

## Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

### Dislipidemilerin tedavisine ilişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu: Neler değişti?

#### 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: What is new?

Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Dr. Lale Tokgözoğlu#

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

#Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Yeni Avrupa Dislipidemi Kılavuzu,<sup>[1]</sup> lipit alanında son yıllardaki ilerlemeleri yansıtmak, ama daha önemlisi kavram çatışmalarına son noktayı koymak için yayınlandı diyebiliriz. Özellikle son üç yılda 2013 ACC/AHA kılavuzunun<sup>[2]</sup> getirdiği kavramları sorgulayan aksi kanıtların ortaya çıkması, statin dışı tedavilerle kardiyovasküler (KV) olayların önlenmesinin görülmesi, “daha düşük LDL-kolesterol daha iyidir” yönündeki kanıtların pekişmesi, tedavi hedefi koyulmayan hastalarda yaşanan uyumsuzluklar gibi nedenler yeni kılavuz gereksinimini doğurmuştur. Aşağıda 2016 kılavuzunda değişmeyen ve yenilenen kavramlar sırayla ele alınmıştır.

#### Yeni kılavuzda KV risk hesaplaması

Yeni kılavuzda hastaya yaklaşım eski kılavuza benzerdir. “Önce riski belirle, risk derecesine uygun tedavi planını sapta ve hastayı hedeflenen, LDL-kolesterol düzeyine ulaştır” şeklindeki öneriler hala geçerliliğini korumaktadır.

Risk hesaplamasında önerilen, KV hastalıklardan ölüm oranlarına göre “yüksek” ve “düşük” riskli ülkeler olarak iki ayrı şekilde oluşturulmuş SCORE risk tablolarının kullanılmasıdır. SCORE tablolarının avantajı, güncel ülke verilerine uygun şekilde risk oranlarının kalibre edilebilmesidir. Geçtiğimiz yıl ülkemiz verilerine göre SCORE tabloları kalibre edilmiş ve SCORE-Türkiye risk tablosu oluşturulmuştur. Şekil 1’de görülen SCORE-Türkiye’nin halkımızda KV riski hesaplamada tercih edilmesi daha uygun olacaktır.<sup>[3]</sup>

SCORE yöntemi riski kabaca belirlese de, yaşam

tarzı ile ilgili faktörler ve eşlik eden kronik hastalıklar riski değiştirebilmektedir. Yeni kılavuzda KV riski SCORE değerlendirilmesinde belirlenen düzeye ek olarak arttıran faktörler listelenmiş, bir önceki kılavuzda belirtilen durumlara ilaveler yapılmıştır. Bunlar; otoimmün ve diğer enflamatuvar hastalıklar, insan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV) enfeksiyonuna yönelik tedavi alıyor olmak, atriyal fibrilasyon, sol ventrikül hipertrofisi ve obstrüktif uyku apnesi sendromudur (Tablo 1). Günlük uygulamada, bu hasta gruplarında KV riskin hesaplanandan daha yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

