

Lipid Düşürücü Tedavi Hedefleri ve Kardiyovasküler Sonlanımlara Etkisi

Dr. Çiğdem İleri Doğan

Lipid Düşürücü Tedavi Hedefleri ve Kardiyovasküler Sonlanımlara Etkisi

Hazırlayan: Dr. Çiğdem İleri Doğan

Giriş

Lipid tedavi hedeflerine ulaşma, zamanlaması ve takipte hedef değerlerde kalmanın, kardiyovasküler prognoz üzerine etkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmişti. Ancak hala sekonder koruma hastalarının çoğu hedef kolesterol değerlerine sahip değil, kılavuzlara uygun tedavileri almıyor ve düzenli lipid takibi yapılmıyor. ESC 2024 kongresinde hedef kolesterol değerlerine ulaşılamamasının kötü kardiyovasküler sonlanımlarla ilişkisine dair pek çok büyük çapta çalışma sunuldu.

Düzenli lipid takibinin ve tedavi optimizasyonunun hedef değerlere ulaşılmasında yararlı olacağı bir kez daha ortaya kondu. Bu bölümde önemli takip verisine sahip bu çalışmaları özetlemeye çalıştık.

1- Intensive Early and Sustained Lowering of Non-High Density Lipoprotein Cholesterol After Myocardial Infarction and Prognosis: The SWEDEHEART Registry

Çalışmanın Amacı: MI sonrası non-HDL kolesterol seviyelerindeki değişim ve zamanlamasının ASKV olay riski ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmanın Tasarımı: Daha önce bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan, Ocak 2005-Ocak 2022 tarihleri arasında MI geçiren ve kardiyak rehabilitasyon programına dahil edilen 18-79 yaş erişkin hastaların yer aldığı **prospektif** bir kayıt çalışmasıdır.

Hastaneye yatışta, taburculuk sonrası 2. ayda (6-10 hafta) ve 1. yılda (11-13 hafta) non-HDL kolesterol ölçümleri yapılarak, hedef değere (<2.2 mmol/L, 85 mg/dL) ulaşılması, hedefe ulaşma süresi ve sonuçları değerlendirildi.

Toplam **56.262** hasta (ortalama yaş: 64, %26 kadın) dahil edildi. Hastaların %86'sı yatış öncesi statin kullanmıyordu.

Primer Sonlanım: Major advers kardiyovasküler olay (tüm nedenlere bağlı ölüm, non-fatal MI veya non-fatal iskemik inme), tüm nedenlere bağlı ölüm ve non-fatal MI.

Sonuç: Ortalama 5.4 yıllık takip sırasında 5427 hasta öldü, 3946 hastada MI ve 9549 hastada major advers kardiyovasküler olay gözlemlendi. 1.yıldaki non-HDL kolesterolün en düşük ve en yüksek çeyrek diliminde major advers kardiyovasküler olay için uzun vadeli HR 0,76 idi (%95 GA 0,71-0,81). Kısa vadeli sonuçlar, bir yıla kadar olan erken olaylar da dahil olmak üzere, 2. ayda non-HDL kolesterol düzeyleri ile de tutarlıydı (HR 0,80, %95 GA 0,68-0,92). Tüm sonlanımlarda benzer sonuçlar gözlemlendi. Hedef değere erken ulaşan ve hedef değerde takibine devam edilen hastalarda; hedefe erken veya geç ulaşan hastalar ile karşılaştırıldığında (her ikisi için de HR 0,86, %95 GA 0,79-0,93) **olay riski en düşüktü** (HR 0,80 %95 GA 0,74-0,86).

Özetle, non-HDL seviyesindeki **en büyük düşüş** ve hem 2 ay içinde hem de 1 yıl içinde ulaşılan **düşük non-HDL** seviyesi daha iyi sonlanımlarla ilişkilendirildi. **En düşük ASKV olay riski** 2 ay içinde **hedef değere ulaşılan ve hedef değerde takibine devam edilen** hastalarda gözlemlendi.

2- Suboptimal Lipid-Lowering Therapy After PCI and Impact on 1-Year Outcomes: Data From the Large Contemporary Zuid-Oost Netherlands Heart Registry (ZON-HR)

Çalışmanın Amacı: Yüksek riskli koroner arter hastalığı olan hastaların taburculuk sırasındaki lipid düşürücü tedavilerini değerlendirmektir.

Çalışmanın Tasarımı: Çok merkezli, **prospektif** kayıt çalışmasıdır. Toplam 4272 hastanın dahil edildiği bu çalışmada bir yıllık major advers kardiyak ve serebrovasküler olay değerlendirildi.

