

Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi

Heterozygous familial hypercholesterolemia

Dr. Özgür Ulaş Özcan, Dr. Sadi Güleç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet- Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi (HeAH) otozomal ko-dominant kalıtım gösteren bir genetik hastalıktır. Etkilenmiş bireylerin plazma düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) konsantrasyonları normal popülasyona göre 2-3 kat artmıştır ve bu kişiler hızlanmış ateroskleroza bağlı erken koroner arter hastalığı (KAH) riski altındadır. HeAH'nin prevalansı 1/500 olup, hastaların ancak %20'sine tanı konabilmektedir. Tanı konmuş bireylerin tedaviye ulaşma oranı ise %16 civarındadır. Bu hastaların erken tanı ve tedavileri prematür KAH'ı önleyerek yaşam sürelerini normal popülasyon seviyesine getirebilmektedir. Bu yüzden tanı konmuş vakaların akrabalarına tarama yapılması ve KAH gelişmeden tedaviye başlanması hayati öneme sahiptir. Tanı koyma genellikle aile hikayesi, fizik muayene ve kolesterol seviyeleri gibi klinik kriterler yardımıyla sağlanır. Şüpheli vakalarda sorumlu mutasyonlara yönelik genetik analiz yapılarak kesin tanı konabilmektedir. Tedavide LDL kolesterol (LDL-K) seviyesinin KAH gelişmeden önce düşürülmesi çok önemlidir. Çoğunlukla LDL-K düzeyini en az %50 düşürmek hedeflenir. Bunun için öncelikle diyet, yaşam tarzı değişiklikleri ve statinler önerilir. Ancak çoğu vakada bu tedavi ile hedef LDL-K seviyelerine ulaşılamaz ve statinlerin ezetimib, niasin veya safra asiti sekestranları ile kombinasyonları, LDL aferezi veya mikrozomal trigliserid transfer protein inhibitörleri, apolipoprotein B sentez inhibitörleri, pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9 inhibitörleri gibi yeni geliştirilen ilaçlar kullanılabilir. Bu derlemede HeAH'nin klinik önemi, tanı ve tarama yöntemleri, şimdiki ve gelecekteki tedavi seçenekleri üzerinde durulmuştur.

Summary- Heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) is an autosomal co-dominant inherited disease associated with increased risk of early cardiovascular disease. Plasma low-density lipoprotein concentrations of the affected individuals are 2 to 3 times higher than the normal population. The prevalence of the HeFH is 1/500 and only 20% of the cases are diagnosed. A minority of the diagnosed patients (16%) are able to reach treatment. Early identification of the patients with HeFH enables exact treatment and prevention of the premature coronary artery disease. So, screening of the relatives of the index cases is essential. HeFH is diagnosed by the use of clinical criteria like family history, physical examination, and cholesterol levels. Mutation analysis may provide an accurate diagnosis in suspicious cases. Treatment strategies mostly aim to provide a reduction of low-density cholesterol levels of >50% from baseline. First-line treatment is statins. However, most of the patients with HeFH do not achieve target cholesterol levels with maximum tolerated doses of statins. Combinations of statins with ezetimibe, niacin or bile acid sequestrants have limited value. New classes of drugs for the treatment of hypercholesterolemia include microsomal triglyceride transfer protein inhibitors, apolipoprotein B synthesis inhibitors, and pro-protein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors. This review aims to discuss the updated information regarding the diagnosis and treatment of HeFH.

Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi (HeAH), lipoprotein metabolizmasında otozomal ko-dominant kalıtım gösteren bir bozukluktur. Bu hastaların plazma düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri doğumdan itibaren yüksektir ve tedavi edilmiş hastalar hızlı ilerleyen ateroskleroza bağlı erken yaşta kardiyovasküler (KV) hastalık gelişme riski altındadırlar.^[1,2]

Bu kişilerde erken dönemde tanı koymak ve risk faktörü modifikasyonu ile beraber lipid düşürücü tedavi başlamak hastalığın doğal gidişatını değiştirebilmekte ve KV hastalığın daha ileri yaşlara ötelenmesi sağlayabilmektedir.^[3,4] Ailevi hiperkolesterolemi (AH) tedavi edilebilen bir hastalıktır ve tedavi ne kadar erken başlanırsa hastaların prognozu da o kadar iyi olmaktadır.

