

РЕЗУЛТАТИ ОТ НАЦИОНАЛНО ДОПИТВАНЕ „ВРЕМЕ Е ЗА LP(A)“ ОТНОСНО ПОЗНАНИЕТО, НАГЛАСИТЕ И ПРАКТИКИТЕ НА БЪЛГАРСКИТЕ КАРДИОЛОЗИ КЪМ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ЛИПОПРОТЕИН(A)

А. Боризанова¹, И. Груев², В. Трайков³

¹Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ – София

²Клиника по кардиология, НМТБ „Цар Борис III“ – София

³Клиника по кардиология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда – София

RESULTS OF A NATIONAL SURVEY ‘IT’S TIME FOR LP(A)’ REGARDING THE AWARENESS, ATTITUDES AND PRACTICES OF BULGARIAN CARDIOLOGISTS FOR TESTING LIPOPROTEIN(A)

A. Borizanova¹, I. Gruev², V. Traykov³

¹Cardiology Clinic, UMHAT “Tsaritsa Yoanna – ISUL” – Sofia

²Cardiology Clinic, National Multiprofile Transport Hospital “Tsar Boris III” – Sofia

³Cardiology Clinic, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital – Sofia

Резюме.

Цел на проучването: „Време е за Lp(a)“ е проучване на Дружеството на кардиолозите в България (ДКБ) за оценка на нивото на познаване и използване на липопротеин(a) – Lp(a), и предизвикателствата, които ограничават извършването на такава липидна оценка. Методи и резултати: В периода юли-август 2024 г. ДКБ проведе онлайн национално допитване с въпроси в три области: професионална информация; информация за обстоятелства, при които кардиолозите обмислят изследване на Lp(a), и въпроси относно причините за ограничено препоръчване на теста. От 585 кардиолози, включили се в проучването, 189 са отговорили на всички въпроси, а 396 са отговорили частично. Делът на клиницистите, които декларират рутинно измерване на Lp(a) с цел стратификация на риска и при фамилна обремененост, е само 18%, като 50% от кардиолозите никога не измерват Lp(a). Най-честите причини да не поръчват изследване на Lp(a) според 55% от кардиолозите са отсъствието на теста в рутинната оценка на липидите и фактът, че изследването не се покрива от НЗОК (54%). От анкетираните 94% споделят, че биха използвали Lp(a), ако тестът е реимбурсиран. 48% от кардиолозите имат нужда от ясни клинични указания относно Lp(a). Според 64% наличието на терапии, насочени към този липопротеин, би довело до по-голяма употреба на теста за Lp(a). Заключение: Резултати показват необходимостта от допълнителни усилия от научните дружества за въвеждане на ясни и подробни клинични насоки, включване в липидни панели и реимбурсиране на изследването, както и образователни инициативи за справяне с ограниченото използване и признаване на Lp(a) за рисков фактор.

Ключови думи: липопротеин(a), сърдечносъдов риск; клинична оценка; фамилна обремененост

Адрес

за кореспонденция: д-р Ангелина Боризанова, дм, e-mail: borizanowa@abv.bg

Abstract.

Aim: “It’s Time for Lp(a)” is a survey of Bulgarian Society of Cardiology (BSC) assessing the awareness and use of lipoprotein(a) – Lp(a), and the challenges that limit this lipid assessment. Methods and results: In the period of July-August 2024, the BSC conducted an on-line national survey with questions in three areas: professional information; information on the clinical circumstances in which cardiologists are considering Lp(a) testing and questions about reasons for limited test recommendation. Of the 585 cardiologists who took part in the survey, 189 answered all of the questions, and 396 answered partially. Only 18% of clinicians declare that they routinely measure Lp(a) primarily for cardiovascular risk stratification and in cases of family history. Additionally, 50% of cardiologists never measure Lp(a) at all. The most

common reasons for not referring patients for testing Lp(a), according to 55% of cardiologists, are its absence in standard lipid panel and the fact that the test is not reimbursed (54%). 94% of respondents say that they would use Lp(a) if the test was reimbursed. 48% of cardiologists need clear clinical guidance on the use of Lp(a). According to 64%, the availability of therapies targeting this lipoprotein would lead to a greater use of Lp(a) test. Conclusion: These results indicate the need for further efforts by scientific societies to introduce clear and detailed guidelines, inclusion in lipid panels and reimbursement of testing, as well as educational initiatives to address the limited use and recognition of Lp(a) as a risk factor.

