Journal für
Hypertonie
Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Hypertension News-Screen: RNA interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: the KARDIA-1 randomized clinical trial

Horn S

Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2024; 28 (1), 26-27

Homepage:
www.kup.at/hypertonie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**

Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031106M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
Hypertonie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Hypertonie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/hypertonie

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

S. Horn

RNA interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: the KARDIA-1 randomized clinical trial

Bakris GL, Saxena M, Gupta A, et al. for the KARDIA-1 Study Group. JAMA 2024; 331: 740–9

Abstract

Importance: Angiotensinogen is the most upstream precursor of the renin-angiotensin-aldosterone system, a key pathway in blood pressure (BP) regulation. Zilebesiran, an investigational RNA interference therapeutic, targets hepatic angiotensinogen synthesis.
Objective: To evaluate antihypertensive efficacy and safety of different zilebesiran dosing regimens.
Design, setting, and participants: This phase-2, randomized, double-blind, dose-ranging study of zilebesiran vs placebo was performed at 78 sites across 4 countries. Screening initiation occurred in July 2021 and the last patient visit of the 6-month study occurred in June 2023. Adults with mild to moderate hypertension, defined as daytime mean ambulatory systolic BP (SBP) of 135 to 160 mm Hg following antihypertensive washout, were randomized.
Interventions: Randomization to 1 of 4 subcutaneous zilebesiran regimens (150, 300, or 600 mg once every 6 months or 300 mg once every 3 months) or placebo (once every 3 months) for 6 months.
Main outcomes and measures: The primary endpoint was between-group difference in least-squares mean (LSM) change from baseline to month 3 in 24-hour mean ambulatory SBP.
Results: Of 394 randomized patients, 377 (302 receiving zilebesiran and 75 receiving placebo) comprised the full analysis set (93 black patients [24.7%]; 167 [44.3%] women; mean [SD] age, 57 [11] years). At 3 months, 24-hour mean ambulatory SBP changes from baseline were -7.3 mm Hg (95% CI, -10.3 to -4.4) with zilebesiran, 150 mg, once every 6 months; -10.0 mm Hg (95% CI, -12.0 to -7.9) with zilebesiran, 300 mg, once every 3 months or every 6 months; -8.9 mm Hg (95% CI, -11.9 to -6.0) with zilebesiran, 600 mg, once every 6 months; and 6.8 mm Hg (95% CI, 3.6-9.9) with placebo. LSM differences vs placebo in change from baseline to month 3 were -14.1 mm Hg (95% CI, -19.2 to -9.0; P < .001) with zilebesiran, 150 mg, once every 6 months; -16.7 mm Hg (95% CI, -21.2 to -12.3; P < .001) with zilebesiran, 300 mg, once every 3 months or every 6 months; and -15.7 mm Hg (95% CI, -20.8 to -10.6; P < .001) with zilebesiran, 600 mg, once every 6 months. Over 6 months, 60.9% of patients receiving zilebesiran had adverse events vs 50.7% patients receiving placebo and 3.6% had serious adverse events vs 6.7% receiving placebo. Nonserious drug-related adverse events occurred in 16.9% of zilebesiran-treated patients (principally injection site reactions and mild hyperkalemia) and 8.0% of placebo-treated patients.
Conclusions and relevance: In adults with mild to moderate hypertension, treatment with zilebesiran across a range of doses at 3-month or 6-month intervals significantly reduced 24-hour mean ambulatory SBP at month 3.
Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04936035.

RNA-Interferenz mit Zilebesiran bei milder bis moderater Hypertonie: die randomisierte klinische KARDIA-1-Studie

Angiotensinogen ist ein vorwiegend in der Leber synthetisiertes Protein, das die Vorstufe für alle Hormone des RAAS und somit einen Schlüssel bei der Blutdruckregulierung darstellt. Zilebesiran ist ein synthetisches RNA-Interferenzmolekül, das die hepatische Angiotensinogensynthese hemmt. Die Verabreichung erfolgt alle 3 oder 6 Monate s.c. Eine im NEJM publizierte Phase-1-Studie beweist den „Proof of Concept".

Hier handelt es sich um eine Phase-2-Studie. Diese ist randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert und wurde an 78 Zentren in Kanada, der Ukraine, des UK und den USA durchgeführt. Untersucht wurden auch verschiedene Dosierungen.

Design: Es wurden 394 erwachsene Patienten mit mildem oder moderatem Hochdruck randomisiert; sie erhielten entweder Zilebesiran s.c. oder Placebo s.c. Alle antihypertensiven Medikamente wurden in einer „wash out"-Phase abgesetzt und Zilebesiran 150 mg, 300 mg, 600 mg alle 6 Monate oder 300 mg alle 3 Monate oder Placebo alle 3 oder 6 Monate s.c. verabreicht. Nach 3 Monaten durften zusätzliche orale antihypertensive Medikamente wieder eingeleitet werden. Die Patienten waren im Schnitt Mitte Fünfzig, knapp die Hälfte waren Frauen, zwei Drittel waren Kaukasier. Der Blutdruck war etwas über 140/80 mmHg in der 24h-Messung eingestellt, die eGFR betrug im Schnitt um 80 ml/min.

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt war die Veränderung des 24-Stunden-Blutdrucks systolisch und diastolisch sowie des Office-Blutdrucks.

Ergebnisse: Es zeigten sich im Vergleich von Baseline zu den Messungen nach 3 Monaten zwischen Zilebesiran und Placebo folgende Veränderungen in der 24h-Blutdruckmessung: −14,1 mmHg (95 % CI, −19,2 bis −9,0) für Zilebesiran 150 mg alle 6 Monate, −16,7 mmHg (95 % CI, −21,2 bis −12,3) für Zilebesiran 300 mg alle 3 Monate oder alle 6 Monate und −15,7 mmHg (95 % CI, −20,8 bis −10,6) für Zilebesiran 600 mg alle 6 Monate (p < 0,001 für alle Vergleiche).

Sicherheit: 60,9 % der Patienten unter Zilebesiran versus 50,7 % in der Placebogruppe hatten innerhalb von 6 Monaten unerwünschte Ereignisse. Diese waren alle leicht. Schwere unerwünschte Ereignisse (SAEs) unter Zilebsiran wurden in 3,6 %, unter Placebo in 6,7 % beschrieben. Die meisten unerwünschten Ereignisse, die auf die Studienmedikation zurück-

geführt wurden, waren milde Reaktionen an der Einstichstelle sowie milde Hyperkaliämien, die keinen Therapieabbruch notwendig machten.

Zusammenfassung: Das Präparat scheint eine stabile – klinisch relevante – Blutdrucksenkung über 3–6 Monate nach einmaliger Verabreichung zu bewirken. Nebenwirkungen waren auf Placeboniveau. Milde Reaktionen an der Einstichstelle wurden vermerkt. Es traten keine relevanten Hypotonien auf, eine milde Hypotonie in der Behandlungsgruppe wurde mit einer Gabe von Kochsalz-Lösung behandelt.

Kommentar und Fazit

Interessant wäre Zilebesiran als Basistherapie bei Patienten mit Bluthochdruck, eine Erweiterung durch orale Medikamente ist möglich. Eine häufige Ursache für resistenten oder schlecht eingestellten Blutdruck – die fehlende Adhärenz – könnte mit dieser Therapieoption umgangen werden. Das Präparat scheint sicher zu sein.

Wir warten mit Spannung auf die Phase-III-Studien!

Korrespondenzadresse:
Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn
Abteilung für Innere Medizin
LKH Villach
A-9500 Villach, Nikolaigasse 43
E-Mail: sabine.horn@kabeg.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**