Journal für
Hypertonie
Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Hypertension News-Screen: Zilebesiran – an RNA interference therapeutic agent for hypertension

Auer J

Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2024; 28 (1), 29-30

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.

Hypertension News-Screen

J. Auer

Zilebesiran – an RNA interference therapeutic agent for hypertension

Desai AS et al. N Engl J Med 2023; 389: 228–38

Abstract

Background: Angiotensinogen is the sole precursor of angiotensin peptides and has a key role in the pathogenesis of hypertension. Zilebesiran, an investigational RNA interference therapeutic agent with a prolonged duration of action, inhibits hepatic angiotensinogen synthesis.

Methods: In this phase-1 study, patients with hypertension were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either a single ascending subcutaneous dose of zilebesiran (10, 25, 50, 100, 200, 400, or 800 mg) or placebo and were followed for 24 weeks (Part A). Part B assessed the effect of the 800-mg dose of zilebesiran on blood pressure under low- or high-salt diet conditions, and Part E the effect of that dose when coadministered with irbesartan. End points included safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, and the change from baseline in systolic and diastolic blood pressure, as measured by 24-hour ambulatory blood-pressure monitoring.

Results: Of 107 patients enrolled, 5 had mild, transient injection-site reactions. There were no reports of hypotension, hyperkalemia, or worsening of renal function resulting in medical intervention. In Part A, patients receiving zilebesiran had decreases in serum angiotensinogen levels that were correlated with the administered dose (r = -0.56 at week 8; 95% confidence interval, -0.69 to -0.39). Single doses of zilebesiran (> 200 mg) were associated with decreases in systolic blood pressure (> 10 mmHg) and diastolic blood pressure (> 5 mmHg) by week 8; these changes were consistent throughout the diurnal cycle and were sustained at 24 weeks. Results from Parts B and E were consistent with attenuation of the effect on blood pressure by a high-salt diet and with an augmented effect through coadministration with irbesartan, respectively.

Conclusions: Dose-dependent decreases in serum angiotensinogen levels and 24-hour ambulatory blood pressure were sustained for up to 24 weeks after a single subcutaneous dose of zilebesiran of 200 mg or more; mild injection-site reactions were observed. (Funded by Alnylam Pharmaceuticals; ClinicalTrials.gov number, NCT03934307; EudraCT number, 2019-000129-39)

Zilebesiran – ein RNA-Interferenz-basiertes Therapeutikum gegen Bluthochdruck

Hintergrund: Angiotensinogen ist die einzige Vorstufe von Angiotensinpeptiden und spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von Bluthochdruck. Zilebesiran, ein in der Erprobung befindliches Therapeutikum mit verlängerter Wirkungsdauer, welches RNA-Interferenz-Technologie anwendet, hemmt die hepatische Angiotensinogensynthese.

Methoden: In dieser Phase-1-Studie wurden Patienten mit Bluthochdruck im Verhältnis 2:1 nach dem Zufallsprinzip entweder einer einzelnen aufsteigenden subkutanen Dosis Zilebesiran (10, 25, 50, 100, 200, 400 oder 800 mg) oder Placebo zugeteilt und für 24 Wochen nachbeobachtet (Teil A). In Teil B wurde die Wirkung der 800-mg-Dosis von Zilebesiran auf den Blutdruck bei salzarmer oder salzreicher Ernährung untersucht, in Teil E die Wirkung dieser Dosis bei gleichzeitiger Gabe von Irbesartan. Zu den Endpunkten gehörten Sicherheit, pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften sowie die Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert. Der Blutdruck wurde mittels ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung ermittelt.

Ergebnisse: Von den 107 eingeschlossenen Patienten hatten 5 Patienten leichte, vorübergehende Reaktionen an der Injektionsstelle. Es gab keine Berichte über Hypotonie, Hyperkaliämie oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die eine medizinische Intervention erforderlich machten. In Teil A kam es bei Patienten, die Zilebesiran erhielten, zu einem Rückgang des Angiotensinogenspiegels im Serum, welcher mit der verabreichten Dosis korrelierte (r = -0,56 in Woche 8; 95 %-Konfidenzintervall -0,69 bis -0,39). Eine singuläre Dosis von Zilebesiran (≥ 200 mg) war bis Woche 8 mit einem Abfall

des systolischen Blutdrucks (> 10 mmHg) und des diastolischen Blutdrucks (> 5 mmHg) verbunden. Diese Absenkungen des Blutdruckes waren während des gesamten Tageszyklus konsistent und waren auch nach 24 Wochen noch anhaltend. Die Ergebnisse aus Teil B und E zeigen eine Abschwächung der Wirkung auf den Blutdruck durch eine salzreiche Ernährung bzw. eine verstärkte Wirkung durch die gleichzeitige Gabe von Irbesartan.

