

Türkiye’de Lipit Aferez Tedavisi alan Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi Hastalarında Tedavi Yönetimi Araştırması (A-HIT)

PROF. DR. MERAL KAYIKÇIOĞLU

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

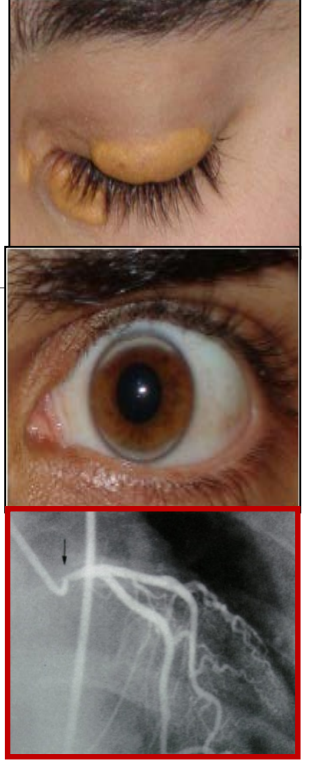
Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi (HoAH)

Genetik (O.D.)

LDL metabolizma bzk

Yüksek LDL-K düzeyleri

Erken ve hızlanmış ateroskleroz



1. Kolesterol-kalp hipotezinin en önemli kanıtı
2. Erken aterosklerozun öngörülebilir ve önlenabilir bir nedeni
3. Erken tanı ve tedavi çok önemli
4. Tarama ile mümkün

Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi'nin Tanı kriterleri

1. LDL reseptörü, apolipoprotein B, PCSK9, ve/veya LDLRAP 1 gen bölgelerini içeren iki mutant alleledeki değişikliklerin genetik testlerle teyit edilmesi.

Veya

2. Tedavi altında olmayanlarda LDL-K \geq 13mmol/L (500 mg/dl) ve/veya tedavi altında LDL-K \geq 8mmol/L (300mg/dl)* şeklinde lipit ölçüm

sonuçları ile birlikte:

- 10 yaş öncesi deri veya tendon ksantomları varlığı


Veya

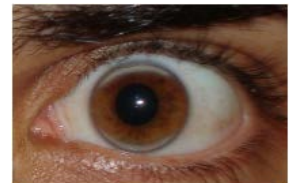
- Her iki ebeveynde tedavi edilmemiş Heterozigot AH düşündüren LDL-K değerlerinin varlığı

* Bu LDLK düzeyleri sadece belirleyicidir. Özellikle çocuk ve ya tedavi gören erişkinlerde daha düşük LDL-K değerleri HoAH'yi dışlamaz.

Ege University Lipid Clinic findings (the only lipid clinic)

13 years follow-up in 17 patients with HoFH

Age at first symptom	10±6 yrs (range 2–18)	 15 yrs (4–27) 5 yrs (0–27)
Age at diagnosis	25±14 yrs (range 10–42) Only 5 were diagnosed in childhood	
Age at referral	31±10 yrs (range 17–42)	



- Diagnosis and referral to the specialized center were late.
- Because of the delayed LA, atherosclerosis and aortic stenosis progress.

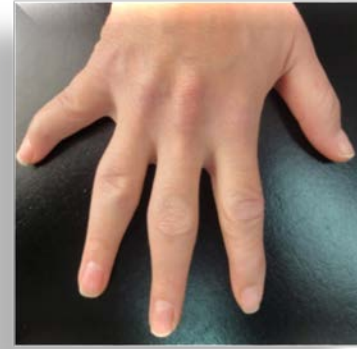
Mortality of HoFH

Ege lipid clinic experience

LDL Apheresis



Baseline



2nd year

Mortality rate: 24%
Mean age 25 ± 5 years
Due to late initiation of apheresis



11 yrs



22 yrs



25 yrs

He died at the age of 25 years due to LV failure



First xanthoma: 4y/o
8y/o: syncope (diagnosed for aortic stenosis)
11y/o: angina CAD – diagnosed for HoFH
13 y/o: apheresis for 5 years
4 years lost F/U
3 years apheresis

Mortality rate: 24%
mean age 25 ± 5

İdeal aferez tedavisi

Haftada en 1 kez

İdeali 6-7 yaş öncesi başlanması- aksi taktirde aort darlığı gelişimi engellenemiyor. Mortalite sadece geciktiriliyor.