Etiyoloji-Epidemioloji

Etiyolojide başta LDL reseptörü, apolipoprotein B (Apo B) veya proprotein konvertaz subtilisin/keksin 9 (PCSK9) genleri olmak üzere birçok gen mutasyonu rol oynayabilir.^[5,6] Olguların %85'inde sorumlu mutasyon LDL reseptörü genindedir. LDL reseptörü geni 19. kromozomda klonlanıp haritalanmış olup bu güne kadar AH'ye yol açan 1700'den fazla mutasyon gösterilmiştir.^[7-9]

HeAH genel popülasyonda en sık görülen tek gen mutasyonu hastalığı olup prevalansı yaklaşık olarak 1/500'dür. Kuzey Avrupa ülkelerinde bu oran 1/200'e kadar yükselir. Kadınlar ve erkekler eşit derecede etkilenirler. Dünyada 10 milyondan fazla HeAH hastası olduğu düşünülürken bunların ancak %20'sine tanı konmuştur ve tanısı olanların da ancak %16'sı lipit düşürücü tedavi almaktadır.^[7]

Klinik bulgular

HeAH olan bireylerde serum toplam kolesterol düzeyleri 300 mg/dL'nin üzerindedir. Bu hastalar genel toplumdaki farklı olarak hayatlarının çoğunda yüksek kolesterole maruz kalmaktadır. Dokularda LDL depolanması tendon ksantomları, göz çevresinde ksantalezma ve arkus kornea gibi bulgulara yol açabilir. Daha da önemlisi kolesterolün arter duvarında birikmesinin hızlanmış ateroskleroza yol açmasıdır. Ksantoma ve arkus kornea HeAH için patognomoniktir ve varlıkları bu hastalarda KV riskin 3 kat daha fazla olduğunu gösterir.^[10] KV hastalıklarının ortalama başlama yaşı erkeklerde 42-46, kadınlarda ise 51-52 yaşır.^[11] Hastaların başlıca ölüm nedeni koroner arter hastalığı (KAH)'dır. HeAH'si olan orta yaşlı asemptomatik bireylerde yapılan bir çalışmada koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile hastaların %50'sinde koroner plak olduğu saptanmıştır.^[12] Aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol

grubunda ise bu oran %14 olarak görülmüştür. Tedavi edilmemiş erkek hastaların yarısında kadın hastaların ise %15'inde atışlı yaşlardan itibaren semptomatik KAH'a bağlı mortalite beklenir.^[8]

Klinik KAH gelişmeden tanı konulan ve etkin bir tedavi alan hastalarda ise yaşam süreleri 10-30 yıl arttırılabilir.^[3]

Tanı

Erkeklerde 50 yaş altında, kadınlarda ise 60 yaş altında bir koroner olay görülmüş ve kolesterol seviyeleri yüksek saptanmışsa bu kişilerin AH olabileceği düşünülür. Erişkin bir HeAH hastasının LDL kolesterol (LDL-K) seviyesi 200-400 mg/dL arasındadır, trigliserit seviyesi ise kişi obez değilse normal düzeydedir. Tanı bu konuda geliştirilmiş klinik kriterler yardımıyla veya genetik analiz yapılarak konulabilir. HeAH tanısı için kullanılan 3 klinik kriter mevcuttur;

- 1) 'MEDPED' kriterleri (the US Make Early Diagnoses Prevent Early Deaths Program Diagnostic Criteria)
- 2) 'Simon Broom Registry' tanı kriterleri
- 3) 'Dutch Lipid Clinic' kriterleri.

MEDPED, kolesterol seviyeleri ve aile hikayesine dayanan klinik kriterleri içerir (Tablo 1).^[13] 'Simon Broom Registry' (Tablo 2)^[14] ve 'Dutch Lipid Clinic' (Tablo 3)^[15] kriterleri ise LDL-K seviyesi, aile hikayesi, fizik bakı, KAH ve gen mutasyonu varlığını içerir.

Kısaltmalar:

AH	Ailevi hiperkolesterolemi
Apo B	Apolipoprotein B
HeAH	Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi
PCSK9	Proprotein konvertaz subtilisin/keksin 9
KAH	Koroner arter hastalığı
KETP	Kolesterol ester transfer proteini
KV	Kardiyovasküler
LDL	Plazma düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-K	LDL kolesterol
MTP	Mikrozomal trigliserid transfer protein
NFHAP	Uluslararası Ailesel Hiperkolesterolemi Yönetim Paneli

Tablo 1. Ailevi hiperkolesterolemi tanısı için MEDPED kriterleri. Muhtemel heterozigot ailevi hiperkolesterolemi için sırasıyla total ve LDL kolesterol seviyeleri (mg/dl)

Yaş (yıl)	HeAH olan 1. derece akraba	HeAH olan 2. derece akraba	HeAH olan 3. derece akraba	Genel popülasyon
<20	220/155	230/165	240/170	270/200
20-29	240/170	250/180	260/185	290/220
30-39	270/190	280/220	290/210	340/240
≥40	290/205	300/215	310/225	360/260

HeAH: Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi.