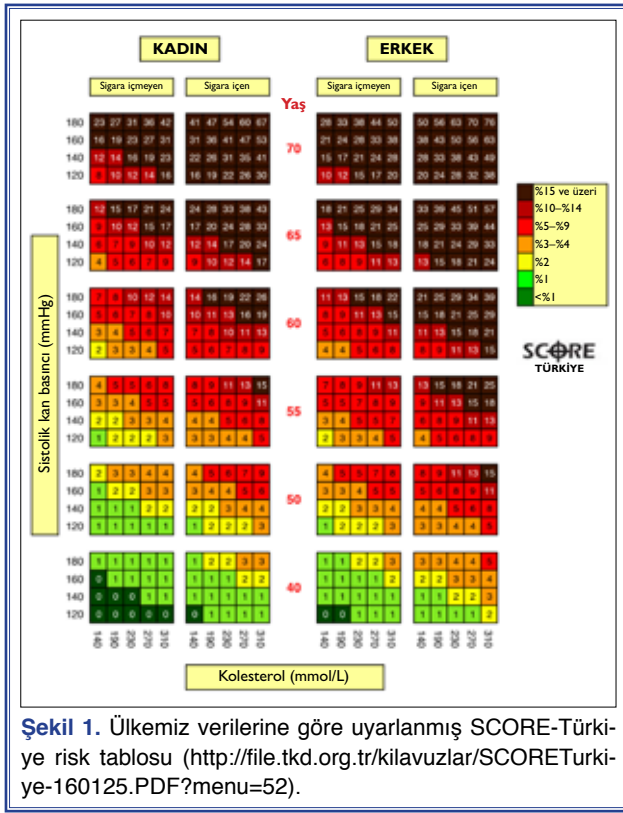
Yeni kılavuzda KV risk kategorileri eski kılavuzda olduğu gibi dörde ayrılmıştır: Çok yüksek risk, yüksek risk, orta dereceli risk ve düşük risk grupları. Ancak çok yüksek ve yüksek risk kategorilerinde bazı ilaveler yapılmıştır. Görüntüleme ile anlamlı koroner aterosklerotik damar hastalığı saptanan kişiler semptom olmasa da çok yüksek risk kategorisine alınmıştır (Tablo 2).

Ülkemiz için önemli bir risk faktörü olan diyabete (DM) ait risk kavramında da bazı farklılıklar vardır. Proteinüri gibi hedef organ hasarı görülen veya sigara kullanımı, belirgin hiperkolesterolemi veya belirgin hipertansiyon gibi majör bir risk faktörünün eşlik ettiği DM hastaları çok yüksek riske dahil edilirken bunun dışında kalan DM hastaları yüksek risk olarak tanımlanmıştır.

#### Kisaltmalar:

Apo	Apolipoprotein
DM	Diyabetes mellitus
GFR	Glomerüler filtrasyon oranı
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KV	Kardiyovasküler
LDL	düşük dansiteli lipoprotein
TG	Trigliserit





Şekil 1. Ülkemiz verilerine göre uyarlanmış SCORE-Türkiye risk tablosu (<http://file.tkd.org.tr/kilavuzlar/SCORETurkiye-160125.PDF?menu=52>).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) da glomerüler filtrasyon oranına (GFR)'ye göre ikiye ayrılarak şiddetli KBH (GFR <30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) olanlar çok yüksek riskli ve orta dereceli KBH (GFR 30–59 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) olanlar ise yüksek risk kategorisinde değerlendirilmiştir.

**Tablo 1. Avrupa 2016 Dislipidemi kılavuzuna göre SCORE risklerini modifiye eden faktörler**

Sosyal deprivasyon - birçok KVH nedeninin kaynağıdır. Sırasıyla vücut kütle indeksi ve bel çevresine göre ölçülen obezite ve santral obezite.
Fiziksel inaktivite.
Yaşamsal yorgunluk dahil fizikososyal stres.
Erken KVH ile ilgili aile öyküsü (erkekler: <55 yaş; kadınlar: <60 yaş).
Otoimmün ve diğer inflamatuvar hastalıklar.
Majör psikiyatrik bozukluklar.
İnsan immün yetersizlik virüsü (HIV) enfeksiyonuna yönelik tedavi.
Atriyal fibrilasyon.
Sol ventrikül hipertrofisi.
Kronik böbrek hastalığı.
Obstrüktif uyku apnesi sendromu.

Yüksek risk kategorisinde yer alan belirgin şekilde yükselmiş tekli risk faktörlerine sahip olmaya açıklama getirilmiş, özellikle kolesterolü >310 mg/dL (örn. ailevi hiperkolesterolemi) veya kan basıncı ≥180/110 mmHg olan hastaların yüksek risk grubunda yer aldığı vurgulanmıştır.