Key words: lipoprotein(a), cardiovascular risk; clinical assessment; family history

Address for correspondence: Angelina Borizanova, MD, PhD, e-mail: borizanowa@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Напредъкът в познаването на патогенезата на атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания извежда на преден план биомаркери на липидна основа за оценка на риска и ефекта от прилаганата медикаментозна терапия. Необходимостта от ренесанс на Lp(a) поради клинична му значимост е ясно подчертана в множество международни клинични ръководства и насоки [1, 2].

Структурата на Lp(a) е представена от подобна на липопротеините с ниска плътност (LDL) част, ковалентно свързана с аполипопротеин(a) [1, 2]. Свързаните със сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) ефекти на молекулата на Lp(a) се дължат на проатерогенните ефекти на LDL подобната част в състава, провъзпалителните ефекти, обусловени от високото съдържание на окислени фосфолипиди, и протромботични свойства поради наличието на неактивен, подобен на плазминоген протеазен домейн върху аполипопротеин(a) [1, 2]. Механизмът на патологични ефекти, докладван в епидемиологични и генетични изследвания през последните повече от 20 години, осигурява подкрепа на идеята, че повишеният плазмен Lp(a) е независим генетичен рисков фактор за ССЗ [3, 4].

Повишеният Lp(a) се счита за най-разпространеното моногенно липидно нарушение в световен мащаб, с изчислено разпространение на Lp(a) > 50 mg/dL при > 1,4 млрд. души. Това, заедно с доказаната причинно-следствена връзка за възникването на инфаркт на миокарда, исхемичен инсулт, периферна артериална болест, аортна клапа стеноза и смърт по сърдечно-съдови причини, прави обосновката за диагностициране и контрол на Lp(a)-медиацията риск към днешна дата по-силна от всякога [5, 6].

Въпреки това даването на препоръка за определяне на нивото на Lp(a) в клиничната практика остава ограничено, а достъпът до изследването затруден. В сравнение с другите липопротеини и сърдечни биомаркери популярността на Lp(a) не е висока, а нивото на осведоменост на здравните специалисти варира съществено в различните сфери на здравеопазването [7].

INTRODUCTION

Progress in the knowledge of the pathogenesis of atherosclerotic cardio-vascular diseases puts focus on lipid-based biomarkers to assess the risk and effect of pharmaco-therapy. The need for a renaissance of Lp(a) due to its clinical relevance has been clearly highlighted in numerous international clinical guidelines [1, 2].

The structure of Lp(a) is represented by a low-density lipoprotein (LDL)-like moiety bound covalently to apolipoprotein(a) [1, 2]. The effects of Lp(a) molecule associated with cardiovascular disease (CVD) are due to the proatherogenic effects of its LDL-like moiety, proinflammatory effects determined by the high oxidized phospholipid content, and prothrombotic properties due to the presence of an inactive, plasminogen-like protease domain on apolipoprotein(a) [1, 2]. The mechanism of pathological effects reported in epidemiological and genetic studies over the past 20 years supports the idea that elevated plasma lipoprotein(a) is an independent genetic risk factor for cardiovascular disease [3, 4].

Elevated Lp(a) is considered the most common monogenetic lipid disorder worldwide, with estimated prevalence of Lp(a) > 50 mg/dL among > 1.4 billion people, which together with the proven causal relationship to the occurrence of myocardial infarction, ischaemic stroke, peripheral artery disease, aortic valve stenosis, and cardiovascular death, makes the rationale for diagnosis and management of Lp(a)-mediated risk more important than ever [5, 6].

However, the recommendations for assessing the level of Lp(a) in clinical practice remain limited and access to the test is difficult. Compared to other lipoproteins and cardiac biomarkers, Lp(a) is not very popular, and the level of awareness of healthcare professionals varies substantially across healthcare settings [7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

През 2024 г. Дружеството на кардиолозите в България (ДКБ) реши да проведе онлайн проучването „Време е за Lp(a)“, за да изследва нагласите в кардиологичната общност относно измерването на нивата на Lp(a) и познаването на неговата роля при определяне на сърдечно-съдовия риск. Дизайнът на анкетата следва този на Европейската асоциация по атеросклероза (EAS) и нейната по-ранна инициатива за оценка на използването на Lp(a) в превенцията и лечението на атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване сред липидните клиники в Европа, но след адаптация съобразно спецификите на българската здравна система [7]. От поканените в периода юли-август 2024 г. кардиолози в допитването се включиха 585 души. От тях 189 отговориха на всеки от поставените въпроси, а останалите 396 кардиолози дадоха отговори на част от въпросите. Проучването включва попълване на обща професионална информация и 14 въпроса, повечето от които включват множество отговори. Въпросникът е разделен на три основни области на проучване: професионална информация; информация за клиничните обстоятелства, при които здравните специалисти обмислят изследване на Lp(a), и въпроси към лекарите относно потенциалните причини за ограничено препоръчване на теста.