Sonuç: PKG sonrası hastaların yaklaşık %12'sinin (özellikle yaşlı hastalar) lipid düşürücü tedavi almadığı görüldü. Tedavi almayan grupta HR:1.51 (%95 GA 1,15-1,98) olarak bulundu.

Özetle, bu çalışmada, PKG sonrası **suboptimal lipid düşürücü tedavi yüksek** major advers kardiyak ve serebrovasküler **olay oranları** ile ilişkili bulundu.

3- Changes in Lipid-Lowering Therapy One Year After Percutaneous Coronary Intervention: Data From the Large Contemporary ZON-HR Registry

Çalışmanın Amacı: PCI sonrası 1. yılda lipid düşürücü tedavideki değişiklikleri araştırmaktır.

Çalışmanın Tasarımı: ZON-HR çok merkezli, prospektif bir kayıt çalışmasıdır. Kasım 2020 itibarıyla ZON-HR çalışmasına katılan dört hastaneden birinde PCI yapılan tüm hasta verileri dahil edildi. 4811 hastanın bir yıllık takip verisi elde edildi. Taburculuk sırasında ve bir yıl sonrasında kullanılan lipid düşürücü tedavisi bilinen 3487 hasta verisi analiz edildi. En az iki farklı lipid düşürücü tedavi alınması kombinasyon tedavisi olarak tanımlandı.

Sonuç: Ortalama yaş $67,7 \pm 10,7$, erkek hasta %72,4 ve bazal LDL seviyesi $2,7 \pm 1,1$ mmol/L idi. AKS hastalarının bazal LDL seviyeleri kronik koroner sendrom hastalarından daha yüksek olmasına karşın, daha az kombinasyon tedavisi alıyorlardı (%7,9 vs %11,5 $p < 0,001$). Birinci yıl sonunda her iki grupta da daha fazla kombinasyon tedavisi kullanım oranı saptandı (sırasıyla %20,1 e karşı %23,3 $p = 0,047$). Ancak yine de kombinasyon tedavisi kullanım oranı sadece %20 idi. PCI öyküsü, bazal LDL seviyesinin yüksek olması, genç yaş ve kronik koroner sendrom tanısı ile PCI yapılması 1. yıl sonunda kombinasyon tedavisi kullanımını predikte eden değişkenler olarak saptandı.

Özetle, çok yüksek riskli hastalarda yüksek yoğunluklu statin tedavisine ek tedavilere ihtiyaç vardır. Ancak poliklinik takiplerinde **hastaların sadece %10'unda kombinasyon tedavisine geçilmektedir**. Lipid düşürücü kombinasyon tedavisi hem taburculukta hem PCI sonrası 1. yılda kronik koroner sendrom hastalarına, AKS hastalarından daha fazla uygulanmaktadır.

4- Contemporary LDL-Cholesterol Management in Male and Female Patients at High Cardiovascular Risk: Results From The European Observational SANTORINI Study

Çalışmanın Amacı: Yüksek ve çok yüksek riskli kadın ve erkek hastaların 1. yıl sonundaki LDL hedefine ulaşma, lipid düşürücü tedavi kullanım ve major advers kardiyovasküler olay oranlarını değerlendirmektir.

Çalışmanın Tasarımı: Mart 2020-Şubat 2021 yılları arasında, yüksek ve çok yüksek KV riskli hastaların dahil edildiği **prospektif** gözlemsel çalışmadır. 14 Avrupa ülkesinden 623 merkez katıldı. Çalışmanın başında ve 1. yılda LDL değerleri değerlendirildi. Hedef LDL değerleri 2019 ESC/EAS kılavuzlarına göre tanımlandı.

Primer Birleşik Sonlanım:

- 4 bileşenli major advers kardiyovasküler olay: kardiyovasküler ölüm, nonfatal MI, nonfatal inme ve koroner revaskülarizasyon.
- 3 bileşenli major advers kardiyovasküler olay: kardiyovasküler ölüm, nonfatal MI, nonfatal inme.

Sonuç: Erkek hastalarda bilinen ASKVH ve HeFH sıklığı kadınlara göre daha fazlaydı. Başlangıca göre 1. yıl sonunda LDL hedefine ulaşan hasta oranlarında, erkeklerde daha fazla olmakla birlikte her iki grupta da iyileşme görüldü. İzlemde hem 4 bileşenli major advers kardiyovasküler olay hem de 3 bileşenli major advers kardiyovasküler olay sıklığı erkek hastalarda daha fazla idi.

