

# SANTORINI registry: LDL Hedeflerine Ulaşmak İçin Daha Fazla Çalışma Gerekiyor

Kardiyovasküler riski yüksek olan daha fazla hasta, muhtemelen lipit düşürücü kombinasyon tedavisi sayesinde LDL kolesterol hedeflerine ulaşıyor, ancak bir Avrupa kayıt defterinden alınan verilere göre bu istenilen düzeyde yeterli değildir.

Başlangıçta ve SANTORINI kayıt defterinden 1 yıl sonra kolesterol ölçümleri olan 7200'den fazla hasta mevcut analize dahil edildi.

- Sonuçlar, LDL kolesterol hedefine ulaşan hastaların oranının %21'den %31'e yükseldiğini ve hem yüksek hem de çok yüksek risk gruplarında ortalama seviyelerde ortalama 0,4 mmol/L düşüş olduğunu gösterdi.

Araştırma, 23 Mayıs'ta düzenlenen 91. Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) Kongresi'nde sunuldu.

Çalışma sunumunda (Kausik Ray, EAS başkanı), LDL kolesterol seviyelerindeki bu düşüşün, lipit düşürücü tedavi almayan insanların bir şey yapmaya gitmesinden ve ayrıca bir statin artı ezetimib gibi kombinasyon terapilerine giden daha birçok hastadan kaynaklandığı söyledi. Bununla birlikte, popülasyon düzeyinde, yeterince hasta kombinasyon tedavisine sokulamadığından popülasyon hedefe ulaştırılmıyor olabilir.

SANTORINI kayıt defteri, araştırmaya katılmaya istekli kişileri içerdiği için en iyi olgu senaryosunu temsil ettiği kabul edildi. Sunucu, elektronik sağlık kaydı verilerine bakıldığında, tablonun bundan daha kötü olduğunu kaydetti.

## Görüş & Yorumlar

### LDL-kolesterolü kontrol etmek: Sonuçlar hayal kırıklığı

Günümüzde LDL kolesterolü dizginlemek için pek çok iyi aracın olmasına rağmen hala klinik uygulamada beklentilerin aksine sıkıntılı karamsarlığa düşüren bir iş yapılıyor. Hedefe ulaşmada kayıttaki hastaların toplamında %10'luk artışa atıfta bulunarak biraz daha iyi, ancak gerçekte fazla iyimser olunabilir.

Uzmanlar ilgili çoğu çalışmanın hastaların sadece küçük bir kısmının kombinasyon tedavisi aldığını gösterdiğini öne sürerek, şu anda hipertansiyon tedavisinde olduğu gibi, ilgili dernekler tarafından önleyici olarak bir kombinasyonla başlamak için bir tavsiye veya tedavi algoritması ihtiyaç vardır.

- Ayrıca, aterosklerotik KV hastalık (ASKVH) için geçerli olan **ne kadar düşük (LDL kolesterol) o kadar iyi ve ne kadar erken o kadar iyidir**" lipid yönetimi için büyük sloganlar olsa da; vasküler fenotipi olan herkes (homozigot familial hiperkolestrolemi ve prematüre KAH gibi) en yüksek riske sahip olduğu gibi, bu risk grubunda biraz daha ayrıntıya ihtiyaç olabilir.

- Ama mutlaka bir yerlerde dışarda bilmediğimiz hastalar vardır, mesela gerçekten kardiyovasküler olay yaşamış olanlar, bunlar basit bir kombinasyonun ötesinde daha agresif bir tedavi için çok katı ve hızlı önerilere sahip olmalıdır.

## LDL-kolesterol hedefine yaklaşım:

### Zamanla Davranış değişti mi?

Çalışmanın Sunumu, kayıtların normalde mevcut bakım uygulamalarının bir anlık görüntüsünü sağladığını, ancak SANTORINI kayıt defterinin 1 yıllık takibiyle zaman içinde klinisyen davranışına bakabildikleri ve bazı önemli sorular sorabildiklerini belirtilerek başladı. Bunlar şunları içeriyor: Sağlık uzmanları, katılımcı tesislerin her birinde hangi hizmetleri sunuyor? 1 yıllık takipte neyi değiştirdiler? Bu değişiklik neye yol açtı?

