.

Plozasiran (ARO-APOC3) for Severe Hypertriglyceridemia: The SHASTA-2 Randomized Clinical Trial

Dr. Muzaffer Kahyaoğlu

Hazırlayan: Dr. Muzaffer Kahyaoğlu

Çalışmanın Adı:
Plozasiran (ARO-APOC3) for Severe Hypertriglyceridemia: The SHASTA-2 Randomized Clinical Trial

Yayınlandığı Kongre:ACC 2024
Link: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2817469

Giriş:

Şiddetli hipertrigliseridemi, plazma trigliserit düzeyinin 500 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumdur ve yüksek trigliserit seviyeleri aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD), non-alkolik hepatosteatit ve akut pankreatit riskini artırabilmektedir. Apolipoprotein C3 (APOC3), öncelikle karaciğerde ve bağırsakta üretilen bir glikoproteindir ve lipoprotein lipazın (LPL) inhibe edilmesinde önemli bir rol oynar, böylece trigliseridden zengin lipoproteinlerin (TZL) adipositler tarafından metabolizmasını azaltır ve hepatik TZL alımını yavaşlatarak hem hipertrigliseridemiye hem de şilomikronemiye katkıda bulunur. Plozasiran, subkutan olarak uygulanan, APOC3'ü kodlayan haberci RNA'yı seçici olarak parçalamak için tasarlanmış, çift sarmallı küçük girişimci bir RNA molekülüdür (siRNA). Faz 1 çalışma verilerinde gösterildiği gibi plozasiran önemli ve kalıcı APOC3 seviyelerinde azalma sağladığı gösterilmiştir.

Amaç:

Bu çalışmada şiddetli hipertrigliseridemili hastalarda tekrarlanan plozasiran uygulamasının etkinliğini ve güvenliği değerlendirilmiştir.

Method:

SHASTA-2 çalışması plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir klinik çalışmadır. Çalışmaya lipid düşürücü tedavi altında açlık trigliserid seviyeleri 500-4000 mg/dl olan hastalar dahil edilmiştir. Katılımcılara 0 ve 12. haftalarda Plozasiran (10, 25, 50 mg) ya da plasebo verilmiştir ve hastalar 48. haftaya izlenmiştir. Primer sonlanım noktası olarak; 24. haftada başlangıca göre trigliserid değişimi yüzdesinin her bir doz grubu ile havuzlanmış plasebo grupları arasındaki ortalama farkı olarak belirlenmiştir. Diğer lipoproteinlerdeki (APOC3, total apolipoprotein B, yüksek yoğunluklu lipoprotein [HDL], non-HDL, düşük yoğunluklu lipoprotein [LDL], remnant kolesterol) değişimler de sekonder sonlanım noktası olarak belirtilmiştir.

Bulgular:

229 hastadan 226`sı analize dahil edilmiştir. Ortalama yaşları 55 ve yaklaşık %78`i erkektir. Plozasiran, en yüksek dozla 24. haftada trigliserid düzeylerinde ve APOC3 düzeylerinde doza bağımlı, plaseboya göre ayarlanmış önemli düşüşlere neden olmuştur. Plozasiran ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %90,6'sı 500 mg/dL'nin altında bir trigliserit düzeyine ulaşmıştır. Plozasiran, LDL seviyesinde doza bağlı artışlarla ilişkilendirilmiştir. Ancak apolipoprotein B düzeyleri artmamış ve non-HDL düzeyleri tüm dozlarda önemli ölçüde azalmıştır. Remnant kolesterol ve ApoB48'de de önemli kalıcı azalmalar ve 48. haftaya kadar HDL-K düzeyinde artışlar tespit edilmiştir. Plozasiran ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla advers olay oranları benzer izlenmiştir.

Sonuç:

Bu çalışma Plozasiran`ın şiddetli hipertrigliseridemili hastalarda plazma serum trigliserid seviyelerinde anlamlı düşme ve trigliserid ilişkili lipoproteinlerde iyileşme göstermektedir. LDL-K seviyelerinde artış izlenmiş olsa da apoB48 ve non-HDL-K seviyelerinde azalma izlenmiştir. Plozasiran kullanımı ile elde edilen plazma lipid seviyelerinde düzelmenin klinik sonlanımlarda iyileşmeye etkisinin incelendiği uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Yorum:

Plozasiran kullanımı sonrası %90,6`sında trigliserid seviyesinin 500 mg/dl altına inmesi önemli bir bulgudur. Bu seviye altında bilindiği üzere akut pankreatit riskini ciddi oranda azaltmaktadır. Uzun dönem klinik takip sonuçlarıyla hipertrigliseridemi ilişkili komplikasyonlara olan etkisini görmek gerekmektedir.