Независимата агенция за изследване на здравеопазването – SAT Health, от името на ДКБ проведе събирането и анализа на данните в собствена лицензирана за статистически анализи технологична платформа по време на проекта, проведен в сътрудничество и с Новартис Фарма, която подкрепи финансово изследването. Лекарите бяха предварително информирани за тези обстоятелства, както и че участието в анкетата е доброволно и няма да събира и анализира чувствителна лична информация. Очакваното средно време за попълване на въпросника беше в рамките на 10 минути. Всички събрани отговори са включени анонимизирано в крайния описателен анализ. Резултатите са обобщени и представени като проценти.

РЕЗУЛТАТИ

От включилите се в анкетата лица 92% декларират придобита специалност по кардиология. Освен това допълнителна специализация по интервенционална кардиология имат 9% от участниците, по електрофизиология и кардиостимулация – 3%, и по ангиология – 1%. Географското представителство на анкетираните е много широко и разнообразно, като най-висок е дялът на специалисти, работещи в София – град (27%), следвани от практикуващи в района на градовете Варна (13%), Пловдив (13%), Бургас

MATERIAL AND METHODS

In 2024, the Bulgarian Society of Cardiology decided to conduct 'It's time for Lp(a)' online survey to explore attitudes in cardiology regarding measurement of Lp(a) levels and awareness of its role in determining cardiovascular risk. The design of the survey followed that of the European Atherosclerosis Association (EAS) and its earlier initiative to evaluate the use of lipoprotein(a) in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease among lipid clinics in Europe but was adapted to reflect Bulgarian health care system specifics [7]. Among the invited physicians in the period of July-August 2024, n = 585 cardiologists participated in the survey. 189 of them answered each of the questions, and the remaining 396 cardiologists answered some of the questions. The survey required to provide general professional information and included 14 questions, most of which were multiple choice questions. The questionnaire was divided into three main areas of study: professional information; information about the clinical situations in which healthcare professionals consider Lp(a) testing and questions to physicians about the potential reasons to limit their recommendations for testing.

On behalf of the Bulgarian Society of Cardiology, the independent health research agency SAT Health collected and analyzed data on its own technological platform licensed for statistical analyses during the project carried out in cooperation with Novartis Pharma, which provided financial support for the study. Physicians were preliminarily informed of these facts and that participation in the survey was voluntary and that sensitive personal data would not be collected or analyzed. The expected average time for completion of the questionnaire was within 10 minutes. All collected answers were included anonymously in the final descriptive analysis. The results were summarized and presented as percentages.

RESULTS

Among those included in the survey, 92% of respondents declared that they were board-certified cardiologists. In addition, 9% of respondents had additional specialization in interventional cardiology, 3%, and 1% had specialization in electrophysiology and cardiac stimulation, respectively. The geographical representation of respondents is extensive and diverse, and the highest proportion of respondents are specialist physicians working in Sofia (27%), followed by practitioners in the region of Varna (13%), Plovdiv (13%), Burgas (6%), Veliko Tarnovo (5%), Ruse (5%), Stara Zagora

(6%), Велико Търново (5%), Русе (5%), Стара Загора (4%) и Хасково (4%). За Шумен, Плевен, Благоевград делът е 3%, а за Ямбол, Сливен, Добрич, Видин (2%), другите населени места са с по-малък дял участници.

От анкетираните кардиолози 42% работят в амбулаторна практика, като 62.5% от тях работят също и в болница, която най-често е университетска (29%) и многопрофилно болнично заведение (28%). 75% от анкетираните са с повече от 10 години професионален опит, а между 5-10 години опит имат 18% от участниците.