Özetle, kılavuz önerileri her iki cinsiyet için de benzer olmasına karşın yüksek ve çok yüksek riskli **kadın** hastalarda **lipid düşürücü tedavi** kullanımı ve **lipid hedeflerine ulaşma oranları** erkeklerle göre hala daha **düşüktür**.

5- The Difference Between Guideline-Based Lipid Optimization and Real-World Practice in a Very High-Risk Population

Çalışmanın Amacı: İkinci bir ASKV olay ile prezente olmuş yüksek riskli hastaların, olay öncesi ve olay sonrası bir yıllık takiplerinde optimal lipid düşürücü tedavi kullanımlarını değerlendirmektir.

Çalışmanın Tasarımı: Ocak 2022- Aralık 2022 tarihleri arasında AKS/inme ile başvuran ve bilinen AKS/inme tanısı olan yüksek riskli hastaların **retrospektif** analizidir. Rekürren ASKV olayların görüldüğü bu hastalar sistemde 'çok yüksek riskli' olarak kodlandı. Lipid düşürücü tedavinin kontraindike olduğu ileri karaciğer ve böbrek yetersizliği hastaları çalışma dışı bırakıldı.

Sonuç: 31 AKS, 71 inme tanısıyla başvuran hasta olmak üzere 102 çok yüksek riskli hasta dahil edildi. Ortalama yaş 81 idi, son olaydan sonra geçen zaman $7,1 \pm 8,4$ yıldır. Hastaların sadece %19'u (20 hasta) sekonder koruma kılavuzlarındaki önerilere uygun tedavi alıyordu. %60 hasta düşük yoğunluklu statin tedavisi kullanıyor, %15 hasta ise herhangi bir lipid düşürücü tedavi kullanmıyordu. Bir yıllık takipte önemli sayıda hastanın kontrol lipid tetkiki yoktu. Tedavi optimizasyonu yetersizdi ve bu nedenle LDL ve total kolesterol düşüşü ortalama düzeydeydi. Hastaların %45'inin LDL değeri kılavuzdaki hedef değerde (< 1.8 mmol/L) ve sadece %18'inin ESC kılavuzu hedef değerindeydi (< 1.4 mmol/L).

Özetle, son yıllarda kılavuzlardaki lipid optimizasyonu amacıyla değişen önerilerin klinik pratiğe yansımaları yetersizdir. Hatta AKS hastalarının büyük çoğunluğunun takiplerinde düzenli lipid kontrolleri bile yapılmamaktadır.

6- Association of Lipid Target Achievement and Cardiovascular Outcomes Following Statin Initiation: A Population-Based Cohort Study

Çalışmanın Amacı: Primer kardiyovasküler koruma amacıyla başlanan statin tedavisi sonrası LDL ve non-HDL kolesterol kategorilerinin KV olaylar ile ilişkisini incelemektir.

Çalışmanın Tasarımı: 1 Ocak 2012- 31 Aralık 2019 yılları arasında primer koruma amacıyla statin başlanan ≥ 66 yaş **173.127** hasta (%56 kadın, ortalama yaş:77) dahil edildi. Statin başlanması sonrası 1. yılda bakılan lipid tetkikleri 2021 Kanada Kardiyovasküler Derneği Dislipidemi kılavuzuna göre kategorize edildi.

Primer Birleşik Sonlanım: Tüm nedenlere bağlı ölüm veya MI, inme, revaskülarizasyon nedenli hastaneye yatış.

Sonuç: Hastaların %72'sinin takipte lipid tetkiki vardı. Ortalama takip süresi 2,5 yıldır. Statin sonrası kılavuzlarda belirtilen hedef LDL ve non-HDL değerinden **yüksek kolesterol seviyeleri** diyabet /KBY olan (HR 1,16, %95 GA 1,09 -1,23) ve olmayan grupta (HR 1,10, %95 GA 1,05-1,15) **kötü sonlanımlar ile ilişkilidir**. Diyabet /KBY olan hastalarda LDL kolesterolün hedef değerde olmasına karşın non-HDL kolesterol seviyesinin yüksek olması **rezidü risk** ile ilişkilendirildi. (HR:1,16 %95 GA 1,3-1,30).

Özetle, statin tedavisi sonrası LDL ve non-HDL kolesterolün kılavuzlarda önerilen hedef değerlerin üzerinde olması advers olaylar ile ilişkilidir. Ayrıca primer koruma amaçlı başlanan statin sonrası LDL hedef değerde iken **non-HDL kolesterolün tam olmayan kontrolü de rezidü risk** ile ilişkilidir.

