

Yüksek Yoğunluklu Statin mi Orta Yoğunluklu Statin ve Ezetimib mi?

Dr. Serhat Kesriklioğlu

Yüksek Yoğunluklu Statin mi Orta Yoğunluklu Statin ve Ezetimib mi?

Hazırlayan: Dr. Serhat Kesriklioğlu

Giriş

Ateroskleroz ile LDL kolesterol arasında nedensellik ilişkisi kanıtlanmıştır. Bu nedenle günümüzdeki tüm kılavuzlarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktan korunmada temel yaklaşım LDL kolesterolün mümkün olduğunca düşürülmesidir. Son yıllarda artan tedavi seçeneklerine rağmen kılavuz hedeflerine ulaşamaması araştırmacıları farklı tedavi stratejilerini araştırmaya yönlendirmiştir. ESC 2024 kongresinde özellikle statin ezetimib kombinasyonları konusunda bazı çalışmalar yayınlanmış ve kombinasyon tedavilerinin daha fazla yarar sağlayabileceğini ortaya koymuştur. Bu bölümde bu çalışmaları özetlemeye çalıştık.

1- Combination of Moderate-Intensity Statins and Ezetimibe versus High-Intensity Statins Alone For Primary Prevention of Cardiovascular Events

Çalışmanın Amacı: Daha önceden **kardiyovasküler** hastalık öyküsü **olmayan** erişkinlerde orta yoğunluklu statin ve ezetimib kombinasyonu ile yüksek yoğunluklu statin monoterapisinin **yeni ASCVD** olayları ile ilişkilerini kıyaslamaktır.

Çalışmanın Tasarımı: Retrospektif popülasyona dayalı bir kohort çalışması olarak planlandı. Ocak 2010 ila Aralık 2022 tarihleri arasında orta yoğunluklu statin ile ezetimib kombinasyonu veya sadece yüksek yoğunluklu statin reçetesi olan ≥ 67 yaşındaki tüm erişkinler dahil edildi. Daha önce herhangi bir lipid düşürücü tedavi almayan veya tedavi başlangıcından önce veya sonraki 3 ay içerisinde herhangi bir zamanda MI, inme, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı veya geçirilmiş koroner revaskülarizasyon öyküsü var ise çalışma dışı tutuldu. Toplam **67.884** hasta [8.798'i (%13) kombinasyon tedavisi, **59.086**'sı (%87) yüksek yoğunluklu statin] dahil edildi. Ortalama takip süresi 6,5 yıldır.

Primer Sonlanım: Tüm nedenlere bağlı ölüm, MI veya inme ile hastaneye yatış veya koroner revaskülarizasyon.

Sonuç: Ağırlıklı kohortta birincil sonucun kümülatif insidansı kombinasyon tedavi grubunda %32,6 ve yüksek yoğunluklu statin grubunda %36,1 idi ($P < 0.001$). Bu sonuç esas olarak tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin ($P < 0.001$) ve inme riskinin ($P = 0.02$) daha düşük olmasından kaynaklandı, buna karşın MI veya koroner revaskülarizasyon riskinde fark gözlenmedi.

Özetle, orta yoğunluklu **statin ve ezetimib kombinasyonu primer koruma** açısından **yüksek yoğunluklu statin monoterapisine kıyasla daha düşük ASCVD** olay riski ile ilişkilendirildi.

2-Efficacy of combination therapy with statin and ezetimibe versus high dose statin monotherapy in secondary prevention in very high-risk patients

Çalışmanın Amacı: Çok yüksek riskli hastalarda **sekonder korumada** statin monoterapisine statin ve ezetimib kombinasyon tedavisini karşılaştırmaktır.

Çalışmanın Tasarımı: STEMI nedeni ile PCI uygulanan **264 hasta**, Rosuvastatin 40 mg (114 hasta) ile Rosuvastatin 40 mg + Ezetimib 10 mg (120 hasta) olarak iki gruba ayrıldı. Bazalde ve 1. ay sonunda lipid profili ölçümü yapıldı.

Sonuç: Kombinasyon tedavisi, statin monoterapisine göre LDL kolesterol hedefine ulaşmada daha etkilidir ($P < 0.001$). Çok yüksek risk taşıyan statin kullanım geçmişi olmayan hastalarda statin ve ezetimib kombinasyonunun erken başlatılması, 1 ay sonra LDL kolesterol hedefine ulaşılma olasılığını %47,2'den %90'a çıkartmaktadır.

Özetle bu çalışmada, **STEMI ile PCI uygulanan** hastalarda statin tedavisine **ezetimib** eklenmesi erken dönemde **daha etkili LDL düşüşü** ile ilişkilendirildi.

3- Safety and Efficacy of Moderate-intensity Statin plus Ezetimibe versus High-intensity Statin Monotherapy in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: a Meta-analysis

Çalışmanın Amacı: Bilinen **ASCVD olan hastalarda**, orta yoğunluklu statin+ezetimib (MIS+EZT) ile yüksek yoğunluklu statin monoterapisinin (HIS); LDL < 70 mg/dL, Total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Çalışmanın Tasarımı: 13 çalışma dahil edildi. Toplam 8592 hasta yer aldı ve 4525'i (%52,67) MIS+EZT tedavisi aldı. Takip süresi 12 ila 219 hafta arasında değişti.

Sonuç: Analiz sonucu MIS+EZT kolunda daha büyük yüzde ile LDL < 70 mg/dL (P = 0.001), LDL azalması (P < 0.013); Total Kolesterol azalması (P < 0.027); Trigliserit azalması (P < 0.001) olduğunu gösterdi. İlaç yan etkiler ve ilaç tolerasyonu açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark izlenmedi (P = 0.404 ve P = 0.584).