Tablo 2. Ailevi hiperkolesterolemi tanısı için Simon Broom kriterleri. Tanı için artmış kolesterol düzeyi ile birlikte 1 adet klinik kriter gereklidir.

Kesin ailevi hiperkolesterolemi			
Artmış Kolesterol düzeyi	Total kolesterol >260 mg/dl veya LDL>155 mg/dl (<16 yaş)	veya	Total kolesterol >290 mg/dl veya LDL >190 mg/dl (≥16 yaş)
Klinik kriter	Hastanın kendisinde, 1. derece veya 2. derece akrabasında tendon ksantomları	veya	LDL reseptör, apo B-100 veya PCSK9 mutasyonu gösterilmesi
Muhtemel ailevi hiperkolesterolemi			
Artmış kolesterol düzeyi	Total kolesterol >260 mg/dl veya LDL >155 mg/dl (<16 yaş)	veya	Total kolesterol >290 mg/dl veya LDL >190 mg/dl (≥16 yaş)
Klinik kriter	2. derece akrabada <50 yaş veya 1. derece akrabada <60 yaş miyokart enfarktüsü öyküsü	veya	1. veya 2. derece akrabalarda total kolesterol >290 mg/dl veya <16 yaş kardeşte >260 mg/dl

Tablo 3. Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi tanısı için 'Dutch Lipid Clinic' kriterleri

Aile hikayesi	Puan
Birinci dereceden akrabada erken (erkeklerde <55 yaş, kadında <65 yaş) koroner veya vasküler hastalık hikayesi ve/veya LDL değerinin 95. persentilin üzerinde olması	1
Birinci dereceden akrabada tendon ksantomları veya arkus kornea olması veya <18 yaş çocuklarında LDL değerinin 95. persentilin üzerinde olması	2
Klinik hikaye	
Hastada erken (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <60 yaş) koroner arter hastalığı olması	2
Hastada erken (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <60 yaş) serebral veya periferik vasküler hastalık olması	1
Fizik muayene	
Tendon ksantoması	6
<45 yaş arkus kornea	4
Laboratuvar analizi	
LDL kolesterol >330 mg/dl	8
LDL kolesterol 250-329 mg/dl	5
LDL kolesterol 190-249 mg/dl	3
LDL kolesterol 155-189 mg/dl	1
DNA analizi	
LDL reseptör geninde fonksiyonel mutasyon	8

Toplam puan >8 ise kesin, 6-7 ise muhtemel, 3-5 ise olası ailevi hiperkolesterolemi tanısı.

HeAH'de lipid profili sekonder hiperlipidemidekilere (hipotiroidizm, diabetes mellitus, hepatik hastalıklar, nefrotik sendrom, steroid, progesteron veya proteaz inhibitörü tedavileri gibi) benzer. Bu yüzden tanı aşamasında ikincil hiperkolesterolemi nedenlerinin dışlanması gereklidir. Genç bir bireyde korneda arkus (korneal arkus) veya ksantelazma görülmesi AH için özgün olmasa da kolesterol paneli ölçümünü gerektirir. En sık el sırtı ve Aşil tendonları üzerinde yerleşen tendon ksantomlarının varlığı ise HeAH için neredeyse tanısal bulgudur.

Klinik tanının yetersiz kaldığı durumlarda, ailede mutasyonun tipi biliniyorsa genetik analiz altın standarttır. Tanı konmuş bireylerde mutasyonun belirlenmesi ailede ve akrabalarda da genetik tarama yapılmasını mümkün kılar. Sadece klinik kriterlere göre tanı koymak bazı bireylerin atlanmasına yol açabilir. Hedef mutasyonlara göre genetik sekanslama daha fazla hastaya tanı konmasını sağlar. Diğer yandan AH'ye yol açan mutasyonlar değişik etnik gruplarda farklılıklar gösterir. Bu sebeple sınırlı sayıdaki mutasyonlara yönelik genetik test yapılmasına rağmen bazı vakalar atlanabilir. Henüz ilgili mutasyonun bilinmediği AH hastaları da bulunmaktadır.^[14]

Çok yüksek LDL-K seviyeleri olan hastalarda, "HeAH olmasa da statinlerin faydalı olduğu zaten bilindiğinden AH tanısı koymak illa ki gerekli midir?" sorusu akla gelebilir. Bu hastaların tanınması belki o kişide ek fayda sağlamasa da ailede tanı konacak diğer genç bireylere faydalı olacaktır. Çünkü AH'de doğuştan itibaren yüksek kolesterole maruziyet vardır ve erken tedavi ile ateroskleroz riski azalmaktadır. Özellikle çocuklarda ve genç bireylerde AH'nin tendon ksantomları, erken KAH gibi klinik kriterleri gelişmemiş olabilir ve bu kişilerde tanı koymak güçtür. Ailede bilinen bir vakanın olması bu kişilerde daha az kriterle tanı koymayı sağlar.