Aort Darlığı varsa ve KAH varsa daha yavaş hızla uygulanmalı

?????

Amaç

Birincil amaç

- Türkiye’de homozigot ailevi hiperkolesterolemi (HoAH) tanısı konmuş ve lipit aferez tedavisi alan hastalarda tedavinin nasıl yönetildiğinin saptanması

İkincil amaçlar

- Hekim, hasta ve tıbbi personelin lipit aferez tedavisi hakkındaki farkındalığının artırılması
- Türkiye’de HoAH tanısı konmuş hastalarda lipit aferez tedavi sıklığının belirlenmesi
- Türkiye’de HoAH tanısı konmuş hastalarda duygu-durum ve yaşam kalitesi değerlendirmesi yapılması

Yöntem

Çalışmada 2 çeşit ana anket formu kullanıldı

Hekim Anketi : Hekim'in lipit aferezi ile ilgili yaklaşımları ve tercihleri, sağlık personelinin bilgi düzeyi

Hasta Anketi : Hastaların hastalıkları ve lipit aferez tedavi yöntemi hakkındaki bilgi düzeyini sorgulayacaktır. Hastaların duygu durumu ve hastalıklarının bunun üzerindeki etkileri

- ✓ Belirti tarama testi (SCL-90)
- ✓ Hastane anksiyete depresyon ölçeği (HAD)
- ✓ Kısa form SF-36 yaşam kalitesi değerlendirme ölçeği

Hasta Seçimi

Çalışma alma kriterleri

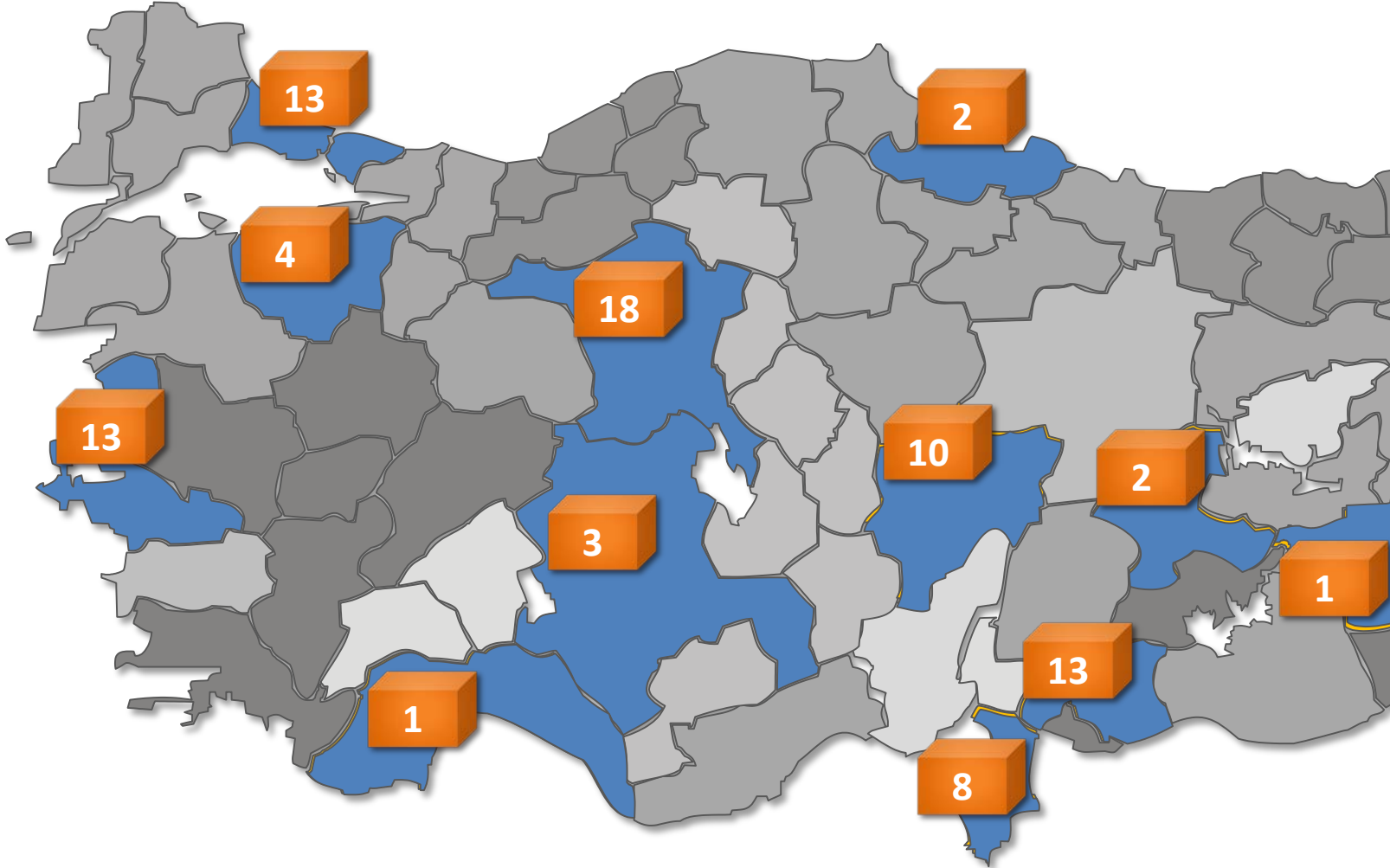
Aşağıdaki üç durumu da sağlayan hastalar

