

2019 ESC/EAS Dislipidemi Yönetimi Kılavuzunun 2025 Odaklı Güncellemesi ve Yenilikler

Dr. Cemal Ozanalp

2019 ESC/EAS Dislipidemi Yönetimi Kılavuzunun 2025 Odaklı Güncellemesi ve Yenilikler

Hazırlayan: Dr. Cemal Ozanalp

Kaynak: Mach F, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025 Aug 29;ehaf190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190.

Giriş

2019 ESC/EAS Dislipidemilerin Yönetimine İlişkin Kılavuzların yayınlanmasından sonra, bir sonraki kılavuz hazırlanana kadar tedaviye yön verecek birçok randomize kontrollü çalışma yapıldı. Bu öne çıkan güncellemede, 31 Mart 2025 tarihine kadar yayınlanan yeni kanıtlara dayalı tedavi önerileri özetlendi.

Kabaca hatırlayacak olursak ateroskleroz; düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve diğer apolipoprotein-B'lerin birikmesi sonucu iflamasyon kaskadını tetiklemesi ile aterosklerotik plakların gelişimi şeklinde özetlenebilir. Plak ne kadar büyürse, akut kardiyovasküler olay riski o kadar artar. Bu sebeple ana hedef, plazma LDL-K seviyelerini düşürerek kardiyovasküler olay gelişimini önlemek olmalıdır. Daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıyan hastalarda bu sebeple daha sıkı LDL-K kontrolü sağlanarak, görece daha düşük kardiyovasküler hastalık riski taşıyan kişilerin risk seviyesine getirilmesi ana hedef olmalıdır. Ayrıca benzer seviyede aterosjenik lipit seviyesi düşüşü sağlanmasına rağmen daha genç olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskin daha çok azaldığını görmekteyiz.

İlgili görev grubunun detaylı ve özenli değerlendirmeleri sonucu, 2019 ESC/EAS Dislipidemilerin Yönetimine İlişkin Kılavuza aşağıdaki öneriler eklenmesine karar verildi:

- **Yeni SCORE2 ve SCORE2-OP risk değerlendirme algoritmalarının kullanımı ile kardiyovasküler hastalık riski tahminine yönelik öneriler**

2021 ESC kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi kılavuzunda da vurgulandığı gibi, kardiyovasküler hastalıkların getirdiği morbidite yükü ve sebep olduğu mortalite oranı göz önüne alındığında lipid düşürücü tedavinin önemi daha da anlaşılmaktadır. Bu sebeple, daha önce SCORE algoritması ile yapılan kardiyovasküler hastalık riski hesaplaması yerine SCORE-2 ve SCORE2-OP; bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 40-89 yaş arası popülasyonda 10 yılda beklenen miyokart infarktüsü gelişimi, iskemik inme ve ölümcül kardiyovasküler hastalık beklentisi hesaplamada bu güncelleme ile birlikte önerilmektedir. (1/B) SCORE algoritmasındaki eşikler x2 katsayı ile çarpılarak SCORE-2 ve SCORE2-OP'ye uyarlanmıştır.

SCORE algoritmasında bireylerin toplam kolesterol seviyesi kullanılırken, SCORE-2 ve SCORE2-OP algoritmasında HDL seviyesi verilerde dikkat çekmektedir. SCORE algoritması 75 yaşa kadar, 10 yılda beklenen ölümcül kardiyovasküler hastalık riskini belirlerken SCORE-2 ve SCORE2-OP 89 yaşa kadar, görece sağlıklı kişilerde 10 yılda beklenen ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık riskini belirleyebilmektedir. SCORE2 ve SCORE2-OP modelleri, ulusal kardiyovasküler hastalık (KVH) mortalite oranlarına dayanarak belirlenen dört ülke kümesine (düşük, orta, yüksek ve çok yüksek KVH riski) göre kalibre edilmiştir. Bu ülke kümelerine ait ayrıntılar ve risk çizelgeleri, 2021 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu'nda sunulmuştur.

Her bir risk kategorisinde yer alan bireyler için LDL-kolesterol (LDL-K) tedavi hedeflerinin ve tedaviye yönelik klinik önerilerin 2019 ESC/EAS Kılavuzları'ndan itibaren değişmediği özellikle vurgulanmalıdır.

Tablo 1, 2019 ESC kılavuzundaki risk kategorileri tablosunun yerini alacaktır. Bu sayede daha hassas sınıf ayrımı yapılarak daha erken ve etkin lipit düşürücü tedavi planlamasına olanak sağlayacak.

Tablo 2'de SCORE2 ve SCORE2-OP algoritmalarına dayalı risk hesaplamasına ek olarak dikkate alınması gereken risk faktörleri belirtilmiştir.