Tarama

HeAH yaygın görülen bir hastalık olduğu için tarama yapılması gereklidir. Taramanın genel popülasyonda değil, tanı konulan hastanın akrabalarına kademeli olarak yapılması önerilir. Kademeli taramada ("Cascade screening") öncelikle vakanın birinci derece akrabaları taranır. Yeni vaka saptanınca da onun birinci derece akrabaları taranır.^[16] Birinci derece akrabalarda yakalama oranı %50'dir. Bu oran 2. derece akrabalarda %25, üçüncü derece akrabalarda

%12,5'dur.^[17] Aşağıdaki durumlarda AH'den şüphelenilir ve tarama yapılır;

- Erişkinlerde (≥ 20 yaş) LDL-K ≥ 190 mg/dl veya HDL-dışı kolesterol ≥ 220 mg/dl olması,
- Çocuklarda ve 20 yaşın altındaki bireylerde LDL-K ≥ 160 mg/dl veya HDL-dışı kolesterol ≥ 190 mg/dl olması,
- Herhangi bir yaşta fizik bakıda tendon ksantomları saptanması (en sık Aşil tendonu ve parmak ekstansör tendonlarında), <45 yaş arkus kornea olması, <20 yaş tüberöz ksantoma veya ksantelazma olması.

Çocuklarda: Çocuklarda ailevi hiperlipidemi taraması hakkında farklı öneriler bulunmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi ailesinde erken KAH veya dislipidemi olduğu bilinen çocukların 2 yaşından itibaren taranmasını önerir.^[18] Ulusal Lipid Birliği Uzman Paneli ise bilinen aile hikayesi olan tüm çocukların 9-11 yaşlarından itibaren taranması gerektiğini vurgulamaktadır.^[19] Amerikan Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü (National Heart Lung and Blood Institute Expert panel) tarafından da benzer şekilde ailede erken KAH olan çocukların 9-11 yaşlarında ve 17-21 yaşlarında olmak üzere iki kez tarama yapılması önerilir.^[20] Tüm çocukların AH açısından taranması önerilmez ve tarama önerileri hedef kitleyle sınırlı tutulur. Çocukların taranması konusundaki tek endişe çocuklarda statin tedavisinin uzun süreli etkileri konusundaki verilerin yetersiz oluşudur.^[21] Ancak mevcut bilgiler çocuklarda statin tedavisinin erken başlanmasıyla aterosklerozun geriletilebildiği yönündedir.^[22]

Tedavi

Ailevi hiperkolesterolemi tedavisinde hedef erken dönemde LDL-K seviyesini düşürerek hastaları KV hastalıktan korumaktır. Genel topluma hitap eden hiperlipidemi ile ilgili kılavuzlar tanı ve tedavi yaklaşımı açısından AH hastalarına yetersiz kalmaktadırlar. Bu hastalar konvansiyonel risk modelleriyle 10 yıllık KV risk değerlendirilmesi yapılmadan doğrudan yüksek riskli kabul edilirler. Tedavi hayat boyu sürer ve düzenli takipler gerektirir. AH tanısı konulmuş hastaların tedavisi diyet, egzersiz, kilo kontrolü ve sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte lipid düşürücü ilaçların kullanımını içerir. Bu hastalarda diyabetes mellitus ve hipertansiyonun sıkı kontrolü ile risk faktörlerinin en aza indirilmesi hedeflenir. Ateroskleroz gelişmeden önce başlanan yo-

Tablo 4. Ailevi hiperkolesterolemisi olan hastalarda en yüksek kardiyovasküler riske sahip hasta grubu. Tablodaki risk faktörlerinden en az birine sahip olan hastaların antihiperlipidemi tedavisi yoğunlaştırılmalı ve LDL-Kolesterol hedefi 100 mg/dl'nin altına çekilmelidir.

