

A Study to Investigate Tonlamarsen for the Treatment of Adults With Uncontrolled Hypertension (KARDINAL)

Dr. Alihan Ayata

Dr. Alihan Ayata

Efficacy of Tonlamarsen in Patients with Uncontrolled Hypertension: The KARDINAL Phase 2 Randomized Clinical Trial

Çalışmanın Amacı

Hipertansiyon tedavisinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) uzun süredir temel terapötik hedeflerden birini oluşturmaktadır. Ancak mevcut farmakolojik yaklaşımlar ağırlıklı olarak sistemin distal basamaklarını hedeflemektedir. RNA temelli tedaviler ile anjiyotensinojen sentezinin doğrudan baskılanması, RAAS'ın en proksimal basamağında inhibisyonunu mümkün kılarak daha güçlü ve uzun süreli antihipertansif etki potansiyeli sunmaktadır.

KARDINAL çalışmasının amacı, anjiyotensinojen sentezini hedefleyen antisens oligonükleotid olan **Tonlamarsen**'in, çoklu antihipertansif tedaviye rağmen kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda biyokimyasal etkinliğini ve kan basıncı üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Metodoloji

Bu faz 2, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya toplam 485 hasta dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara başlangıçta tek doz tonlamarsen uygulanmış, ardından hastalar aylık tonlamarsen tedavisine devam edenler (n≈240) ve plasebo koluna geçirilenler (n≈245) olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir.

Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı yaklaşık 60 olup, katılımcıların %59'u erkek, %49'u siyah ırktan ve yaklaşık %33'ünde diyabetiktir. Tüm hastalar 2–5 antihipertansif ajan kullanmakta olup, başlangıç ofis sistolik kan basıncı değerleri 145–150 mmHg aralığındadır. Bu özellikler, yüksek kardiyovasküler risk taşıyan ve mevcut tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan dirençli hipertansiyon fenotipini yansıtmaktadır.

Eş birincil sonlanım noktaları, plazma anjiyotensinojen düzeyindeki değişim ile ofis sistolik kan basıncındaki değişim olarak belirlenmiştir.

Temel Bulgular

Tonlamarsen, hedefe yönelik biyokimyasal etkinlik açısından belirgin bir etki ortaya koymuştur. Sürekli tedavi alan grupta plazma anjiyotensinojen düzeylerinde yaklaşık %67 oranında azalma izlenirken, tek doz sonrası plaseboya geçen grupta bu azalmanın daha sınırlı olduğu gözlenmiştir.

Buna karşın, ofis sistolik kan basıncı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ve her iki kolda da yaklaşık 6–7 mmHg düzeyinde benzer bir azalma izlenmiştir. Ev ölçümlerine dayalı kan basıncı değerleri ve diyastolik kan basıncı değişimleri de gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

KARDINAL çalışması, tonlamarsenin anjiyotensinojen düzeylerini anlamlı ölçüde azaltmasına rağmen, tekrarlayan doz uygulamasının tek doza kıyasla ek kan basıncı düşüşü sağlamadığını göstermiştir.

Klinik Pratiğe Katkısı

Bu çalışma, hipertansiyon tedavisinde artan RAAS baskılanmasının doğrusal olarak daha fazla kan basıncı düşüşüne yol açacağı yönündeki yerleşik varsayımı sorgulamaktadır. Bulguların yorumlanmasında hem farmakodinamik hem de metodolojik faktörler rol oynamaktadır.

Öncelikle, tüm katılımcılara başlangıçta aktif tedavi uygulanması ve tek doz etkinin beklenenden daha uzun süre devam etmesi, plasebo kolunda dahi kalıntı biyolojik etkinin sürmesine ve gruplar arasındaki farkın azalmasına yol açmış olabilir. Mekanistik açıdan değerlendirildiğinde, hipertansiyonun heterojen ve çok faktörlü patofizyolojisi göz önüne alındığında, yalnızca RAAS'ın en proksimal basamağında baskılanmasının kısa vadede doğrusal bir hemodinamik yanıt oluşturmayabileceği düşünülmektedir.

Bunun yanı sıra, ofis kan basıncı ölçümlerinin, uzun etkili ve düşük varyabiliteye sahip farmakodinamik profile sahip ajanların gerçek etkisini yansıtmakta yetersiz kalabileceği ve bu nedenle ambulatuvar kan basıncı izlemi gibi yöntemlerin daha duyarlı sonlanım noktaları sunabileceği değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak KARDINAL çalışması, tonlamarsenin güçlü bir hedefe yönelik biyolojik etki sağladığını, ancak bu etkinin kısa

vadede klinik kan basıncı yanıtına doğrudan yansımadağını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, gen temelli antihipertansif tedavilerin klinik faydaya dönüşmesinde hasta seçimi, dozlama stratejisi ve uygun sonlanım noktalarının belirlenmesinin kritik rol oynadığını göstermektedir.

Kaynaklar

Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med.* 2008;264(3):224–236.

Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res.* 2019;124(7):1124–1140.

Desai AS, et al. KARDINAL Trial: Effect of Tonlamarsen on Angiotensinogen and Blood Pressure in Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2026.

Whelton PK, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127–e248.