Ayrıca SANTORINI'nin, dislipidemilerin yönetimi için güncellenen 2019 ESC/EAS kılavuzlarından bu yana Avrupa'da yürütülen ilk kayıt olduğunu vurgulandı.

Kılavuz, LDL kolesterol risk kategorilerinin üçü için "kale direklerini hareket ettirdi" ve bunlardan ikisini elde etmenin zor olduğunu söyledi. Spesifik olarak, hedefler şu hale geldi:

- Yüksek risk: < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL)
- Çok yüksek risk: < 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL)
- Her ikisi için: LDL kolesterolde  $\geq$  %50 azalma

## Bulgular

- SANTORINI, Mart 2020 ile Şubat 2021 arasında 14 Avrupa ülkesindeki 623 tesiste yüksek ve çok yüksek kardiyovasküler risk taşıyan 9136 hastayı kaydetti ve 31 Mayıs 2022'ye kadar takip etti.

Mevcut analiz için, hem başlangıçta hem de 1 yıllık takipte LDL kolesterol düzeyleri mevcut olan 7120 hastada lipid yönetimi değerlendirildi.

Olguların ortalama yaşları 65 idi ve %72,1'i erkekti. Yerleşik kardiyovasküler hastalığı, sigara içen ve hipertansiyonu olan birçok insan vardı.

- Ortalama LDL kolesterol düzeyi 2,42 mmol/L (93,53 mg/dL) idi.
- Genel olarak, ortalama LDL kolesterol düzeyi 1,98 mmol/L'ye düşmüştür ve hedeflerine ulaşan hastaların oranı %21,5'ten %32,1'e yükselmiştir ve hem yüksek hem de çok yüksek risk gruplarında benzer sonuçlar görülmüştür.
- Her grup yaklaşık 0,4 mmol/L ile değişiyor, bu da insanların yaklaşık %10'unun hedefe ulaşmasına neden oluyor denildi.
- Çalışma boyunca lipid düşürücü tedavi almayan hastaların oranının %21,6'dan %3,0'e düştüğü gösterildi.

Hastaların %50,9'undan %55,4'üne monoterapi kullanımında küçük bir artış olmuştur, bu büyük ölçüde artan statin kullanımına bağlıdır. Bununla birlikte, kombinasyon tedavisi alan hastaların oranında %27,5'ten %41,7'ye çok daha büyük bir artış olmuştur. Bu büyük ölçüde bir statin artışı ile daha az PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) inhibitör kombinasyonları kullanımında artışlara bağlıydı.

- Risk gruplarına göre geçiş tedavileri: Hem yüksek hem de çok yüksek risk gruplarında benzer modeller görülmüştür, ancak yüksek risk grubunda kombinasyon tedavilerine geçiş %29,9'dan %45,3'e çıkmıştır.
- Hedefe ulaşmaya bakıldığında, başlangıçta LDL kolesterol hedefine ulaşan yüksek riskli hastaların %28,2'sinin monoterapi aldığını, en yaygınının statin tedavisi olduğunu, %36,6'sının ise kombinasyon tedavisi aldığı gösterildi.
- En yaygın kullanılan kombinasyon hastaların %52,1'inde PCSK9 inhibityonu artı başka bir ilaç iken, %32,7'si statin artı ezetimib kullanıyordu. Bu patern, yüksek risk grubunda yansıtıldı.

## Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration

[*Atherosclerosis* 277 (2018) 234–255 ]

### 60'tan fazla ülkede ailesel hiperkolesterolemi bakımının mevcut durumuna genel bakış - EAS FHSC

#### Özet

**Başlarken-** Ailesel hiperkolesteroleminin (FH) yönetimi, popülasyon özellikleri, uygulama, kaynaklar ve/veya politikalarla ilgili faktörler nedeniyle farklı ortamlarda değişiklik gösterebilir.