Според личния опит на респондентите делът от клиницистите, които рутинно измерват Lp(a) в клиничната практика, е 18% (фиг. 1), като 73% от тях работят в амбулаторна практика. В София, Пловдив и Варна Lp(a) се измерва редовно или поне рядко. В по-малките градове това се случва много рядко, което може да е свързано с липсата на ресурси, осведоменост или специфични медицински случаи. Най-често изследването се назначава с цел стратификация на риска и при наличие на фамилна обремененост.

50% от кардиолозите никога не измерват нивата на Lp(a), като най-честите причини за това са фактът че изследването не е включено в рутинната липидна оценка, както и че цената на теста е висока и не се реимбурсира от НЗОК (фиг. 2).

Цената и достъпът до изследване за нивото на Lp(a) са основните пречки пред кардиолозите и 94% от тях биха използвали Lp(a) тестове, ако разходите се поемат от НЗОК (фиг. 3).

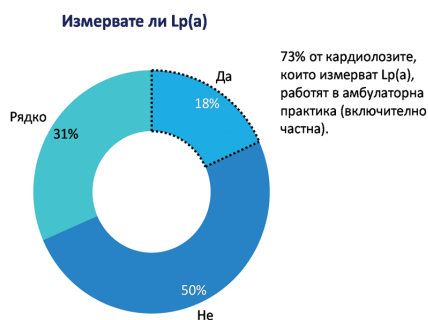
(4%) and Haskovo (4%). The proportion of specialists from Shumen, Plevan, Blagoevgrad is (3%) and (2%) from Yambol, Sleven, Dobrich, Vidin, and the proportion of respondents working in other places is smaller.

From the cardiologists surveyed 42% work at outpatient practices and 62.5% of them also work at hospitals, which most often is a university hospital (29%) or a multi-profile hospital (28%). 75% of them have more than 10 years of professional experience, and 18% of respondents have 5-10 years of experience.

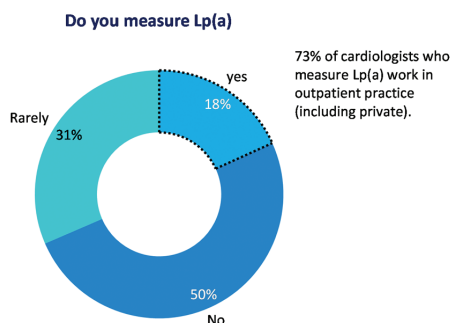
According to the respondents' personal experience, the proportion of clinicians who routinely measure Lp(a) levels in clinical practice is 18% (Fig. 1), and 73% of them work at outpatient practices. In Sofia, Plovdiv and Varna, Lp(a) is measured regularly or at least occasionally. In smaller cities, Lp(a) is measured very rarely which may be related to lack of resources, awareness or specific medical cases. Most often, the test is performed to stratify the risk and in case of family history.

50% of cardiologists never measure Lp(a) levels, and the most common reasons are the fact that the test is not included in routine lipid assessment, and that the cost of the test is high, and is not reimbursed by the National Health Insurance Fund (NHIF) (Fig. 2).

Cost and the access to Lp(a) testing are the major hurdle for cardiologists and 94% would use Lp(a) tests if they were reimbursed by NHIF (Fig. 3).



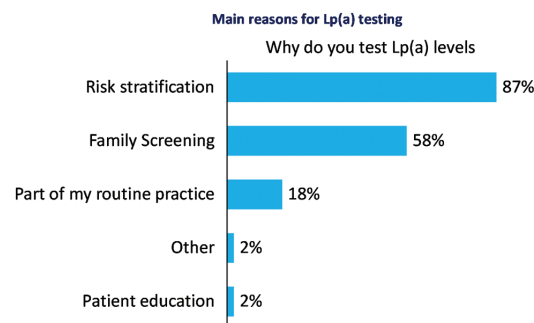
1. Измервате ли редовно Липопротеин (а) във вашата практика?