Schlussfolgerungen: Nach einer subkutanen Einzeldosis Zilebesiran von 200 mg oder mehr hielt die dosisabhängige Abnahme des Angiotensinogenspiegels im Serum und die Reduktion des ambulanten 24-Stunden-Blutdrucks bis zu 24 Wochen an. Es wurden als Nebenwirkungen lediglich leichte Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Kommentar und Fazit

1) Seit fast 20 Jahren werden zahlreiche neue Medikamentenklassen zur Bluthochdruckbehandlung in klinischen Studien getestet. Diese Medikamente wirken in der Regel präziser als frühere Medikamente, haben weniger Nebenwirkungen, sind anwenderfreundlich und haben eine längerfristige Wirkung. Einige vielversprechende neue Ansätze umfassen nichtsteroidale Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Finerenon), Aldosteron-Synthase-Inhibitoren (z. B. Baxdrostat), Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Aprocitentan), duale Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (z. B. Sacubitril-Valsartan) und RNA-Therapeutika.

2) Sehr interessant sind RNA-Therapeutika vor allem im Zusammenhang mit Non-Adhärenz, da sie als Injektion alle paar Monate verabreicht werden können.

3) Zilebesiran ist die erste Substanz, mit der versucht wird, die **RNA-Interferenz-Technologie** in der Hypertonietherapie zu etablieren.

4) Zilebesiran **hemmt die hepatische Angiotensinogensynthese** über einen verlängerten Zeitraum von zumindest 24 Wochen.

5) Einmalig subkutan verabreichte Dosen von Zilebesiran führten zu einer **Abnahme des Angiotensinogenspiegels** im Serum, die mit der verabreichten Dosis korrelierte.

6) Einmalig subkutan verabreichte Dosen von Zilebesiran (≥ 200 mg) waren zum Nachuntersuchungszeitpunkt von Woche 8 mit einem **Abfall des systolischen Blutdrucks** (> 10 mmHg) **und des diastolischen Blutdrucks** (> 5 mmHg) assoziiert. Diese Blutdrucksenkungen waren während des gesamten Tageszyklus konsistent und waren **auch nach 24 Wochen noch nachweisbar**.

7) Durch eine salzreiche Ernährung konnte eine Abschwächung der Wirkung auf den Blutdruck beobachtet werden. Durch die gleichzeitige Gabe von Irbesartan wurde eine verstärkte Blutdruckwirkung von Zilebesiran festgestellt.

8) Zilebesiran war **gut verträglich**. Symptomatische Blutdruckabfälle, Hyperkaliämie oder behandlungsbedürftige renale Funktionsstörungen wurden nicht beobachtet. Es wurden leichte Reaktionen an der Injektionsstelle festgestellt.

9) **Zukünftige Studien** werden nicht nur die **Effektivität**, sondern auch die **Sicherheit** dieser Therapiestrategie weiter beurteilen müssen. Vorsicht ist jedenfalls bei Zuständen geboten, bei denen eine akute Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems erforderlich ist, wie etwa beim Kreislaufschock, bei schwerer Hypotension, bei Hypovolämie und in der Schwangerschaft. In Notfallsituationen können zur vorbergehenden Wirkungsantagonisierung von Zilebesiran beispielsweise Vasopressoren, Kochsalzinfusionen und Fludrokortison angewendet werden.

10) Zur Erhöhung der Sicherheit dieser Therapiestrategie wurde daher bereits eine Plattform namens REVERSIR als **„Antidot“** entwickelt, die die siRNA-vermittelte Gen-Stummschaltung schnell und wirksam antagonisieren kann. Diese Plattform verwendet ein GalNAc-konjugiertes Einzelstrang-Oligonukleotid mit hoher Affinität, das zum siRNA-Leitstrang komplementär ist und die siRNA-Aktivität antagonisiert.

Korrespondenzadresse:
Prim. Univ. Prof. Dr. Johann Auer
Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Intensivmedizin
A.ö. KH St. Josef Braunau
A-5280 Braunau, Ringstraße 60
E-mail: johann.auer@khbr.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**