEUS çalışması, koruyucu kardiyolojide 'inflamasyon hipotezi' açısından kritik ve düşündürücü sonuçlar ortaya koymaktadır. Ziltivekimab; hsCRP, serbest IL-6 ve hatta lipoprotein(a) düzeylerinde çok belirgin biyokimyasal düşüşler sağlamasına rağmen, bu biyobelirteç iyileşmesi klinik olay azalmasına dönüşmemiştir. Araştırmacılar bu nötr sonucun olası mekanizmalarını dört temel başlıkta tartışmaktadır:

- **1. Hasta Popülasyonunun Ağırlığı:** CANTOS çalışmasındaki popülasyona kıyasla ZEUS hastaları ortalama 10 yıl daha yaşlı, ileri evre KBH ve yaygın diyabet/kalp yetersizliği yüküne sahip bir kohorttur (plasebo MACE insidansı CANTOS'ta 4.5 iken ZEUS'ta 6.8/100 hasta-yılıdır). Bu düzeyde ilerlemiş vasküler ve renal patolojide inflamasyon modülasyonu tek başına hastalık seyrini değiştirememiş olabilir.
- **2. Hedef Molekül Seçimi (IL-1β ve NLRP3 vs. IL-6):** CANTOS'ta IL-1β inhibisyonunun (kanakinumab) klinik fayda sağlaması, IL-6 yerine yolağın daha yukarısındaki IL-1β veya hem IL-1β hem de IL-18'i baskılayan NLRP3 inflamazom hedeflerinin aterotrombozda daha belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.
- **3. Ligand İnhibisyonu ve Reseptör Blokajı Farkı:** Ziltivekimab doğrudan IL-6 ligandını bağlarken, IL-6 sinyalleşmesi klasik (membran reseptörü), trans-sinyalleşme (çözünür reseptör) ve küme (cluster) sinyalleşmesi gibi karmaşık yolaklarla işlemektedir. Dolayısıyla IL-6 ligand nötralizasyonu ile IL-6 reseptör blokajı (örn. tosilizumab) veya seçici trans-sinyalleşme inhibisyonu biyolojik olarak eşdeğer klinik sonuçlar vermeyebilir.
- **4. Güvenlik Dengesi:** Venöz tromboembolizm ve ciddi enfeksiyon oranlarındaki artış sinyalleri, özellikle immün sistemi baskılanmaya yatkın KBH hastalarında anti-inflamatuvar tedavilerin risk-fayda dengesinin ne kadar hassas olduğunu göstermektedir.
- **Sonuç**
- ZEUS çalışmasının sonuçları, ASKVH ve KBH birlikteliği bulunan yüksek riskli grupta ziltivekimab kullanımının güncel pratikte yeri olmadığını ortaya koysa da, hedeflenmiş IL-6 inhibisyonunun kardiyovasküler tıptaki rolü henüz kapanmış değildir. Bu ajanın tedavi spektrumundaki gerçek yeri; HFpEF/HFmrEF hastalarında **HERMES** ve akut koroner sendromlu olgularda **ARTEMIS** gibi devam eden klinik araştırmaların sonuçlarına göre şekillenecektir.

Referans: *Ridker PM, et al. Ziltivekimab and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ZEUS Trial). NEJM.*