1. Do you regularly measure Lipoprotein (a) in your practice?



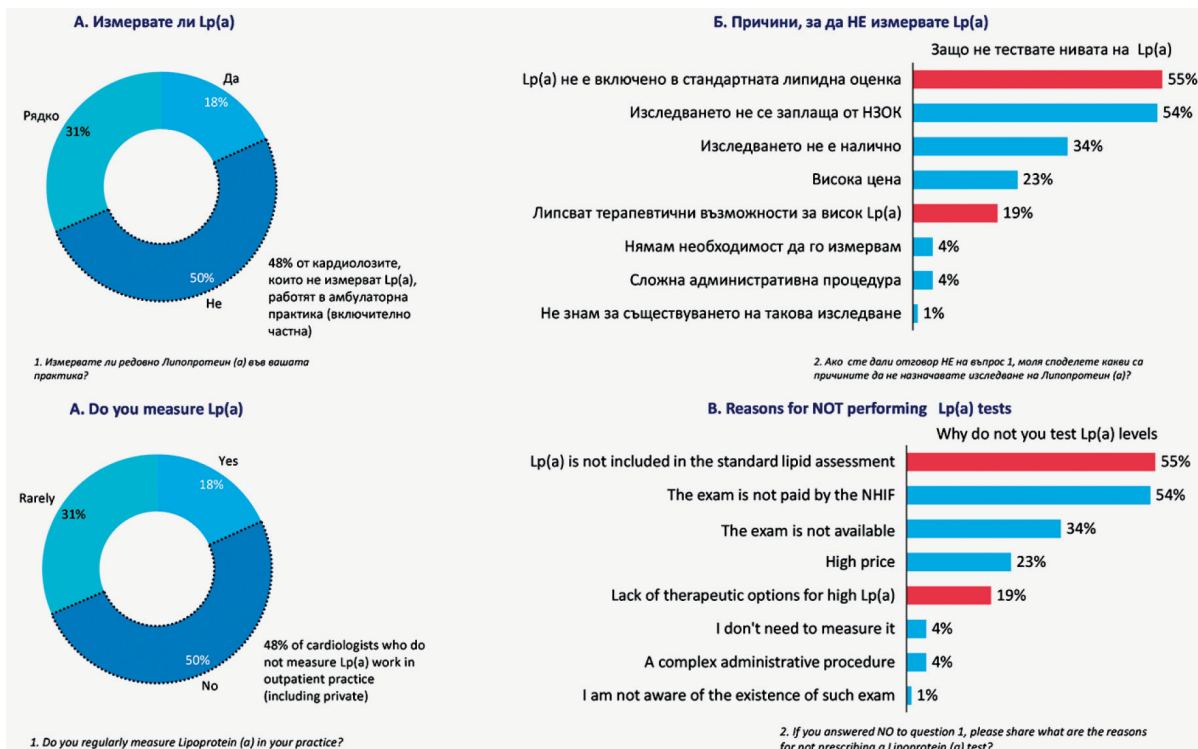
4. Ако сте дали отговор ДА на въпрос 1 моля споделете, защо назначавате изследване на Липопротеин (а)?



4. If you answered YES to question 1, please share why you are prescribing a Lipoprotein (a) test?

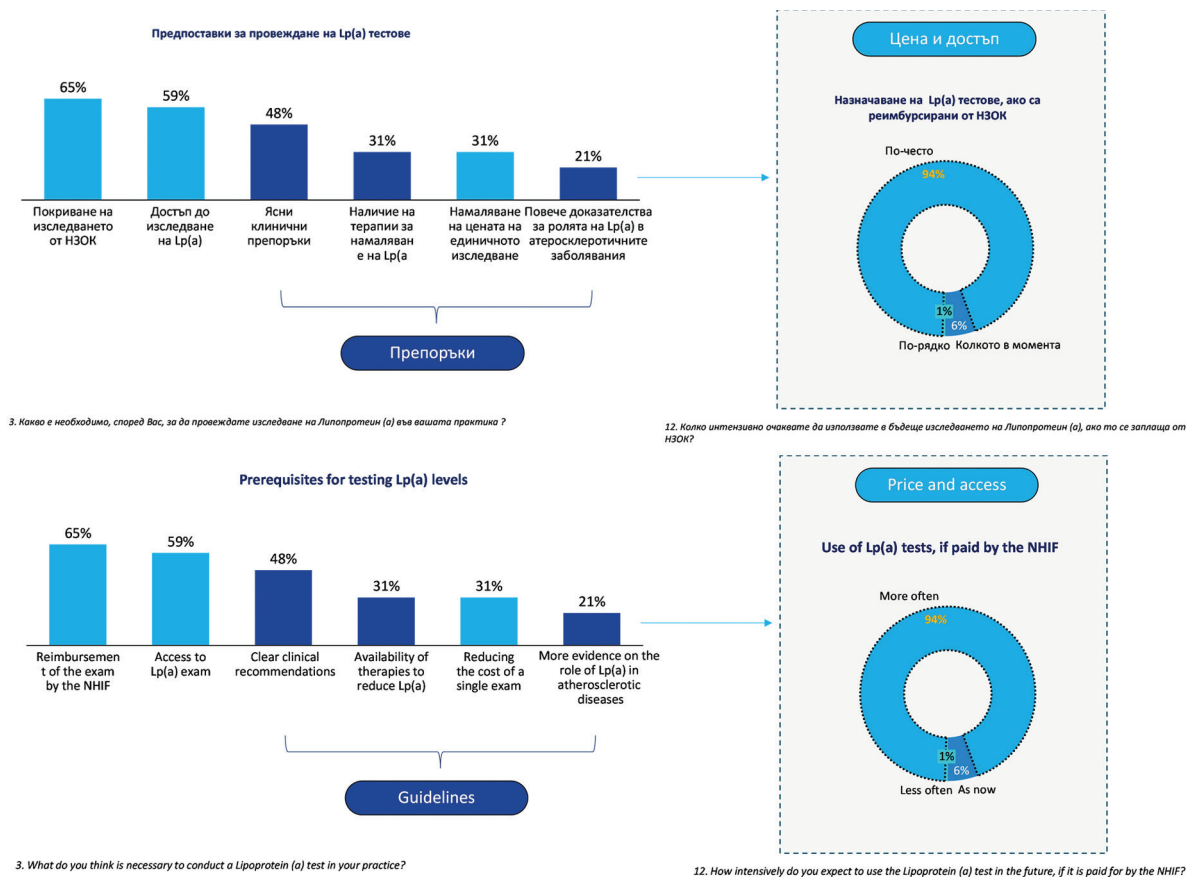
Фиг. 1. Дял на клиницистите, които рутинно измерват Lp(a) в клиничната практика и причините за назначаване на изследването