Kardiyovasküler hastalık tanısı konulması	Miyokart enfarktüsü, inme, periferik arter hastalığı, koroner revaskülarizasyon, karotis darlığı, abdominal aort anevrizması
Sigara	Erkeklerde kadınlara göre risk 2 kat daha fazla
Diyabetes mellitus	Diyet veya ilaç tedavisi altında
Ailede çok erken kardiyovasküler hastalık öyküsü	Erkeklerde <45 yaş Kadınlarda <55 yaş
İki veya daha fazla ek risk faktörü	<ul style="list-style-type: none"> • Yaşın erkekte >30, kadında >40 olması • LDL>250 mg/dl • Erkek cinsiyet • Sigaraya devam etme • Ailede erkekte <55 yaş, kadında <65 yaş kardiyovasküler hastalık öyküsü • Metabolik sendrom • HDL<40 mg/dl • Hipertansiyon • Lipoprotein a ≥50 mg/dl • Tendon ksantomlarının olması

ğün antihiperlipidemik tedavi ile bu hastaların yaşam süreleri 10-30 yıl arttırılabilmektedir.^[23] Yaşam tarzı değişikliği tedavinin önemli bir parçası olsa da neredeyse tüm hastalara ilaç tedavisi başlamak gerekmektedir. Statinler Amerikan Ulusal Lipid Birliği (NLA-National Lipid Association), NCEP ATP ve İngiliz (NICE) kılavuzlarına göre ilk sıra tedavi seçeneğidir.^[17,24,25] Statinlerin doz ayarlaması LDL-K seviyelerini en az %50 düşürecek şekilde yapılır. LDL-K seviyelerini %50'den fazla azaltınca bu hastaların riskleri genel popülasyon seviyelerine kadar çekilebilmektedir. AH hastalarında Tablo 4'teki risk faktörleri varsa tedavi yoğunlaştırılır ve LDL-K hedefi <100 mg/dl'ye çekilir.^[26] Ancak bu hedeflere HeAH hastalarının ancak %21'inde ulaşılabilir.^[23] Hastalarda bu risk faktörleri yoksa bile ilk statin tedavisi sonrası LDL-K ≥160 mg/dl kalmışsa veya %50 azaltılamamışsa tedavi yoğunlaştırılmalıdır. Hastaların çoğunda statinlerin daha yüksek dozları gerekir ve yüksek doz statinler genellikle iyi tolere edilirler.^[27] HeAH hastalarında yüksek dozda statin tedavisiyle LDL-K seviyelerini %50'den fazla azaltınca karotis intima media kalınlığında gerileme sağlanmıştır.^[28] Uzun süreli bir çalışmada statinlerle AH hastalarında KV hastalık gelişiminde %78 azalma sağlandığı bildirilmiştir.

^[4] Bu hasta grubunda HDL-K seviyesi hedef olarak düşünülmez.^[26] Yüksek doz statinlerin yetersiz kaldığı veya iyi tolere edilemediği durumlarda kolesterol emilim inhibitörleri, safra asidi sekestranları, niasin veya stanol esterleriyle kombinasyon tedavisi uygulanırsa da bu tedavilerin faydası sınırlı görünmektedir. Ezetimib statinlerle kombine edildiğinde tek başına statinlere göre ek olarak %17 oranında LDL-K düşüşü sağlamakla beraber karotis intima-media kalınlığında azalma sağlamamıştır.^[29] Birinci jenerasyon safra asidi sekestranları olan kolestimamin ve kolestipol ciddi hiperkolesterolemi hastalarında LDL-K düşüşü sağlamaktadır ve HeAH hastalarında etkinlikleri gösterilmiştir.^[30] Bu iki ilacın ciddi oranda gastrointestinal yan etkileri mevcut olup yeni jenerasyon bir ajan olan kolesevalam daha iyi tolere edilmektedir. Ezetimib-statin kombinasyonuna dirençli HeAH hastalarının tedavisine kolesevalam eklenmesi LDL-K seviyelerinde ek olarak %12 azalma sağlamıştır.^[31] HeAH'si olan pediatrik popülasyonda da kolesevalam iyi tolere edilerek LDL-K seviyelerinde azalma sağlamıştır.^[32] Amerikan Ulusal Lipid Birliği kolesevalamı tercih edilen safra asidi sekestranı olarak göstermiştir.^[24] Kolesevalam gastrointestinal yan etkileri ve tadı açısından daha iyi tolere edildiği için özellikle pediatrik

hastalarda endikedir.^[19] Niasin de statinlerle kombine edilerek LDL-K düzeyinde ek olarak %15'lik azalma sağlamaktadır. Statinlerden farklı olarak niasin ile lipoprotein A seviyesi de azaltılabilir. Bu olumlu etkinin KV olaylara etkisi henüz bilinmemektedir. Son dönemlerde niasinin klinik çalışmalarda statinle kombine kullanımında ortaya çıkan başarısız sonuçlar bu ilacı geri planda bırakacak gibi görünmektedir. Ancak bu çalışma sonuçları HeAH hastalarına olan etkileri üzerine yorum yapmak için yeterli değildir. Fibratlar HeAH'de endike değildir.