### Lipit ölçümlerine ilişkin öneriler

Lipit ve lipoprotein ölçümlerine yönelik önerilerde genel olarak bir değişiklik izlenmiyorsa da, toklukta da lipit analizlerinin yapılabileceği önemli bir yeniliktir. Kılavuzda risk tahmini için tokluk düzeylerinin açık düzeylerine benzer bir öngörü kuvvetine sahip olduğu belirtilmekte ve tarama amacıyla ve genel risk tahmini belirlenirken tokluk lipit düzeylerinin de kullanılabilceği vurgulanmaktadır. Ancak, kılavuz ciddi dislipidemi bulunan hastaların takibi için aç karnına alınan örneklerin değerlendirilmesini önermektedir.

### Yeni kılavuz ve tedavi hedefleri

Yeni kılavuzda tedavi hedefleri olarak lipit analizlerinde değişiklik yoktur. LDL-kolesterol yine birincil tedavi hedefi olup (I-A), HDL-dışı kolesterol ve Apo-lipoprotein (Apo) B ikincil bir tedavi hedefi olarak önerilmektedir (Öneri düzeyi: IIa-B). HDL-kolesterol ve çeşitli oranların (Apo-B/Apo-A1 veya HDL-dışı kolesterol/HDL-Kolesterol) tedavi hedeflerinde yeri olmadığı vurgulanmaktadır.

LDL-kolesterol için tedavi hedeflerinde risk kategorilerine göre sınırlar da aynı şekilde benimsenmiş ancak önemli ilaveler yapılmıştır (Tablo 3);

I. ÇOK YÜKSEK KV risk taşıyan hastalarda LDL-kolesterol hedefi olarak <70 mg/dL'ye ilave olarak başlangıç LDL değeri 70 ile 135 mg/dL aralığında ise en az %50 azalma önerilmektedir.

II. YÜKSEK KV risk taşıyan hastalarda LDL-kolesterol hedefi olarak <100 mg/dL'ye ilave olarak başlangıç LDL değeri 100 ile 200 mg/dL aralığında ise en az %50 azalma önerilmiştir.

III. DÜŞÜK veya ORTA risk taşıyan kişilerde gruplar birleştirilerek ortak LDL-kolesterol hedefi 115 mg/dL olarak benimsenmiştir.

### Yüksek trigliseritlere yaklaşım

Yeni kılavuzda trigliserit (TG) yüksekliği yeni kanıtlar ışığında KV hastalık gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte, önceki kılavuzlarda olduğu gibi yüksek TG ve aterosklerotik dislipidemiye yaklaşım önerileri elde yeterli veri olmadığından

**Tablo 2. Avrupa 2016 Dislipidemi Kılavuzu'na göre risk kategorileri**

Çok yüksek risk	Aşağıdakilerden herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinik olarak veya görüntüleme ile tartışmasız şekilde belgelenmiş kardiyovasküler hastalık (KVH). Belgelenmiş KVH önceden miyokart enfarktüsü (ME), akut koroner sendrom (AKS), koroner revaskülarizasyon [perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter baypas greftleme (KABG)] ve diğer arteriyel revaskülarizasyon girişimleri ile inme, geçici iskemik atak (GİA) ve periferik atardamar hastalığını (PAH) kapsamaktadır. Görüntüleme ile tartışmasız şekilde belgelenmiş KVH koroner anjiyografi veya karotis ultrasonunda anlamlı plak saptanması gibi klinik olaylarla kuvvetli yatınlık ilişkisi gösterilmiş durumlardır.</li> <li>Proteinüri gibi organ hasarı veya sigara kullanımı, hipertansiyon ya da dislipidemi gibi majör risk faktörü bulunan diyabet.</li> <li>Şiddetli kronik böbrek hastalığı (KBH) [glomerüler filtrasyon hızı (GFH) &lt;30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>].</li> <li>SCORE ölçeğine göre hesaplanmış 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥%10.</li> </ul>
Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Belirgin derecede yükselmiş tek risk faktörü, örneğin ailevi dislipidemiler ve ciddi hipertansiyon.</li> <li>Diğer diyabetlilerin çoğu (tip 1 diyabetli bazı gençler düşük veya orta riskli olarak değerlendirilebilir).</li> <li>Orta dereceli KBH (GFR 30–59 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>SCORE ölçeğine göre hesaplanmış 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥ %5 ve &lt;%10.</li> </ul>
Orta dereceli risk	SCORE ölçeğine göre 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥%1 ve <%5.
Düşük risk	SCORE ölçeğine göre 10 yıllık ölümcül KVH riski <%1.
AKS: Akut koroner sendrom; AME: Akut miyokart enfarktüsü; KB: Kan basıncı; KBH: Kronik böbrek hastalığı; DM: Diyabetes mellitus; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; PAH: Periferik atardamar hastalığı; SCORE: Sistematik koroner risk tahmini; GİA: Geçici iskemik atak.	