Bu tablodaki sınıflamalar temel alınarak;

- Subklinik koroner arter aterosklerozu tanısı koyulması (görüntüleme veya koroner arter kalsiyum skorlaması ile), orta risk grubunda veya tedavi kararı aşamasında olan hastalarda risk faktörü olarak sayılmalıdır (**IIa/B**)
- Primer koruma amacı ile;
 - Çok yüksek riskli hasta grubunda LDL-K ≥ 1.8 mmol/L (70 mg/dL) ise veya
 - Yüksek riskli hasta grubunda LDL-K ≥ 2.6 mmol/L (100 mg/dL) ise farmakolojik tedavi harici etkenlerin düzenlenmesi yanı sıra farmakolojik olarak LDL-K düşürücü tedavi başlanması önerilir (**I/A**)

- **Primer koruma amacı ile;**

- Çok yüksek riskli hasta grubunda ve LDL-K ≥ 1.4 mmol/L (55 mg/dL) fakat < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) ise
- Yüksek riskli hasta grubunda ve LDL-K ≥ 1.8 mmol/L (70 mg/dL) fakat < 2.6 mmol/L (100 mg/dL) ise
- Orta riskli hasta grubunda ve LDL-K ≥ 2.6 mmol/L (100 mg/dL) fakat < 4.9 mmol/L (190 mg/dL) ise, ya da
- Düşük riskli hasta grubunda ve LDL-K ≥ 3.0 mmol/L (116 mg/dL) fakat < 4.9 mmol/L (190 mg/dL) ise, farmakolojik tedavi harici etkenlerin düzenlenmesi yanı sıra farmakolojik olarak LDL-K düşürücü tedavi başlanması önerilir (IIa/A).

- **Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesini düşürmeyi hedefleyen tedavilere yönelik öneriler (özellikle homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında kullanımı amaçlayan iki yeni ajan; bempedoik asit ve evinacumab)**

Bempedoik asit, kolesterol sentezini ATP-sitrat liyaz enziminin aktivitesini inhibe ederek engelleyen, oral yoldan uygulanan bir moleküldür. Bu enzim, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz yolunun sitozolik düzeyde upstream (ön basamak) bir bileşenidir.

Bempedoyik asit bir ön ilaç (prodrug) niteliğindedir ve onu aktif hâle getiren çok uzun zincirli asil-KoA sentetaz-1 enzimi iskelet kasında eksprese edilmez. Bu nedenle, bempedoyik asit tedavisinde kasla ilişkili advers etkilerin sıklığı plaseboya benzer bulunmuştur.

Tek doz formu 180 mg/gün olan bempedoyik asit, monoterapi olarak LDL-K düzeylerini yaklaşık %23, statin tedavisine ek olarak kullanıldığında yaklaşık %18, ezetimib ile sabit doz kombinasyonunda ise %38 oranında azaltır. Ayrıca bempedoyik asit tedavisinin C-reaktif protein düzeylerini azalttığı ve normoglisemik veya prediyabetik hastalarda HbA1c düzeylerinde artışa yol açmadığı bildirilmiştir.

Inclisiran, PCSK9 sentezini inhibe eden küçük bir interferans ribonükleik asit (siRNA) molekülüdür ve bu özelliğiyle PCSK9 monoklonal antikorlarına (alirokumab ve evolokumab) alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir. Faz III klinik çalışmalarda inclisiran'ın LDL-kolesterol düzeylerini yaklaşık %50 oranında azalttığı gösterilmiştir.

- Kardiyovasküler faydası kanıtlanmış statin dışı tedaviler (Ezetimib), statin tedavisi alamayan hastalarda LDL-K seviyesini düşürerek kardiyovasküler olayı azaltmada kullanılabilir (I/A).
- Statin tedavisi alamayan hastalarda LDL-K hedefine ulaşmak için Bempedoik asit kullanılabilir (I/B).
- Çok yüksek riskli veya yüksek riskli hasta grubunda, ezetimib tedavisinden bağımsız maksimum tolere edilen dozda statin tedavisi alan hastalarda hedeflenen LDL-K seviyesine ulaşmak için Bempedoik asit tedaviye eklenebilir (IIa/C).
- 5 yaşın üzerindeki homozigot ailevi hiperkolesterolemi tanılı hastalarda, maksimum dozda lipit düşürücü tedavi almasına rağmen hedeflenen LDL-K seviyesine ulaşılmadıysa tedaviye Evinacumab eklenebilir (IIa/B).