- ✓ 12 yaşın üzerindeki hastalar
- ✓ Homozigot ailevi hiperkolesterolemi (HoAH) tanısı konmuş ve lipit aferez tedavisi alan hastalar
- ✓ Çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş olan hastalar

Çalışma dışı bırakma kriterleri

- Çalışmaya daha önce dahil edilmiş olan hastalar
- İzole hipertrigliseridemi sebebiyle lipit aferez tedavisi alan hastalar

Çalışmaya katılan merkezler



Ege Univ. Tıp F. Kardiyoloji Dept., İzmir
Hacettepe Univ. Tıp F. Kardiyoloji ve Hamatoloji Dept., Ankara
Gaziantep Univ. Tıp F. Hematoloji Dept. , Gaziantep
Erciyes Univ. Tıp F. Hematoloji Dept., Kayseri
Istanbul Univ. Istanbul Tıp F. Hematoloji Dept., Istanbul
Mustafa Kemal Univ. Tıp F. Endokrinoloji Dept.. , Hatay, Turkey
Yuksek Ihtisas H. Kardiyoloji Dept., Ankara
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eđit. H. , Ankara
Uludag Univ. Tıp F. Kardiyoloji ve Hematoloji Dept., Bursa
Selcuk Univ.Tıp F. Kardiyoloji Dept., Konya
19 Mayıs Univ. Tıp F. Kardiyoloji Dept., Samsun
Tepecik Eđit. Arařt. H. Endokrinoloji Dept., İzmir,
Antalya Eđit. Arařt. H. Hematoloji Dept., Antalya
Necmettin Erbakan Univ. Meram Tıp F. Hematoloji Dept., Konya
Dicle Univ. Tıp F. Endokrinoloji Dept. , Diyarbakır
Kanuni Sultan Suleyman Eđit. Arařt. H. Hematoloji Dept., Istanbul
Dr.Behcet Uz Çocuk H. Hast. Hematoloji Dept., İzmir
Inonu Univ. Turgut Ozal Tıp Mer. Hematoloji Dept., Malatya
Ankara Univ. Tıp F. Ibn-i Sina H. Hematoloji Dept., Ankara

