



BÖLÜM 51

Ailesel Hiperlipidemi Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Melek Didem KEMALOĞLU¹

GİRİŞ

Kandaki kolesterol seviyeleri çevresel ve diyetle ilişkili etkenlerden daha büyük oranda genetik faktörlerle belirlenmekte olup bu etkilerin daha uç formları ailesel hiperlipidemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ailesel hiperlipidemi çok büyük oranda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör genindeki (PCSK9) veya apoB genlerindeki fonksiyon kazanımı yada kaybına yol açan mutasyonlara bağlı olduğu gösterilmiş otozomal dominant geçişli bir durumdur (1,2,3,4). Bilindiği gibi ailesel hiperlipidemi formları adölesan dönemde başlayan erken ateroskleroz ile yakından ilişkilidir. Erken tanı ve tedavinin kardiyovasküler olayları ve buna bağlı erken ölümleri azalttığı bilinmektedir (5).

AİLESEL HİPERLİPİDEMİ TANISI

Tek bir gen mutasyonuna bağlı monozigot formları ve daha sıklıkla birden fazla gen mutasyonuna bağlı heterozigot formları ile ailesel hiperlipidemi geniş spektrumlu bir hastalıktır. Basitçe özetlemek gerekirse yüksek LDL kolesterol ve trigliserid değerleri ile düşük HDL kolesterol değerlerinin farklı kombinasyonlarının yada teker teker görülebildiği ve bir çok aile üyesini aynı

veya farklı formlarda etkileyebildiği bir hastalıktır. Ailevi kombine hiperlipidemide olduğu gibi kimi zaman aile bireylerinin lipid parametreleri birbirinden o kadar farklı olabilmektedir ki bu tür durumlarda ailesel hiperlipidemi tanısı atlanabilmektedir (6).

Aile bireylerinde erken yaşta koroner arter hastalığı varlığıyla birlikte apoB >120 mg/dl ve TG > 133 mg/dl olması ailevi kombine hiperlipidemi olarak tanımlanabilir (7).

Ailesel hiperlipidemi formları, heterozigot ailesel hiperkolesterolemi, homozigot ailesel hiperkolesterolemi, primer hipertrigliseridemi, sekonder hipertrigliseridemi ve ailesel kombine hiperlipidemi olmak üzere beş çeşittir. En sık görülen tipleri heterozigot ailesel HPL ve kombine tip olup en nadir formu primer hipertrigliseridemidir. Primer hipertrigliseridemide prezentasyon sıklıkla pankreatit tablosunda olmaktadır (8). Ksantalezma ile sıklıkla prezente olan homozigot ailesel hiperlipidemide çocuklar dahil diğer aile bireylerinin de taranması ihmal edilmemelidir.

Ailesel hiperlipidemi tanısında anamnez, ailede erken yaşta görülen koroner arter hastalığı sorgulaması, diğer risk faktörlerinin detaylı sorgusu, tetkikler ve fizik muayene ile saptanması, ipucu

¹ Uzm. Dr., Özel Termessos Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, mdidemdenkli@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3535-0401

Ailesel hiperlipidemi tanısı almış olguların uzman bir takım tarafından takibi, kadın hastalarda gerektiğinde gebelik zamanının planlanması yada kontrasepsiyona karar verilmesi konularının bu takım tarafından yapılması çok önemlidir çünkü hormonal seçeneklerden bazıları lipid kontrolünü olumsuz etkileyebilmektedir (24).

2019 ESC Dislipidemi klavuzunda heterozigot ailesel hiperlipidemi hastalarının tedavisine yönelik öneriler ve tedavi hedefleri şöyle sıralanmıştır;

- » Aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) olan veya olmayan, ASKH için diğer majör risk faktörlerinin eşlik ettiği yada etmediği ailesel hiperlipidemi olguları çok yüksek risk grubunda kabul edilmeli ve tedavi hedefleri buna göre belirlenmelidir (*class 1 / kanıt düzeyi C*).
- » ASKH ile birlikte ailesel hiperlipidemisi olan hastalar çok yüksek risk grubunda olup tedavi hedefi bazal LDL-K değerinin %50'sine ulaşmak veya LDL-K<55 mg/dL olmalıdır, monoterapi ile hedefe ulaşılamaması durumunda ilaçkombinasyonu önerilmektedir (*class 1 / kanıt düzeyi C*).
- » Ailesel hiperlipidemili yüksek risk grubundaki hastalarda primer korunmada yine aynı tedavi hedefleri düşünülmalıdır (*class 2a / kanıt düzeyi C*).
- » Çok yüksek riskli ailesel hiperlipidemi hastalarında tolere edilebilen maksimum dozdaki statin + ezetimib kombinasyonuna rağmen tedavi hedefine ulaşılamaması durumunda bir PCSK9 inhibitörü ile tedavi önerilmektedir (*class 1 / kanıt düzeyi C*).
- » Ailesel hiperlipidemi tanısı alan çocuklarda lipid düşürücü diyet eğitimi ve adaptasyonu sağlanması ve halen yüksek seyreden kolesterol seviyeleri varlığında 8-10 yaş aralığında bir statin ile tedaviye başlanması düşünülebilir. Tedavi hedefi 10 yaş üzerindeki çocuklarda LDL-K <135 mg/dL olarak belirlenebilir (*class 2a / kanıt düzeyi C*).