Fig. 1. Proportion of clinicians who routinely measure Lp(a) in clinical practice and reasons for test assignment



Фиг. 2. Дял на клиницистите, които не измерват Lp(a) в клиничната си практика (панел А), и причините за неназначаване на Lp(a) теста (панел В)

Fig. 2. Proportion of clinicians who do not measure Lp(a) in clinical practice (panel A) and reasons for not performing Lp(a) tests (panel B)

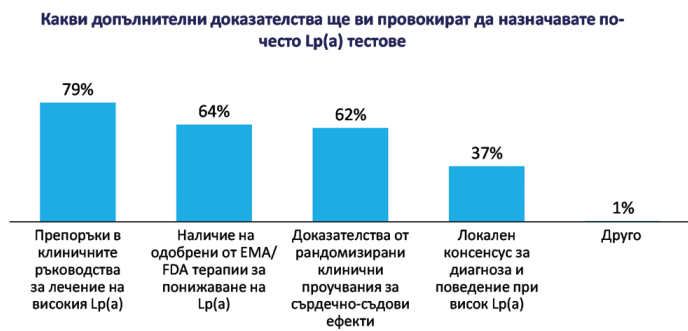


Фиг. 3. Предпоставки според клиницистите, които биха разширили препоръчването на теста за Lp(a) в клиничната практика

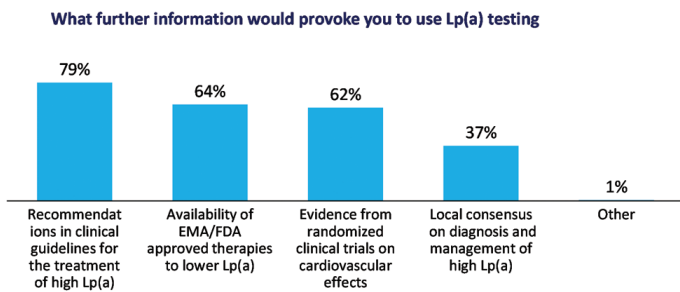
Fig. 3. Prerequisites that according to clinicians would expand recommendations on Lp(a) testing in clinical practice