Çalışmaya 88 hasta katılmıştır (Ort. 27±11 yaş, 41 kadın) toplam 19 merkez

Çalışma popülasyonunun temel özellikleri

Klinik Özellikler

Klinik Özellikler

Yaş, yıl (min-maks)	27±11 (12-60)
Kadın, n (%)	41 (46.6)
Kardiyovasküler risk faktörleri, n (%)	
Dişabet, n (%)	2 (2.3)
Hipertansiyon, n (%)	12 (13.6)
Obezite	3 (3.4)
Sigara içiciliğı, n (%)	11 (12.5)
Sigarayı bırakanlar, n (%)	10 (11.4)
Alkol kullanımı, n (%)	10 (11.)
Bilinen aile geçmişİ	
Koroner arter hastalığı, n (%)	57 (67.9) 84 hasta verisidir
Ailede ilk koroner arter hastalığın görölme yaşı, yıl (min-maks)	42±13 (17-75) 44 hasta verisidir
Birinci derece akraba evliliğı, n (%)	49 (59) 83 hasta verisidir

Çalışma popülasyonunun temel özellikleri

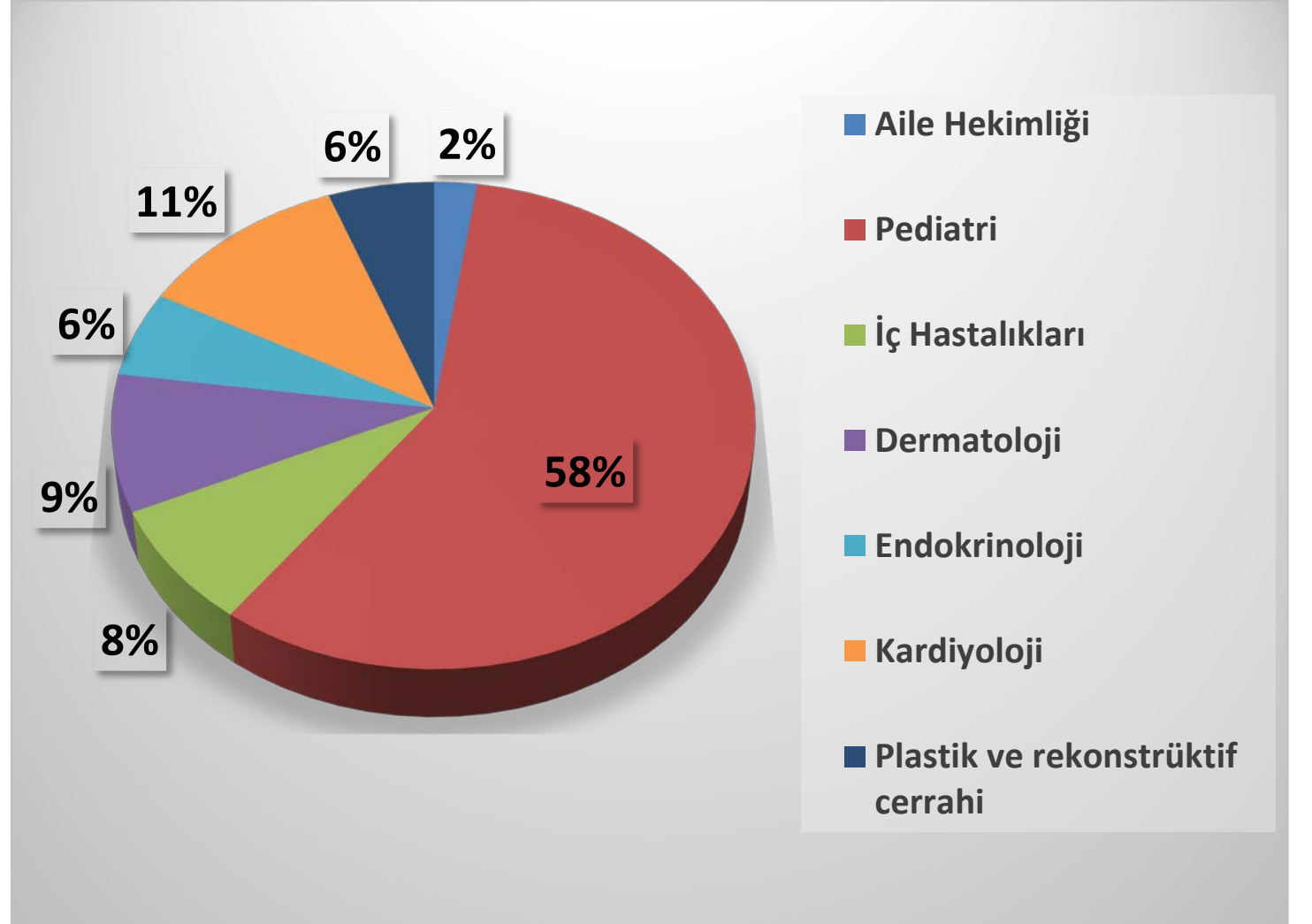
Tanıya yardımcı olan ilk
belirgin semptomlar

