.

Şiddetli Hipertrigliseridemide APOC3 Hedefli Tedavi: SHASTA-3 ve SHASTA-4 Sonuçları

Dr. Ajar Koçak

Şiddetli Hipertrigliseridemide APOC3 Hedefli Tedavi: SHASTA-3 ve SHASTA-4 Sonuçları

Dr. Ajar Koçak
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Şiddetli hipertrigliseridemide tedavinin önemli hedeflerinden biri, trigliserit düzeylerini düşürerek akut pankreatit riskini azaltmaktır. Ancak yaşam tarzı düzenlemeleri ve mevcut lipid düşürücü tedavilerle her hastada yeterli kontrol sağlanamamaktadır. Bu nedenle trigliseritten zengin lipoproteinlerin metabolizmasını doğrudan hedefleyen yeni yaklaşımlar önem kazanmaktadır. ESC 2026 Kongresi'nde sunulan SHASTA-3 ve SHASTA-4, APOC3 hedefli bir küçük interferans RNA (siRNA) olan plozasiranın bu alandaki faz 3 verilerini ortaya koymuştur. Çalışmaların dikkat çekici yönü, belirgin trigliserit düşüşüne pankreatit olaylarında azalmanın eşlik etmesidir.[1,2]

Plozasiranın Etki Mekanizması ve APOC3 Hedefi
Apolipoprotein C-III (ApoC-III), lipoprotein lipaz aktivitesini ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin karaciğer tarafından temizlenmesini baskılayan bir proteindir. Plozasiran, hepatositlerde APOC3 mRNA'sını hedefleyerek ApoC-III üretimini azaltır. Böylece trigliseritten zengin partiküllerin dolaşımdan uzaklaştırılması kolaylaşır. Bu yaklaşım, DNA üzerinde kalıcı değişiklik oluşturan gen düzenleme yöntemlerinden farklı olarak RNA düzeyinde etki gösterir ve etkinliğin sürdürülmesi için belirli aralıklarla uygulanır.[3]
Faz 2b SHASTA-2 çalışmasında 229 hasta, plozasiranın 10, 25 veya 50 mg dozlarına ya da plaseboya randomize edilmişti. En yüksek dozda 24. haftada başlangıca göre ortalama trigliserit düşüşü yaklaşık %74, plaseboda %17 olmuştu; plasebo düzeltilmiş fark yaklaşık 57 yüzde puanıydı. Dolayısıyla %74'lük azalma, tüm doz gruplarının ortak etkisi veya plaseboya göre azalma olarak yorumlanmamalıdır. Bu bulgular, faz 3 programının biyolojik temelini oluşturmuştur.[3]

SHASTA-3 ve SHASTA-4: Çalışma Tasarımı
İki çalışma; randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 araştırmalar olarak yürütülmüştür.[1,4]

- Çalışma popülasyonu: Trigliserit düzeyi ≥500 mg/dL olan erişkinler; SHASTA-3'te 446, SHASTA-4'te 311 olmak üzere toplam 757 hasta.
- Randomizasyon ve uygulama: 2:1 oranında plozasiran 25 mg veya plasebo; bir yıl boyunca üç ayda bir subkutan enjeksiyon, toplam dört doz.
- Primer sonlanım: Başlangıca göre 12. ayda açlık trigliserit düzeyindeki yüzdesel değişim.
- Klinik değerlendirme: Akut pankreatit olayları, önceden planlanmış birleştirilmiş analizde incelenmiştir.

Temel Bulgular: Güçlü ve Tutarlı Trigliserit Düşüşü
On ikinci ayda başlangıca göre medyan trigliserit azalması SHASTA-3'te %79, SHASTA-4'te %81 iken, plasebo kollarında yaklaşık %27 bulunmuştur. Her iki çalışmada primer sonlanım karşılanmıştır. Bu yüzdeler, başlangıç değerlerine göre azalmayı ifade eder; plaseboya göre %79–81 ek düşüş anlamına gelmez.[1]
Plozasiran alanların sırasıyla %91 ve %93'ünde trigliserit <500 mg/dL'ye, %52 ve %55'inde ise <150 mg/dL'ye ulaşmıştır. Özellikle 500 mg/dL eşiğinin altına inen hasta oranı, biyokimyasal etkinliğin klinik açıdan anlaşılır bir karşılığıdır. Bununla birlikte eşik altına ulaşılması, tek başına pankreatit riskinin tamamen ortadan kalktığını göstermez.[2]