**Tablo 3. Avrupa 2016 Dislipidemi Kılavuzu'nun, LDL-kolesterole yönelik tedavi hedeflerine ilişkin önerileri**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
ÇOK YÜKSEK KV risk taşıyan hastalarda LDL-K hedefi olarak 70 mg/dL (<1.8 mmol/L) veya başlangıç LDL-K <sup>c</sup> değeri 70 ile 135 mg/dL (1.8 ile 3.5 mmol/L) aralığında ise en az %50 azalma önerilir.	I	B
YÜKSEK KV risk taşıyan hastalarda LDL-K hedefi olarak 100 mg/dL (<2.6 mmol/L) veya başlangıç LDL-K <sup>c</sup> değeri 100 ile 200 mg/dL (2.6 ile 5.2 mmol/L) aralığında ise en az %50 azalma önerilir.	I	B
DÜŞÜK veya ORTA risk taşıyan kişilerde LDL-K hedefi olarak <115 mg/dL (<3.0 mmol/L) düşünülmalıdır.	IIa	C
<sup>a</sup> Öneri sınıfı. <sup>b</sup> Kanıt düzeyi. <sup>c</sup> "Başlangıç LDL-K değeri" terimi kişinin herhangi bir lipit düşürücü tedavi almadığın döneme ait düzeyi ifade eder. KV: Kardiyovasküler; LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.		

dan sınıf 1 öneri düzeyine ulaşmamıştır. Kılavuzda, LDL-kolesterolü düşürmenin yararlarına ilişkin bol miktardaki kanıtlara kıyasla, yüksek TG düzeylerini düşürmenin yararlarına ilişkin kanıtların orta dereceli olduğu, birincil olarak alt grup veya "post-hoc" analizlerden elde edildiği vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, yakın zamanda elde edilen ve TG'lerin nedensel bir risk faktörü olduğuna işaret eden kanıtların özellikle kardiyometabolik riski yüksek hastalarda TG düzeyini düşürmeyi teşvik edebileceği belirtilmektedir. Açlık TG düzeyinin >150 mg/dL (1.7 mmol/L) olmasının KV riski artırıyor olmakla birlikte, TG'leri düşürmeye yönelik ilaçların kullanımının yalnızca yüksek riskli kişilerde TG değeri >200 mg/dL (2.3 mmol/L) ise ve yaşam tarzı değişikliklerinin işe yaramadığı durumlarda düşünülmesi benimsenmiştir. Bu amaçla kullanılacak mevcut ajanlar, ilk sırada statinler olmak

üzere fibratlar, PCSK9 inhibitörleri ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri olarak tanımlanmaktadır.