Tanıya yardımcı olan ilk belirgin semptom	
Lipit birikimi (%)	71 (80.7)
İskemi ilişkili semptomlar (%)	15 (17)
Ailesel hiperkolesterolemi taraması (%)	3 (3.4)
İlk semptom yaşı, (yıl) (min-maks)	10±10 (0.5-45)
İlk kolesterol ölçülme yaşı, (yıl) (min-maks)	12±11(1-45)
Tanı yaşı (yıl) (min-maks)	13±11 (1-50)

- İlk semptomların görülme yaşı: 10±10 yaş
- Tanı yaşı: 13±11 yaş
- Hastaların %74.7 'ü 15 yaşından önce tanı almıştır
- 7 yaş öncesi tanı alan hastaların oranı %31'dir

Sonuçlar

İlk sevk'in yapıldığı uzmanlık alanlarının dağılımı



Çalışma popülasyonunun temel özellikleri

Koroner Arter Hastalığı
Dağılımı

Koroner Arter Hastalığı, n (%)	44 (51.8)
Koroner Arter Hastalığının ilk görülme yaşı, (yıl) (min-max)	21 ± 10 (7-51) 41 Hasta verisidir
Aort kapak stenozu, n (%)	35 (41.7)
10 hasta kapak replasmanı geçirmiştir	(n=84)
Aort kapak stenozu şiddeti, n (%)	28 Hasta verisidir
Hafif	7 (25)
Orta	12 (42.9)
Ağır	9 (32%.1)
Karotid Arter Hastalığı, n (%)	21(30.4) n=69
Karotid Arter Hastalığının şiddeti, n (%)	18 Hasta verisidir
Hafif	6 (33.3)
Orta	7(38.9)
Ağır	5 (27.8)