Doğurganlık çağındaki kadınların statin tedavisi altında iken gebelikten kaçınmaları önerilir. Gebelik planlanıyorsa 3 ay önceden statin kesilmeli ve emzirme dönemi bitinceye kadar tekrar başlatılmamalıdır. Gebelikte statinin yanı sıra niasin ve ezetimib de kullanılamaz. Bu grup hastalarda tedaviye sistemik emilim olmadığından dolayı kolesevalam ile devam edilmesi düşünülebilir.^[24]

HeAH saptanan tüm çocuklarda hiperlipidemi diyeti önerilir. Bu çocuklarda statin tedavisine 8 yaşından itibaren başlamanın güvenli olacağı düşünülmektedir. Kovasevalam da iyi bir seçenektir. Tedavi hedefi LDL-K seviyesini en az %50 azaltmak veya 130 mg/dl'nin altına çekmektir. HeAH olan bireylerde 10 yaşından itibaren karotis intima-media kalınlığı artar ve bu durum statin tedavisine yanıt verir.^[33] Ciddi hiperkolesterolemisi olan ve statin tedavisine yeterli yanıt vermeyen çocuklarda ise aferez veya karaciğer transplantasyonu düşünülebilir.^[19] Agresif lipid düşürücü tedaviye rağmen yeterli LDL-K düşüşü sağlanamayan hastalarda LDL aferezi bir tedavi alternatifidir. Bu teknikte LDL ve lipoprotein a ekstrakorporeal dolaşım ile bir veya iki haftalık aralıklarla plazmadan ayıklanır.^[8,34] Aferez ve statin tedavileri birlikte götürülebilir. FDA, HeAH hastalarında LDL aferezini 6 aylık diyet ve maksimum tolere edilebilen kombinasyon tedavisine rağmen LDL-K düzeyi KV hastalığı olmayanlarda 300 mg/dl'nin üzerinde kalmışsa veya KV hastalığı olanlarda 200 mg/dl'nin üzerinde kalmışsa onaylamaktadır. Uluslararası Ailel Hiperkolesterolemi Yönetim Paneli (NFHAP), maksimum tedaviye rağmen LDL-K >160 mg/dl olan veya %40'tan daha az düşen semptomatik KAH olan HeAH hastalarında aferez uygulanmasını ek bir tedavi olarak önermektedir. Sağlık Bakanlığının son yayınladığı Ulusal Terapötik Aferez rehberinde, LDL aferezi için endikasyon belirlemede yukarıda belirtilen

(FDA, NFHAP vb) Dünya genelinde kullanılan çeşitli hasta dahil etme kriterlerinden bir tanesinin kullanılabilmesi belirtilmektedir.

Kılavuzlarda HeAH

ATP III kılavuzunda ailevi hiperlipidemiye özel bir öneri bulunmamaktadır.^[25] ACC/AHA 2013 lipid kılavuzunda ise bu hastaların LDL-K düzeylerinin hedef değerlere ulaşılmasına da en az %50 oranında düşürülmesi önerilmektedir. Burada yan etki gelişmeden olabilecek en fazla LDL-K düşüşü için çabalanmalıdır. Bu yaklaşımın KV hastalıkları önemli derecede azalttığı gösterilmiştir.^[35] ESC 2011 dislipidemi kılavuzunda ise AH tanısının hastayı doğrudan yüksek risk kategorisine soktuğu belirtilmiş ve bu hastalarda erken yaşlardan itibaren agresif statin tedavisinin başlanması tavsiye edilmiştir. Hedef LDL-K seviyesinin <100 mg/dl olması gerektiği, çok yüksek riskli bireylerde ise bu hedefin <70 mg/dl'ye çekilmesi gerektiği vurgulanmıştır.^[8] Amerikan Ulusal Lipid Birliği (NLA) önerilerine göre statin tedavisi ile LDL-K düzeylerinde en az %50 düşüş hedeflenmelidir.^[24,26] En yüksek tolere edilebilen statin dozu ile LDL-K düzeyinde %50 düşüş sağlanamazsa veya LDL-K seviyeleri 160 mg/dl'nin üzerinde kalırsa diğer kolesterol düşürücü ilaçlar da tedaviye eklenmelidir.^[24]

Yeni tedavi seçenekleri

Mikrozomal trigliserid transfer protein (MTP) inhibitörleri karaciğerde Apo B içeren lipoproteinlerin yapımını azaltarak antihiperlipidemik etki gösterir. Lomitapid bu grubun ilk üyesidir ve HeAH üzerine yeterli çalışması olmaması nedeniyle sadece heterozigot AH tedavisinde kullanımı için onaylanmıştır.^[36]

Mipomersen, Apo B sentez inhibitörü olup AH hastalarında LDL-K düzeyini %37'ye kadar düşürdüğü gösterilmiştir.^[37] Devam eden FOCUS-FH çalışması mipomersenin uzun dönemde güvenliğini ve etkinliğini incelemektedir.