Mendel randomizasyon çalışmalarında genetik olarak yüksek LDL-kolesterol düzeyinin aterosklerotik KV olay gelişiminde önemli bir etken olduğu yönündeki yeni kanıtlar 2016 kılavuzunun yazımında belirleyici olmuştur. Kılavuzda ailevi hiperkolesterolemi'ye özellikle önem verilmesinin nedeni, genetik çalışmalar sonucu ortaya atılan yeni bir kavram olan "toplam kolesterol maruziyeti"dir.<sup>[4]</sup> Bu yeni kavram ile damar yatağının doğuştan itibaren maruz kaldığı toplam kolesterol yükünün ateroskleroz gelişiminde etkili olduğu öne sürülmektedir. Bu kavramın ortaya atılmasında en önemli kanıt, ailevi hiperkolesterolemi hastalarının LDL-kolesterol düzeyleri ile paralel olan ateroskleroz başlama yaşıdır.<sup>[5,6]</sup> Diğer risk faktörlerinin de varlığı ve şiddeti ateroskleroz derecesini ve başlama yaşını

etkilemektedir. Öte yandan koruyucu gen taşıyan (örn PCSK9 işlev kaybı mutasyonu olup LDL-kolesterol düzeyleri <50 mg/dL olan) bireylerde ömür boyu düşük LDL-kolesterol düzeylerinin ateroskleroz gelişimini 80 yaşlar sonrasına ötelemesi, bu hipotezi güçlendiren önemli bir bulgudur.

### Kılavuzda ilk kez yer alan PCSK9 İnhibitörleri

2016 Dislipidemi Tedavi kılavuzunun tedavideki en önemli yeniliği PCSK9 inhibitörlerinin ilk kez endikasyon kriterlerine dahil edilmesidir. Çok yüksek risk taşıyan hastalarda, tolere edilen maksimum statin dozuna rağmen devam eden LDL-kolesterol yüksekliğinde ezetimib ile kombinasyon sonrasında hedefe ulaşılamazsa bir PCSK9 inhibitörünün düşünülebileceği belirtilmiştir (IIB-C). PCSK9 inhibitörlerinin ayrıca ailevi hiperkolesterolemi hastalarında KV hastalık varlığında veya KV hastalık gelişmesi için ilave risk faktörleri varlığında (aile öyküsü, yüksek lipoprotein a vb) düşünülebileceği vurgulanmıştır (IIB-C).

PCSK9 inhibitörleri, ilk kez bu kılavuzla klinik kullanımda yerini almakla birlikte, kılavuzu takiben ard arda yayınlanan yeni klinik çalışmalar, bu ajanların yakın zamanda klinik kullanımlarının daha güçlü kanıtlarla destekleneceğine işaret etmektedir. Nitekim GLAGOV<sup>[7]</sup> çalışmasında intravasküler ultrasonografi değerlendirmelerinde anlamlı plak regresyonu yaptıklarının görülmesi ve ardından FOURIER çalışmasının henüz yayınlanmamakla birlikte analiz sonuçlarının KV olayları belirgin ve anlamlı azalttıklarının açıklanması heyecan verici gelişmelerdir. Bu yeniliklerin kılavuza ne şekilde yansıtılacağı önümüzdeki aylar-

da belli olacaksa da, endikasyonların genişleyeceğini ve kanıt düzeylerinin kuvvetleneceğini var saymak mümkündür.

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

### KAYNAKLAR

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999–3058.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Goff DC, Lloyd-Jones DM, Smith SC, et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. Ann Intern Med 2014;160:339–43.
3. Ural D. Hangi hastalarda toplam kardiyovasküler riski hesaplamalıyız? Ülkemiz için en uygun risk skorlaması hangisidir? 104 soruda lipitler ve kardiyovasküler etkileri. Turk Kardiyol Dern Ars 2016;44 Suppl 4:15–6.
4. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism J Lipid Res 2009;50 Suppl:172–7.
5. Kayıkçıoğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42 Suppl 2:47–55.
6. Kayıkçıoğlu M, Kısmalı E, Can L, Payzin S. Long-term follow-up in patients with homozygous familial hypercholesterolemia; 13-year experience of a university hospital lipid clinic. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42:599–611.
7. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. JAMA 2016;316:2373–84.