Erken başlangıçlı koroner arter hastalığı hastaların% 57.8'inde mevcuttu

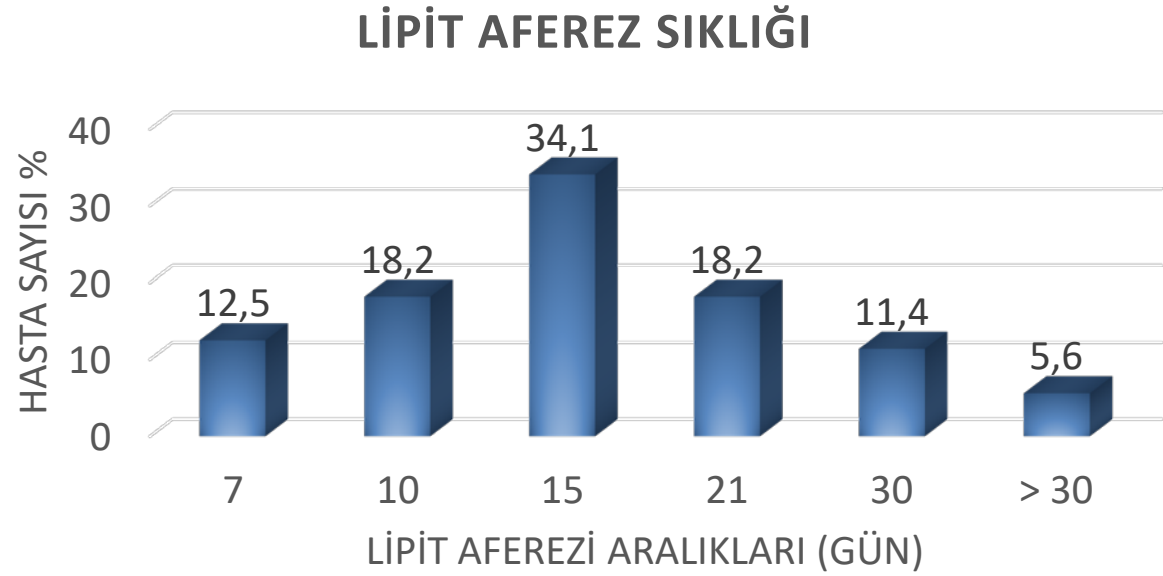
Sonuçlar

Lipoprotein aferezi ve
LDL-kolestrol düzeylerinin
özellikleri

Afereze ilk başlama yaşı, yıl (min-max)	21±12 (3-55)
Aferez Tedavisinin süresi (Ay)	73.5±49.2 (3-200)
	n=83
AV fistul, n (%)	25 (28.4)
	2 hastada kapanmıştı, 3 hastada efektif incelenemedi
Aferez seansının sıklığı (gün) (min-max)	19-13 (7-90)
Serum LDL-kolesterol analizi* (mg/dL) (min-max)	
Tedavi öncesi (LA öncesi max doz ilaç tedavisi almış)	692±193 (400-1200)
Son 4 seans değerleri (kronolojik sıralama, N4 en son seans)	193±38 (106-377)
N1 Aferez öncesi	422±118 (788-198)
N1 Aferez sonrası	132±48 (278-58)
N2 Aferez öncesi	414±138 (939-198)
N2 Aferez sonrası	130± 51(343-52)
N3 Aferez öncesi	408±101 (184-681)
N3 Aferez sonrası	135±50 (48-346)
N4 Aferez öncesi	412±103 (198-621)
N4 Aferez sonrası	136±53 (58-294)
Inter-session	57±14 (28-99)
Ort. Seans öncesi LDL, Son 4 seans	414±101 (205-518)
Ort. Seans sonrası LDL, Son 4 seans	133±44 (67-261)
Ortalama değer LDL (mg/dL [mmol/L])	338±82 (168-561)
Kroon ve ark. göre hesaplanmıştır	
LDL hedefe ulaşma, n(%)	5 (5.7%)
LDL, low density lipoprotein	

Sonuçlar

Lipoprotein Aferez sıklığı
ve
Önemli çıkarımlar



Hastaların sadece 11'i (12.5%) haftalık lipit aferezi alıyor

Ortalama afereze girme zaman aralıkları 19±13 gün

Son dört Lipit Aferezi ile, LDL-C seviyeleri bakımından hastaların sadece % 5.7'si hedefe ulaşabiliyor

Sonuçlar

Önemli Çıkarımlar

- HoFH, LDL-K'nin yükselmesine neden olan, hayatı tehdit eden genetik bir durumdur.
- Hastalarda hayatta kalmayı sağlamak için hızlı ve agresif müdahale gerektirir.
- HoFH hastalarında tanı gecikmeli olarak konulmaktadır ve optimum tedavi yapılmamaktadır.
- HoFH'li hastalarda aferez merkezlerinin hiçbirinin LA için standartlaştırılmış bir yaklaşımı yoktur.