**Amaçlar-** Farklı ülkelerdeki FH statüsüne genel bir bakış sağlamak için dünya çapındaki EAS FHSC Baş Araştırmacıları ağı arasında bir anket gerçekleştirildi.

**Metodlar-** Mayıs 2018'in ortasına kadar EAS FHSC'ye resmi olarak dahil olan ülkelerden Baş Araştırmacılar, mevcut bilgiler, programlar, girişimler ve yönetim dahil olmak üzere ülkelerindeki FH durumu hakkında kısa bir rapor sunmaya davet edildi.

**Sonuçlar-** 63 ülke rapor sağladı.

- AH prevalansına ilişkin veriler çoğu ülkede eksiktir. Mevcut olduğunda, veriler son tahminlerle uyumlu olma eğilimindedir ve bu da geleneksel olarak kabul edilenden daha yüksek bir sıklık olduğunu düşündürür.
- Düşük FH algılama oranları tüm bölgelerde rapor edilmiştir. FH farkındalığını/bilgisini geliştirmeye yönelik ulusal kayıtlar ve eğitim programları kabul edilen bir önceliktir, ancak genellikle finansman eksikliği vardır. Çoğu ülkede, teşhis öncelikle Hollanda Lipid Klinikleri Ağı kriterlerine (*Dutch Lipid Clinics Network criteria*) dayanır. Birçok ülkede bulunmasına rağmen, genetik test yaygın olarak uygulanmaz (sık maliyet sorunları). FH için yalnızca birkaç ulusal resmi hükümet programı vardır. Yetersiz tedavi bir sorundur.
- FH tedavisi evrensel olarak geri ödenmez. PCSK9-inhibitörleri ~2/3 ülkede mevcuttur. Lipoprotein-aferez, erişim sınırlı olmasına rağmen ~%60 ülkede sunulmaktadır.

**Açıklama-** FH tanınmış bir halk sağlığı sorunudur. Yönetim, genel olarak yetersiz tanımlama ve yetersiz tedavi ile ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterir. Ulusal kayıtların geliştirilmesi de dahil

olmak üzere AH bilgisini ve yönetimini geliştirmeye yönelik çabalar ve girişimler devam etmektedir, ancak özellikle sağlık yetkililerinden destek ve daha iyi finansmana büyük ihtiyaç duyulmaktadır.

**Türkiye sonuçları-** Kurucu etkiler ve yüksek akrabalık (%23) nedeniyle yüksek bir prevalans (1:150–200; ~420.000 vaka) beklenmektedir. EUROASPIRE-IV, koroner hastalarının %8,9'unda potansiyel familyal hiperkolesterolemi (FH)'ye sahip olduğunu öne sürdü. FH, genetik testlerin yüksek maliyeti nedeniyle esas olarak klinik olarak teşhis edilir.

Çeşitli kayıtlar devam etmektedir; LDL-aferez uygulanan 88 HoAH hastasının ülke çapında bir anketi olan A-HIT1, çoğunun etkisiz aferez deneyimi yaşadığını gösterdi ve A-HIT2 (30 klinikten 1000 FH yetişkin), uzmanlaşmış merkezlerde bile FH'nin yeterince tedavi edilmediğini gösterdi (LDL-C hedefine ulaşma) : %9.1.

Erken (prematüre) MI ile koroner bakım ünitelerine başvuran FH hastalarında A-HIT3. Statinler, ezetimib ve aferezler geri ödenir. PCSK9i mevcuttur (yalnızca evolocumab HoFH için geri ödenir).