Tiroid mimetikleri olan eprotirom ve sobetirom klerensini hızlandırarak LDL-K düzeyini azaltırlar. Ancak henüz yeterli çalışmaları bulunmamaktadır.

Pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9 (PCSK9) inhibitörleri, LDL reseptörünün yıkımını önleyerek antihiperlipidemik etki gösterirler. HeAH hastalarında en çok gelecek vaad eden ajan grubu olarak görülmektedirler. REGN727/SAR236553, PCSK9'a karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. HeAH

hastalarında diyet, statin ve ezetimibe rağmen LDL-K seviyeleri 100 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda doza bağlı olarak LDL-K düzeylerinde %29-68 arası azalma sağlamıştır ve hastaların %94'ünde LDL-K düzeyi 100 mg/dl'nin altına indirilebilmiştir.^[38] AMG 145 (evolocumab), PCSK9'a karşı monoklonal antikor olup RUTHERFORD-1 çalışmasında birden fazla antihiperlipidemik tedaviye rağmen LDL-K seviyeleri 100 mg/dl'nin üzerinde kalan hastaların LDL-K düzeylerini %64'e varan oranlarda azaltmıştır ve hastaların %89'unda LDL-K 100 mg/dl'nin altına, %65'inde ise 70 mg/dl'nin altına çekilebilmiştir.^[39] Evolocumab'ın RUTHERFORD-2 çalışmasında HeAH hastalarında LDL-K seviyesini %61 oranında düşürmüştür ve aynı zamanda bu çalışma ile ilacın güvenilirliği kanıtlanmıştır.^[40] Hastaların çoğunluğunda evolocumab ile LDL-K hedeflerine ulaşılmıştır. Diğer bir PCSK9 inhibitörü olan Alirocumab ile ODYSSEY FH I ve II çalışmalarında statinlerle LDL-K seviyeleri kontrol altına alınmayan yüksek riskli HeAH hastalarında Alirocumabın etkinliği ve güvenliği gösterilmiştir.^[41] Bu çalışmaların "post hoc" analizinde Alirocumabın toplam mortalitede azalma sağlayabileceği de bildirilmiştir.

Kolesterol ester transfer proteini (KETP) inhibitörlerinin HDL-K seviyesini %52 arttırıp LDL-K seviyesini %21 azaltarak HeAH hastalarında KV koruma sağlayabileceği düşünüldüyse de KAH popülasyonlarında yapılan klinik çalışmalar olumsuz sonuçlanmıştır. Ailesel Hiperkolesterolemi hastalarındaki REALIZE çalışması ise halen devam etmektedir.

Ailevi hiperkolesterolemi gen mutasyonuna bağlı bir hastalık olduğundan nihai tedavinin de gen replasmanı olması akılcı görünmektedir. Bu konuda araştırmalar devam etmektedir.^[42]

Tedavi özeti

- HeAH olan tüm hastaların uzun süreli antilipidemik tedavi ile LDL-K düzeylerini en az %50 azaltmak gerekir
- Hemen hemen tüm hastaların tolere edilebilen en yüksek doz statin alması gereklidir
- Yüksek riskli hastalarda (Tablo 4) tedavinin yoğunlaştırılıp LDL-K hedeflerinin daha da aşağıya çekilmesi gereklidir. Bunun için yüksek doz statin ile kolesterol absorpsiyon inhibitörleri, safra asiti sekestranları veya niasin kombinasyonu gereklidir.

- Diyet, fizik muayene, sigara bıraktırma, kilo kontrolü, hipertansiyon ve diyabetes mellitus kontrolü medikal tedavi yanında tüm hastalara önerilmelidir.
- Tanı konulan hastaların birinci derece yakınlarına tarama yapılmalıdır.
- Tedaviye dirençli bazı hastalara LDL aferezi veya MTP inhibitörleri, Apo B sentez inhibitörleri, PCSK9 inhibitörleri gibi yeni geliştirilen ilaçlar gerekebilir.