- **Akut koroner sendrom tanısı ile yatışı yapılan hastalarda lipit düşürücü tedavilere yönelik öneriler**

- Herhangi bir lipit düşürücü tedavi altında takip edilen, akut koroner sendrom tanısı ile yatışı yapılan hastalarda tedavinin yoğunlaştırılması önerilir (I/C).
- Akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye yatırılan, daha önce lipit düşürücü tedavi almamış ve yalnızca statin tedavisiyle LDL-K hedeflerine ulaşması beklenmeyen hastalarda, yüksek yoğunluklu statin ile ezetimib kombinasyon tedavisinin hastanede yatış sürecinde başlatılması düşünülmelidir (IIa/B).

- **Lipoprotein(a) Lp(a)'ya yönelik öneriler**

Henüz SCORE-2 ve SCORE2-OP algoritmalarında yer almasa da yapılan araştırmalar umut vericidir. Günümüzde Lp(a) düzeylerini düşürmeye yönelik spesifik ilaçlar, randomize klinik çalışmalarda test edilmektedir.

Hepatositlerde apolipoprotein(a) üretimini hedefleyen, enjeksiyon yoluyla uygulanan RNA temelli tedaviler (antisens oligonükleotid veya küçük interferans RNA [siRNA] temelli ajanlar), Lp(a) konsantrasyonunu %80–98 oranında azaltmaktadır. Buna ek olarak, Lp(a) düzeylerini anlamlı biçimde düşürebilen bir oral küçük molekül inhibitörü ve bir siRNA ajanı da hâlen araştırma aşamasındadır.

- Erişkinlerde 50 mg/dL (105 nmol/L) üzerinde olan Lp(a) düzeyleri, kardiyovasküler risk artırıcı bir faktör olarak değerlendirilmelidir. Lp(a) düzeyinin daha yüksek olması, kardiyovasküler riskte doğru orantılı bir artışla ilişkilidir (IIa/B).

- **Hipertrigliseridemi tanılı hastalarda ilaç tedavilerine yönelik öneriler**

Trigliserit seviyeleri, LDL-K'den bağımsız olarak artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Mevcut fibratlar (gemfibrozil, fenofibrat, bezofibrat), orta derecede trigliserit düşüşü sağlamaktadır. Çok az da olsa LDL-K düşüşü haricinde MACE (MI, iskemik inme, kardiyovasküler mortalite) oranları üzerinde etkileri olmadığı gösterilmiştir.

Volanesorsen, karaciğerde sentezlenen apolipoprotein C-III (ApoC-III) haberci RNA'sını hedefleyen bir antisens oligonükleotid olup, bu mekanizma aracılığıyla plazma ApoC-III, trigliserid ve şilomikron düzeylerini azaltır.

- Trigliserid seviyesi yüksek (açlık 135-499mg/dL ya da 1.52-5.63 mmol/L), çok yüksek riskli ve yüksek riskli hasta gruplarında statin tedavisine ek olarak kombinasyonda yüksek doz icosapent etil tedaviye eklenebilir (IIa/B).
- Ailevi şilomikronemi sendromu tanılı ciddi hipertrigliseridemik (> 750 mg/dL ya da > 8.5 mmol/L) hastalarda pankreatit riskini azaltmak ve trigliserit seviyelerini düşürmek amacı ile Valonesorsen (300mg/hafta) kullanılabilir (IIa/B).
- **İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) tanılı hastalarda kardiyovasküler**

hastalıkların primer koruması kapsamında statin tedavisine dair öneriler

- İlaç yan etkileri gözetilerek, 40 yaş ve üzeri HIV tanılı hastaların tamamında beklenen kardiyovasküler hastalık riski ve LDL-K seviyesinden bağımsız olarak kardiyovasküler olay riskini azaltmak amacı ile statin tedavisi başlanmalıdır **(I/B)**.
- **Kanser tanılı hastalarda kemoterapi kaynaklı yüksek/çok yüksek kardiyotoksisite riskine sahip hastalarda statin kullanımına yönelik öneriler**

Antrasiklin bazlı kemoterapötik ajanların kullanımında, 5 yıl içinde biriken doza bağımlı olarak %20 ye varan kalp yetersizliği gelişimi riski bulunmaktadır. Kanser hastalarında statin dışı tedavilerin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu veya kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkileri henüz araştırılmamıştır.

- Antrasiklin tarafından indüklenen kardiyak disfonksiyonu önlemek amacı ile erişkin hastalarda çok yüksek riskli ve yüksek riskli hasta gruplarında statin tedavisi eklenebilir **(IIa/B)**.
 - **Diyet takviyeleri önerileri**
 - Güvenliği ve LDL-kolesterol düşürücü etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmamış besin destekleri veya vitaminlerin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riskini azaltmak amacıyla kullanılması önerilmemektedir **(III/B)**.
-