7- Optimising Oral Lipid-Lowering Therapy Regimens in High- and Very High-Risk Statin-Intolerant Patients with Dyslipidemia: A French Real-World Simulation

Çalışmanın Amacı: Statin intoleransı olan yüksek ve çok yüksek KV riskli hastalardaki diğer lipid düşürücü tedavileri ve LDL kolesteroldeki azalma üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmanın Tasarımı: Eylül 2022- Ağustos 2023 yılları arasındaki elektronik tıbbi kayıtlardan statin intoleransı olan yüksek/çok yüksek KV riskli hastalar saptandı. Statin intoleransı; kayıtlardaki statin doz azaltılması, aralıklı dozlama, statin dışı ilaçlara geçiş gibi tedavi paternleri ile çok yüksek olasılıklı ve yüksek olasılıklı olarak 2 farklı şekilde tanımlandı. 478.369 statin intoleransı düşünülen hasta saptandı. Kayıtlarda bir yıl içinde LDL ölçümü olan 179.458 hasta ile simülasyon kohortu oluşturuldu. LDL seviyesi hedef değerde olmayan 160.633 hasta ile iki basamaklı Monte Carlo simülasyonu yapıldı. Hastalara önce ezetimib, hala hedef LDL değerine ulaşılamamışsa bempedoik asit eklendi.

Sonuç: 478.369 statin intoleransı düşünülen yüksek/çok yüksek KV riskli hastanın %70'i monoterapi alıyordu [Düşük/orta yoğunluklu statin (%46,8), ezetimib (%24,6) veya PCSK9 inhibitöründen (%0,3)]. Hastaların %90'ı LDL hedefine ulaşamamıştı. Ezetimib eklenmesi LDL seviyesini 127 mg/dL'den 112 mg/dL'ye gerilettiler (-15 mg/dL) ve tedavi hedefine ulaşmayı %0'dan %10,7'ye çıkardılar. Ezetimib tedavisine ek bempedoik asit eklenmesi LDL seviyesini 112 mg/dL'den 86 mg/dL'ye düşürdü (-26 mg/dL). İlk tedavi olarak bempedoik asit eklenmesi LDL seviyesini 127 mg/dL'den 86 mg/dL'ye düşürdü (-41 mg/dL) ve tedavi hedefine ulaşmayı %39,1'e çıkardı.

Özetle, statin intoleransı olan hastalarda ezetimib ve bempedoik asitten oluşan **statin dışı oral lipid düşürücü tedaviler**, **LDL hedefine** ulaşan hasta sayısını %0'dan **%40'a** kadar arttırabilir.

8- The State of Lipid Management in Secondary Prevention for Patients with Ischaemic Heart Disease in NW London

Çalışmanın Amacı: ASKVH olan hastalarda sekonder koruma amaçlı verilen lipid düşürücü tedavileri ve lipid değerlerini araştırmaktır.

Çalışmanın Tasarımı: Ocak 2015- Mayıs 2022 tarihleri arasında AKS veya kronik koroner sendrom tanısı alan 76.264 hasta dahil edildi. Ortalama takip süresi 3,9 yıldır.

Primer Sonlanım: Tüm nedenlere bağlı ölüm, major advers kardiyovasküler olay (tüm nedenlere bağlı ölüm, AKS, planlanmamış PCI/CABG), 1 yıl içindeki tüm olaylar.

Sonuç: Hastaların %77'si başlangıçta statin tedavisi almasına karşın, maksimum dozda statin kullanımı %20 idi. 43.946 hastanın (%57,6) olay sonrası ilk yılda kontrol lipid tetkiki yoktu, %35,4 hastanın ise sadece bir testi vardı. Yılda ikiden fazla lipid ölçümü yapılan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm (HR 0,63, %95 GA 0,58-0,68 $p < 0,001$) ve major advers kardiyovasküler olay (HR 0,71, %95 GA 0,66-0,77 $p < 0,001$) daha az gözlemlendi. Statin kullanımı daha az kötü sonlanımla ilişkilendirildi (tüm nedenlere bağlı ölüm için: HR 0,62, %95 GA 0,59-0,65 $p < 0,001$, major advers kardiyovasküler olay için: HR 0,68, %95 GA 0,65-0,71 $p < 0,001$). Maksimal dozda statin kullanımında ise tüm nedenlere bağlı mortalite (HR 0,87 %95 GA 0,81-0,92 $p < 0,001$) ve major advers kardiyovasküler olay (HR 0,93, %95 GA 0,88-0,99 $p < 0,001$) daha az gözlemlendi. Tüm sonuçlar AKS ve kronik koroner sendrom için benzerdi.