## **Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC)**

EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC)

The Lancet September 07 2021 S| VOLUME 398, ISSUE 10312, P1713-1725, NOVEMBER 06, 2021

DOI: [https://doi.org/10.1016/S01406736\(21\)01122-3](https://doi.org/10.1016/S01406736(21)01122-3)

## **Ailesel hiperkolesterolemiye küresel bakış açısı: EAS FHSC'den kesitsel bir çalışma**

### **Özet**

**Başlarken-** Avrupa Ateroskleroz Topluluğu Ailesel Hiperkolesterolemi Çalışmaları İşbirliği (*Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration* [FHSC]) küresel sicili: Çok uluslu verilerin uyumlaştırılması ve havuzlanması yoluyla ailesel hiperkolesteroleminin küresel sürveyansı için bir platform sağlar. Bu çalışmada, heterozigot ailesel hiperkolesterolemili erişkin popülasyon karakterize edilmeye amaçlandı ve küresel olarak nasıl tespit edildiği ve yönetildiği açıklandı.

**Metodlar-** FHSC küresel kayıt verilerini kullanarak, kayıtlara girildiği sırada olası veya kesin heterozigot ailesel hiperkolesteroleminin klinik veya genetik tanısı olan yetişkinlerin (18 yaş ve üstü) kesitsel bir değerlendirmesi yapıldı. Veriler genel olarak ve DSÖ (Dünya Sağlık

örgütü:WHO) bölgelerine, cinsiyete ve indekse karşı indeks olmayan vakalara göre değerlendirildi.

**Bulgular-** Kayıttaki 61 612 kişiden 56 ülkeden 42 167 yetişkin (21 999 [%53.6] kadın) çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 31 798'ine (%75.4) Dutch Lipid Clinic Network (Hollanda Lipid Kliniği Ağı kriterleri,) kriterleri ile teşhis konuldu, ve 35 490 (%84.2) Avrupa'nın DSÖ bölgesinde.

- Kayıt defterine girişte katılımcıların medyan yaşı 46.2 idi (IQR 34.3–58.0); ailesel hiperkolesterolemi tanısı sırasında medyan yaş 44.4 (32.5-56.5) idi ve katılımcıların %40.2'si teşhis edildiğinde 40 yaşından gençti. Kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı yaşla birlikte progresif olarak arttı ve DSÖ bölgesine göre değişiklik gösterdi.
- Koroner hastalık prevalansı %17.4'tür (inme için %2.1 ve periferik arter hastalığı için %5.2), tedavi edilmemiş LDL kolesterol konsantrasyonları ile artar ve kadınlarda erkeklerden yaklaşık iki kat daha düşüktür.
- Lipid düşürücü ilaçlar alan hastalardan 16 803'ü (%81.1) statin alıyordu ve erkeklerde kadınlara göre daha güçlü lipit düşürücü ilaçların daha fazla kullanılması ile 3691'i (%21.2) kombinasyon tedavisi alıyordu. Medyan LDL- kolesterol, lipit düşürücü ilaç almayan hastalarda 5.43 mmol/L (IQR 4.32–6.72) ve bu ilaçları alanlarda 4.23 mmol/L (3.20–5.66) idi.
- ipit düşürücü ilaçlar alan hastaların %2.7'sinde LDL kolesterol 1.8 mmol/L'den düşüktü; özellikle üç ilaç ve PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin–kexin type 9*) inhibitörleri ile kombinasyon tedavisinin kullanımı, daha yüksek bir oran ve 1.8 mmol/L'den daha düşük LDL kolesterolüne sahip olma olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkilendirildi.
- İndeks vakalarla karşılaştırıldığında, indeks vaka olmayan hastalar daha gençti, bunlar daha düşük LDL kolesterolü ve daha düşük kardiyovasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalık prevalansı vardı (tümü  $p<0.001$ ).

**Yorum-** Ailesel hiperkolesterolemi genellikle geç teşhis edilir. Kılavuzun tavsiye ettiği LDL- kolesterol konsantrasyonlarına nadiren tek ilaç tedavisi ile ulaşılır. İndeks olmayan ve erken tanı alan olgularda kardiyovasküler risk faktörleri ve koroner hastalığı varlığı daha düşüktü. Ailesel hiperkolesterolemi küresel yükünü azaltmak için daha erken teşhis ve kombinasyon tedavilerinin daha fazla kullanımını gereklidir.