Özetle bu çalışmada, **orta yoğunluklu statin+ezetimib** tedavisi tek başına **yüksek yoğunluklu** statin tedavisine göre **daha iyi lipid profili** ile ilişkili iken **ilaç yan etkileri ve ilaç tolerasyonu açısından anlamlı fark yoktu**.

4- Alternative LDL-Cholesterol-Lowering Strategy Versus High-Intensity Statin Strategy in Patients with ASCVD: An Individual Patient Data Meta-Analysis from the Randomized RACING and LODESTAR Trials

Çalışmanın Amacı: ASCVD'li hastalarda yüksek yoğunluklu statin stratejisine kıyasla alternatif bir LDL kolesterol düşürücü stratejinin (statin dışı ilaçlarla kombine veya kombine olmaksızın statin tedavisi) uzun vadeli etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren RKC'lerden sistematik bir inceleme ve bireysel hasta verilerinin meta-analizi.

Çalışma Tasarımı: 2 RKC (RACING ve LODESTAR çalışmaları) dahil edildi.

Hedef popülasyon: ASCVD'li hastalar (Toplam 8180 hasta), alternatif LDL kolesterol düşürücü strateji (Statin +/- non-statin tedavi) (4094 hasta) vs Yüksek yoğunluklu statin stratejisi (4086 hasta)

Primer sonlanım: 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölüm, miyokard enfarktüsü, inme veya koroner revaskülarizasyon

İkincil güvenlik sonlanımı: Yeni tanı diyabet, anti-DM ilaç başlanması, LDL düşürücü tedavi sonlanımı veya doz azaltılması

Sonuç: Yüksek yoğunluklu statin stratejisiyle karşılaştırıldığında, alternatif LDL kolesterol düşürücü strateji, ASCVD hastalarında **3 yıllık ölüm veya kardiyovasküler** olaylar açısından **benzer** etkinlik gösterdi (HR 0.98 (%95 GA) = (0.84 - 1.15); P = 0.817); daha **düşük LDL kolesterol düzeyleri (P < 0.001)** ile birlikte **yeni başlayan diyabet (P = 0.047) ve intolerans (P < 0.001) endişesinin azalmasını** sağladı.

5- Moderate-intensity statin combined with ezetimibe versus high-intensity statin monotherapy for secondary cardiovascular risk reduction A systematic review and meta-analysis

Çalışmanın Amacı: ASCVD hastalarında orta yoğunluklu statin+ezetimib (MIZ) tedavisi ile yüksek yoğunluklu statin (HIS) tedavisinin kardiyovasküler sonlanım ve klinik güvenlik açısından karşılaştırılmasıdır.

Çalışmanın Tasarımı: 6 RKC ve 2 retrospektif kohort çalışması dahil edildi [toplam **40.236** hasta; 10.254 (%25) hasta MIZ almakta].

Sonuç: MIZ ile tedavi edilen hasta grubunda kardiyovasküler mortalite (P = 0.003), tüm nedenlere bağlı mortalite (P = 0.02) ve ölümcül olmayan inme (P = 0.002) HIS ile tedavi edilenlere kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü. MIZ ile tedavi grubunda daha yüksek bir oranda hastalar anlamlı olarak LDL≤70mg/dL hedefine ulaştı (P < 0.00001). Ölümcül olmayan MI, koroner revaskülarizasyon, kalp yetersizliği ve kararsız anjina açısından anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca güvenlik sonlanımı açısından, yan etki riski (P = 0.004) ve kas üzerine yan etki riski (P = 0.01) anlamlı derecede düşüktü. Bununla birlikte karaciğerle ilişkili yan etki veya yeni başlayan malignite açısından fark yoktu.

Özetle, yüksek yoğunluklu statin ile orta yoğunluklu statin+ezetimib tedavisinin karşılaştırılması amaçlanan bu meta analizde, **kombinasyon kolu daha düşük kardiyovasküler mortalite oranı ve daha düşük istenmeyen yan etki oranları** ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç

Gerek primer gerekse sekonder korunma çalışmalarında hastanın kombinasyon tedavilerine uyum daha iyi çıkmış, daha iyi LDL kolesterol kontrolü sağlanmış, hatta bazı çalışmalarda MACE oranlarında azalma sağlanmıştır. Sonuç olarak lipid tedavisinde gelecek tansiyon tedavisinde olduğu gibi kombinasyon tedavilerinin giderek yaygınlaşacağı yönündedir. Tedavideki ilaç seçenekleri arttıkça düşük dozda birkaç ilaç kombinasyonu ile belki de zaten az olan yan etkileri iyice azaltarak hastaları aterosklerozun olumsuz etkilerinden korumak mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Combination of Moderate-Intensity Statins and Ezetimibe versus High-Intensity Statins Alone For Primary Prevention of Cardiovascular Events ESC2024 London.
2. Efficacy of combination therapy with statin and ezetimibe versus high dose statin monotherapy in secondary prevention in very high-risk patients ESC2024 London.
3. Safety and Efficacy of Moderate-intensity Statin plus Ezetimibe versus High-intensity Statin Monotherapy in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: a Meta-analysis ESC2024 London.
4. Myeong-Ki Hong. Alternative LDL-cholesterol-lowering strategy versus high-intensity statin strategy in patients with ASCVD: An individual patient data meta-analysis from the randomized RACING and LODESTAR Trials ESC2024 London.
5. Moderate-intensity statin combined with ezetimibe versus high-intensity statin monotherapy for secondary cardiovascular risk reduction A systematic review and meta-analysis. <https://esc365.escardio.org/presentation/283802>