Özetle; rekürren majör advers kardiyovasküler **olay riskini en aza** indirmek için **düzenli lipid takibinin** yapılması ve takipte **lipid düşürücü tedavilerin optimizasyonu** gereklidir.

9- LDL Cholesterol Levels and Lipid-Lowering Therapy in Secondary Prevention Patients: Preliminary Data From BRING-UP Prevention Study

Çalışmanın Amacı: Dökümente athero-trombotik olayı olan hastaların sekonder koruma kılavuzu önerilerine uyumunun arttırılmasıdır.

Çalışmanın Tasarımı: Ekim 2023- Şubat 2024 tarihleri arasında dokümente athero-trombotik olay ile taburcu edilen ve/veya

poliklinik takibi önerilen tüm hastaların dahil edildiği **prospektif**, gözlemsel ve çok merkezli bir çalışmadır. 189 merkezden 4790 hasta dahil edildi. Athero-trombotik olaylar, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık olarak tanımlandı.

Sonlanım Noktaları

Primer: 6. Ayda LDL kolesterolü hedef değere (<55 mg/dL) ulaşan hasta oranı

Sekonder:

- Kan basıncı hedef değere (<130/80 mm/Hg) ulaşan hasta oranı
- HbA1c değeri hedef değere (<%7) ulaşan diyabetik hasta oranı
- BMI>27 kg/m² olup, en az %10'luk kilo kaybı olan hasta oranı
- Yaşam tarzı değişikliği önerilerine uyma
- Kılavuzda önerilen medikal tedavileri kullanma

Araştırılan: Tüm nedenlere bağlı ölüm, rekürren athero-trombotik olay, tüm nedenlere bağlı hospitalizasyon, spesifik ölüm ve hospitalizasyon nedeni

Çalışma hasta verisi toplama süresini tamamladı. 4694 koroner arter hastalığı (%98), 292 serebrovasküler hastalık (%6,1), 329 periferik arter hastalığı (%6,9) tanılı hasta dahil edildi. Ortalama yaş 67 ± 11 , erkek hasta %80 ve takip süresi 6 ay olarak belirlendi. Hastaların %32,6'sının LDL kolesterol değeri <55 mg/dL idi (Taburcu edilen hastaların %24,2'sinin, poliklinik hastalarının %41,9'unun). İlk eğitim sonrası statin reçete edilme oranı %96, statin dışı antihiperlipidemik ilaç başlanma oranı ise %78,8 idi. PCSK9 inhibitörü ve inklisiran gibi potent antihiperlipidemik ilaçlar daha az reçete edilmişti.

Yorum: İlk eğitim ve hasta toplama aşamalarını tamamlayan bu çalışmada, paylaşılacak 6 aylık ilk takip verileri ile kılavuz önerilerine uyulması konusunda yapılan eğitimlerin LDL hedef değerine ulaşmadaki katkıları ortaya konacaktır.

Kaynaklar

1. Schubert J, Leosdottir M, Lindahl B, et al. Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2024 Sep 1:ehae576. doi: 10.1093/eurheartj/ehae576. Epub ahead of print.
2. Suboptimal Lipid-Lowering Therapy After PCI and Impact on 1-Year Outcomes: Data From the Large Contemporary Zuid-Oost Netherlands Heart Registry (ZON-HR)- *ESC 2024 London*
3. Changes in Lipid-Lowering Therapy One Year After Percutaneous Coronary Intervention: Data From the Large Contemporary ZON-HR Registry- *ESC 2024 London*
4. Contemporary LDL-Cholesterol Management in Male and Female Patients at High Cardiovascular Risk: Results From The European Observational SANTORINI Study- *ESC 2024 London*
5. The Difference Between Guideline-Based Lipid Optimization and Real-World Practice in a Very High-Risk Population- *ESC 2024 London*
6. Association of Lipid Target Achievement and Cardiovascular Outcomes Following Statin Initiation: A Population-Based Cohort Study- *ESC 2024 London*
7. Optimising Oral Lipid-Lowering Therapy Regimens in High- and Very High-Risk Statin-Intolerant Patients with Dyslipidemia: A French Real-World Simulation- *ESC 2024 London*
8. The State of Lipid Management in Secondary Prevention for Patients with Ischaemic Heart Disease in NW London- *ESC 2024 London*
9. LDL Cholesterol Levels and Lipid-Lowering Therapy in Secondary Prevention Patients: Preliminary Data From BRING-UP Prevention Study *ESC 2024 London*