Sonuç

Heterozigot AH dünyada en sık görülen tek gen mutasyonu hastalığıdır. Görülme sıklığının fazla olması ve erken yaşta KV hastalığa yol açması nedeniyle erken tanı konulup risk faktörlerinin azaltılması son derece önemlidir. Tarama için çoğu zaman sadece lipid paneli bakılması yeterlidir. DNA analizi sadece AH riski yüksek ailelerde klinik olarak tanı yetersiz ise önerilir. Tanının erken konulması tedavinin de erken başlanmasıyla birleşirse bu hastaların yaşam sürelerini ciddi miktarda uzatmak mümkündür. Güncel tedavinin temeli agresif statin uygulamasıdır. Yetersiz kalınan vakalarda kolesterol emilim inhibitörleri ve safra asiti sekestranları tedaviye eklenir. Başta PCSK9 inhibitörleri olmak üzere yeni kuşak ilaçların üzerinde yapılan çalışmalar HeAH'de yakın gelecekte tedavi hedeflerine ulaşmanın çok daha kolay olacağını müjdelemektedir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Kaynaklar

1. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology 2011;5(3 Suppl):S9-17. [CrossRef](#)
2. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 2003;168:1-14. [CrossRef](#)
3. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J 2008;29:2625-33. [CrossRef](#)
4. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ

- 2008;337:a2423. [CrossRef](#)
5. Varret M, Abifadel M, Rabes JP, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet* 2008;73:1-13. [CrossRef](#)
 6. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:214-25. [CrossRef](#)
 7. Civeira F. International Panel on Management of Familial H. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55-68. [CrossRef](#)
 8. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818. [CrossRef](#)
 9. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbart CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet* 2008;72:485-98. [CrossRef](#)
 10. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009;207:311-7. [CrossRef](#)
 11. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muniz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008;200:315-21.
 12. Miname MH, Ribeiro MS, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2010;213:486-91. [CrossRef](#)
 13. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;72:171-6. [CrossRef](#)
 14. Haase A, Goldberg AC. Identification of people with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:282-9. [CrossRef](#)
 15. World Health Organization HGP. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999.
 16. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2013;34:962-71. [CrossRef](#)
 17. Minhas R, Humphries SE, Qureshi N, Neil HA, Group NGD. Controversies in familial hypercholesterolemia: recommendations of the NICE Guideline Development Group for the identification and management of familial hypercholesterolemia. *Heart* 2009;95:584-7; discussion 7-91. [CrossRef](#)
 18. Daniels SR, Greer FR, Committee on N. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:198-208. [CrossRef](#)
 19. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5(3 Suppl):S30-7. [CrossRef](#)
 20. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128 Suppl 5:S213-56. [CrossRef](#)
 21. Gillman MW, Daniels SR. Is universal pediatric lipid screening justified? *JAMA* 2012;307:259-60. [CrossRef](#)
 22. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664-8. [CrossRef](#)
 23. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189-94. [CrossRef](#)
 24. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:133-40. [CrossRef](#)
 25. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
 26. Robinson JG, Goldberg AC, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5(3 Suppl):S18-29. [CrossRef](#)
 27. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1753-62. [CrossRef](#)
 28. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81. [CrossRef](#)
 29. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *NEJM* 2008;358:1431-43.

30. Davidson M. The efficacy of colesevelam HCl in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in pediatric and adult patients. *Clin Ther* 2013;35:1247-52. [CrossRef](#)
31. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010;32:615-25.
32. Stein EA, Marais AD, Szamosi T, Raal FJ, Schurr D, Urbina EM, et al. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2010;156:231-6.e1-3.
33. Mehta PK, Baer J, Nell C, Sperling LS. Low-density lipoprotein apheresis as a treatment option for hyperlipidemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;11:279-88. [CrossRef](#)
34. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2003;167:1-13. [CrossRef](#)
35. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
36. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *NEJM* 2007;356:148-56. [CrossRef](#)
37. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998-1006. [CrossRef](#)
38. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29-36. [CrossRef](#)
39. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408-17. [CrossRef](#)
40. Stein E. The Heterozygous Familial Hypercholesterolemia patient. Who am I? Why I matter to you. European Society of Cardiology Congress 2014; 2014 31 August 2014; Barcelona, Spain.
41. Farnier M. Odyssey, Combo II-Odyssey FH I and FH II. European Society of Cardiology Congress 2014; 2014; Barcelona, Spain.
42. Raper A, Kolansky DM, Cuchel M. Treatment of familial hypercholesterolemia: is there a need beyond statin therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:11-6. [CrossRef](#)