Sonuç olarak kolesterol düşürücü tedavi ailesel hiperlipidemi tanısı konulan hastada müm-

kün olan en kısa zamanda yüksek yoğunlukta statin tedavisiyle veya çoğu olguda ezetimib ile statin kombinasyonu şeklinde başlatılmalıdır.

Ailesel hiperlipidemi hastalarında son zamanlarda daha sıklıkla kullanılmaya başlanan PCSK9 inhibitörleri, LDL-K değerlerinde statinle elde edilen azalmaya ek olarak %60 a varan düşüş sağlamaktadır. İki randomize kontrollü çalışmada ailesel hiperlipidemisi olmayan aterosklerotik kardiyovasküler olay yaşamış hastalarda klinik sonuçlarında yeterli yarar sağladığı gösterilmiştir (25,26). Dolayısıyla tolere edilebilen maksimum dozda statin + ezetimib kombinasyonuna rağmen hedef LDL değerlerine ulaşılamayan çok yüksek riskli ailesel hiperlipidemi olgularında PCSK9 inhibitörü başlanması sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir (9). Statinleri tolere edemeyen ailesel hiperlipidemi hastalarında da PCSK9 inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir (27,28).

PCSK9 inhibitörleri 15 günde bir veya ayda bir kez subkutan uygulanan ilaçlar olup yarılama ömürleri 11 ila 20 gündür. Ailesel hiperlipidemi tedavisinde bempedoik asit oral kullanımı hakkında halen faz 2 ve faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, van Eckardstein A. Unmet needs in LDL-C lowering. When statins won't do! *Drugs*. 2016; 76 (12). 1175-1190. Doi: 10.1007/s40265-016-0613-0.
2. Vogt A. The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies. *Appl Clin Genet*.2015;8:27-36. Doi: 10.2147/ TACG.S44315.
3. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2014;35(32):2146-2157. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu274.
4. Ito MK, Watts GF. Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Drugs*. 2015; 75(15): 1715-1724. Doi: 10.1007/s40265-015-0466-y.
5. Samantha Karr. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *AJMC*. 2017;

6. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat genet.* 2013; 45:1274-1283.
7. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, et al. Diagnosis of combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families; results of a 5 year follow up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:274-282.
8. Jeremy S, Tracy McCallin, Julian M, et al. Hyperlipidemia. *Pediatrics in review.* 2020;41: 39. Doi:10.1542/pir.2019-0053.
9. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020;41:11-188. Doi: 10.1093/eurheart/ehz455.
10. Defesche CJ, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, et al. Advance method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med.* 2004;4:59-65.
11. World Health Organisation. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH cons/992. Geneva: World Health Organisation, 1999.
12. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893-896.
13. Reiner Z. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:1095-1097.
14. Ramyashree T, Manasvi G, Arvind Reddy D, et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Annals of Medicine.* 2022;54:1, 1287-1296.
15. Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. *Circulation.* 2016; 134 (1):9-19.
16. Ibarrere D, Rodrigez-BBorjabad C, Feliu A, et al. Detecting familial hypercholesterolemia earlier in life by actively searching for affected children: the DECOPIN Project. *Atherosclerosis.* 2018; 278(1): 210-216.
17. Berberich AJ, Hegele RA. LDL cholesterol: lower, faster, younger? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):5-7.
18. Martin AC, Gidding SS, Wiegman A, et al. Knowns and unknowns in the care of pediatric familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 2017;58(9): 1765-1776.
19. Bianconi V, Banach M, Pirro M. International Lipid Expert Panel. Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(4):205-215.
20. Goldberg RB, Chait A. A comprehensive update on the chylomicronemia syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:593931.
21. Gauder D, Stevenson M, Komari N, et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome in Canadian patients. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):120.
22. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, et al. Patients and families living with FCS. Familial chylomicronemia syndrome: bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4):908-919.
23. Patel J, Sharma T, Allan C, et al. Use of lifestyle modifications for management of a patient with severely high total cholesterol (>14 mmol/L) and triglycerides (>40 mmol/L). *J Lifestyle Med.* 2021;11(1), 43-46.
24. Stumpf MAM, Kluthcovsky ACGC, Okamoto JM, et al. Acute pancreatitis secondary to oral contraceptive-induced hypertriglyceridemia: a case report. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(11):930-932.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Eng J Med.* 2017;376:1713-1722.
26. Shwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379:2097-2107.
27. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2017;38:2245-2255.
28. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1527-1539.