HoFH'nin ilk belirtileri ile doğrulanmış bir tanı arasında 2.6 ± 4 (0-16) yıl gecikme vardı

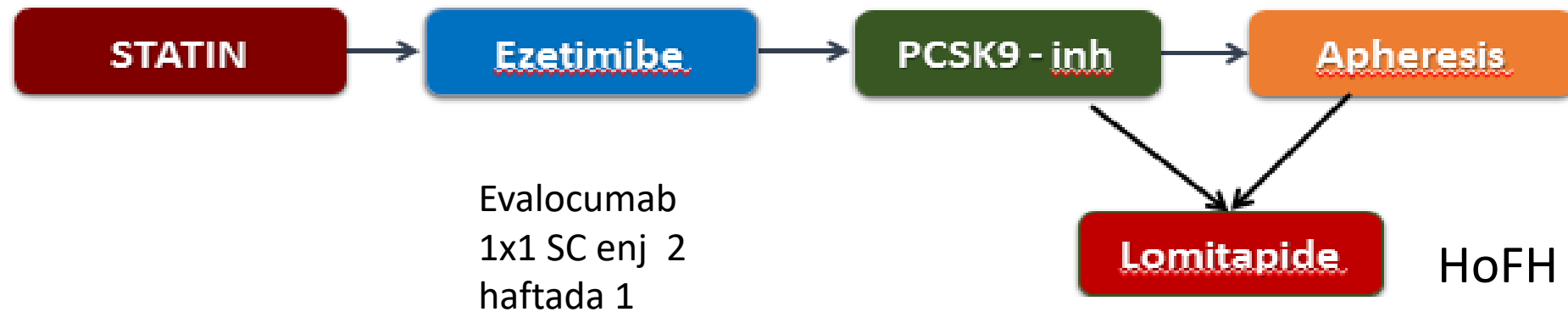
Terapötik aferez tedavisinin başlatılması ve teşhis arasında ilave 7.37 ± 7.1 (0.6-31) yıl gecikme vardı

Bundan sonraki basamak ne olmalıdır?

AHIT-1 EXTENDED (A-HIT 1E)

-
1. Çalışma sonuçlarının yorumlanması
 2. LA için aksayan sorunların irdelenmesi
 3. Aferez hekim ve çalışanlarının hastalık farkındalığının artırılması
 4. ilaç tedavisinin üzerine eğilmesi....

Available treatments for FH



EA, 21 y/o girl

10 y UAP → proximal 3VD → CABG

Regular apheresis since 10 y/o

	Baseline	Atorva 80+ EZE	Presession	Postsession	Lomitapide (20 mg/dl) Presession	Lomitapide (20 mg/dl) Postsession
LDL (mg/dl)	509	436	364	142	130	54

Now on apheresis every 2 months

AHIT-1 E

AHIT-1'in takip çalışmasıdır

Aynı merkezleri ve aynı katılımcıları kapsaması

planlanıyor

Birincil amaç

- A-HIT 1 çalışmasına katılan HoAH tanısı konmuş ve LA tedavisi alan hastalarda, çalışma tamamlandıktan **1 yıl sonra tedavi hedeflerine ulaşım oranlarında değişiklik olup olmadığının saptanması**

İkincil amaçlar

- Hekim ve hastanın LA tedavisi hakkındaki **farkındalığının** A-HIT 1 çalışması ardından **değişim gösterip göstermediğinin** değerlendirilmesi
- A-HIT 1 çalışması tamamlandıktan sonraki en az 1 yıllık süreçte hastaların **KV olaylar dahil morbidite ve mortalite sıklığının belirlenmesi**
- Hastaların LA **devamlılığının ölçülmesi**

Hasta alım süresi	6 ay
Çalışma takvimi	Ocak 2018 – Haziran 2018

AHIT-1 Çalışmasına katkı sağlayan
tüm değerli katılımcılara teşekkürlerimle



EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



Lale Tokgozoglu
Mehmet Yilmaz
Leylagul Kaynar
Melih Aktan
Rana Berru Durmuş
Cumali Gokce
Ahmet Temizhan
Osman İlhami Özcebe
Tulay Karaagac Akyol
Harika Okutan
Saim Sağ

Ozen Öz Gül
Zafer Salcıoğlu
Mustafa Yenercag
Bulent B. Altunkeser
Irfan Kuku
Hamiet Yilmaz Yasar
Erdal Kurtoglu
Melis Demir Kose
Sinan Demircioglu
Zafer Pekkolay
Osman İlhan



Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Lipit Kliniği