Въпреки множеството международни ръководства с насоки за измерване на Lp(a) за голяма част от здравните специалисти остава легитимен въпросът каква би била клиничната и икономическа стойност от извършването на теста, ако все още на пазара липсват таргетни терапии, позволяващи лечение за повишени концентрации на Lp(a). Все още предстои да се установи какви биха били и потенциалните сърдечно-съдови ползи от значимото понижаване на Lp(a) с леченията в процес на разработване и проучване и това е бариера за 62% от анкетирани кардиолози. Според всеки трети анкетирани наличие на локални насоки и консенсуси, които да подпомагат клиницистите във вземане на решения в този преходен период ще спомогне за преодоляването на изброените бариери. Този извод извежда на преден план необходимостта от обединение на усилията на националните научни дружества и индустрията за колаборация по отношение на справяне с технически предизвикателства и недостатъци в клиничните насоки. Почти всички клиницисти (93%) съобщават, че биха обсъдили с пациента назначаването на изследване на Lp(a) и резултата от теста, както и да обяснят клиничните последици от повишения Lp(a) и необходимостта от тестване при други членове на семейството, ако имат на разположение подходящи материали за заболяването, които да обсъждат с пациентите си (фиг. 4).

Although many international guidelines recommend Lp(a) measurement, many healthcare professionals still have to consider a legitimate question – what would be the clinical and economic value of performing the test, if there are no targeted therapies available for treatment of elevated Lp(a) levels. The potential cardiovascular benefits of significant reduction in Lp(a) with treatments under development and study treatments are yet to be established, and this was a barrier for 62% of respondent cardiologists. According to one in three respondents, the availability of local guidelines and consensus to assist clinicians in decision-making during this transition period would help overcome the barriers listed. This conclusion highlights the need for the national scientific societies and the industry to combine their efforts and collaborate to address technical challenges and shortcomings in clinical guidelines. Almost all clinicians (93%) reported that they would discuss prescribing Lp(a) testing and test results with the patient, and that they would explain the clinical implications of elevated Lp(a) and the need for testing of family members, if they were provided with appropriate materials about the disease to discuss with their patients (Fig. 4).

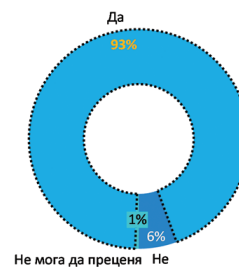


13. Какви допълнителни доказателства може да са Ви от полза за по-широкото адаптиране на изследването на Липопротеин (a) във Вашата практика?



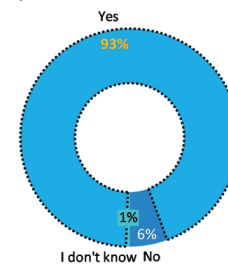
13. What additional evidence might be of use to you for wider adaptation of the Lipoprotein (a) testing in your practice?

Ако имате на разположение обучителни материали за пациенти, ще се повиши ли степента на препоръка на изследването на Липопротеин (a)?



14. Бихте ли повишили степента на препоръка на изследването на Липопротеин (a), ако имате на разположение подробни писмени обучителни материали за пациенти?

Will you promote Lp(a) testing among patients, given there are printed educational materials for patients



14. Would you increase the recommendation rate of the Lipoprotein (a) test if you had detailed written patient education materials available?

Фиг. 4. Други предпоставки за разширяване на препоръките за теста на Lp(a) в клиничната практика

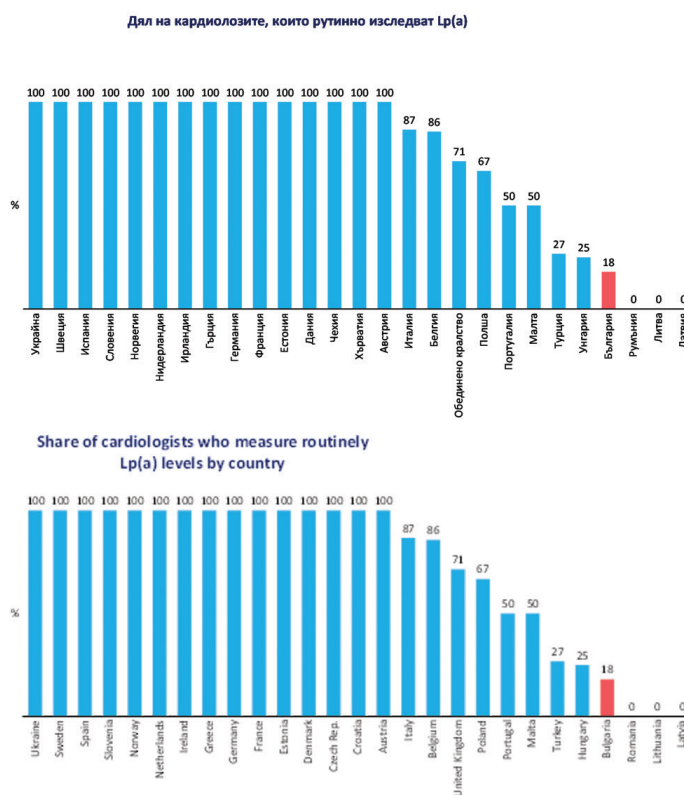
Fig. 4. Other prerequisites for expanding recommendations on Lp(a) testing in clinical practice