Pankreatit: Biyokimyasal Yanıtın Ötesinde
Birleştirilmiş analizde toplam akut pankreatit olay oranı plaseboya göre %78 azalmıştır (oran oranı 0,22; %95 güven aralığı 0,07–0,67; p=0,008). İlk pankreatit olayı riski de daha düşük bulunmuştur (HR 0,26; %95 güven aralığı 0,09–0,78). Bu sonuç, tekrarlayan atakların hasta üzerindeki yükü düşünüldüğünde önemlidir.[2]
Trigliseriti >880 mg/dL olan ve pankreatit öyküsü bulunan alt grupta %100 olay azalması bildirilmiştir. Ancak bu bulgu, takip sırasında tedavi kolunda olay görülmemesi şeklinde okunmalıdır; tüm hastalarda mutlak ve kalıcı koruma anlamına gelmez. Alt grup bulgularının yorumunda hasta ve olay sayıları ile belirsizlik aralıkları dikkate alınmalıdır.[1]

Güvenlilik ve Klinik Yorum
Tedavi sırasında ortaya çıkan advers olaylar her iki kolda %73, ciddi advers olaylar plozasiranda %8,3 ve plaseboda %10 olarak bildirilmiştir. Glisemik kontrolde kötüleşme bildirimi plozasiran grubunda daha sık görülmüştür (%14,3'e karşı %8,7). [2] Bu dengesizlik, özellikle diyabetli hastalarda glisemik izlemin önemini artırmaktadır. Bir yıllık olumlu tolerabilite bulguları, daha uzun dönem güvenlilik değerlendirmesinin yerini tutmaz.

Koruyucu kardiyoloji açısından bu verilerin temel karşılığı, şiddetli hipertrigliseridemide pankreatitin önlenmesine yönelik yeni bir tedavi seçeneğinin güçlenmesidir. Trigliserit düşüşünden doğrudan miyokart enfarktüsü veya inme azalması sonucu çıkarılamaz; kardiyovasküler yarar ayrıca klinik sonlanım çalışmalarında gösterilmelidir. Klinik kullanımda hasta seçimi, uzun

dönem güvenlilik, erişilebilirlik ve tedavi maliyeti birlikte değerlendirilmelidir. Uç aylık uygulama aralığı tedavi yükünü azaltabilecek olsa da hasta uyumuna etkisi gerçek yaşam verileriyle değerlendirilmelidir.

Akılda Kalanlar

- Molekül ve yöntem: Plozasiran, hepatik APOC3 mRNA'sını hedefleyen; üç ayda bir 25 mg subkutan uygulanan siRNA tedavisidir.
- Klinik mesaj: SHASTA-3/4, şiddetli hipertrigliseridemide lipid kontrolü ile pankreatit korunmasını birlikte değerlendiren faz 3 kanıt sunmaktadır.
- Yorum sınırı: Pankreatit yararı, kanıtlanmış aterosklerotik kardiyovasküler olay azalması ile eş tutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. European Society of Cardiology. Plozasiran significantly reduces triglyceride levels in patients with severe hypertriglyceridaemia. 30 Ağustos 2026. ESC Congress 2026, Hot Line 9; SHASTA-3/4 12-Month Results. https://www.escardio.org/news/press/press-releases/plozasiran-significantly-reduces-triglyceride-levels-in-patients-with-severe-hypertriglyceridaemia/

2. Arrowhead Pharmaceuticals. Phase 3 SHASTA-3 and SHASTA-4 results presented at ESC Congress 2026. 30 Ağustos 2026. https://arrowheadpharma.com/en-us/newsroom/arrowhead-pharmaceuticals-presents-phase-3-shasta-3-and-shasta-4

3. Gaudet D, Pall D, Watts GF, et al. Plozasiran (ARO-APOC3) for Severe Hypertriglyceridemia: The SHASTA-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2024;9:620–630. doi:10.1001/jamacardio.2024.0959.

4. Baseline Characteristics and Rationale of SHASTA-3, -4: Randomized, Double-Blind, Phase 3 Studies of Plozasiran in Severe Hypertriglyceridemia. J Clin Lipidol. 2026;20(6 Suppl):e111. doi:10.1016/j.jacl.2026.05.170.