Въпреки че едва 18% от кардиолозите рутинно измерват Lp(a) (фиг. 5), 32% от анкетираните смятат, че до 20% от пациентите в тяхната практика може да са подходящи за този тест. Според 27% и 17% от анкетираните делът на подходящите пациенти може да е още по-висок съответно до 40% и до 60%. Най-често измерване на Lp(a) се обмисля при пациенти с повтарящи се сърдечно-съдови инциденти, особено ако вече приемат липидопонижаваща терапия (според 82% от анкетираните). Около 70% от кардиолозите съобщават, че изследването е подходящо и за пациенти с фамилна и/или лична анамнеза за преждевременни сърдечни заболявания или фамилна хиперхолестеролемия (ФХ). Всеки втори (57% от лекарите) е наясно, че изследване веднъж в живота при възрастни хора може да е достатъчно за откриване популацията в риск, а 37% ще назначат тест за Lp(a) на пациент с калцифична стеноза на аортната клапа. 50% от кардиолозите са наясно с това при какви стойности на Lp(a) нивото се класифицира като повишено и биха оптимизирали терапията за понижаване на липидите. 94% от запитаните потвърждават, че биха препоръчали семеен скрининг при пациенти с повишен Lp(a).

Although only 18% of cardiologists routinely measure Lp(a) (Fig. 5), 32% of respondents believe that up to 20% of patients in their practice may be eligible for this test. According to 27% and 17% of respondents, the proportion of eligible patients may be even higher and up to 40% and 60%, respectively. Lp(a) testing is most often considered in patients with recurrent cardiovascular events, especially if they are already receiving lipid-lowering therapy (according to 82% of respondents). About 70% of cardiologists report that the test is also appropriate for patients with a history and/or family history of premature heart disease or familial hypercholesterolemia (FH). One in two physicians (57%) is aware that once in a lifetime testing of adults may be sufficient to detect the population at risk, and 37% would assign Lp(a) test to patients with aortic valve stenosis. 50% of cardiologists are aware when Lp(a) levels are classified as elevated and would optimize lipid-lowering therapy. 94% of respondents confirmed that they would recommend family screening in patients with elevated Lp(a).

Страна	Честота (%)	Страна	Честота (%)
Австрия	100	Литва	0
Белгия	85.71	Малта	50
България	18	Нидерландия	100
Хърватия	100	Норвегия	100
Чехия	100	Полша	66.67
Дания	100	Португалия	50
Естония	100	Румъния	0
Франция	100	Словения	100
Германия	100	Испания	100
Гърция	100	Швеция	100
Унгария	25	Турция	26.67
Ирландия	100	Украйна	100
Италия	86.67	Обединено кралство	71.43
Латвия	0		

Country	Frequency (%)	Country	Frequency (%)
Austria	100	Lithuania	0
Belgium	85.71	Malta	50
Bulgaria	18	Netherlands	100
Croatia	100	Norway	100
Czech Rep.	100	Poland	66.67
Denmark	100	Portugal	50
Estonia	100	Romania	0
France	100	Slovenia	100
Germany	100	Spain	100
Greece	100	Sweden	100
Hungary	25	Turkey	26.67
Ireland	100	Ukraine	100
Italy	86.67	United Kingdom	71.43
Latvia	0		



Фиг. 5. Дял на клиницистите, които рутинно измерват Lp(a) в клиничната практика в България, индиректно сравнен спрямо принадлежащи към страни от Източна и Западна Европа. (адаптирано от Catapano AL. on behalf of Lipid Clinics Network Group Survey Results. Suppl. Data Atherosclerosis 370 (2023) 5-11[7])

Fig. 5. Proportion of clinicians who routinely measure Lp(a) in clinical practice in Bulgaria compared to those in Eastern and Western European countries (adapted from Catapano AL. on behalf of Lipid Clinics Network Group Survey Results. Suppl. Data Atherosclerosis 370 (2023) 5-11 [7])

ОБСЪЖДАНЕ

Към момента това е първото национално проучване, разглеждащо нагласите на кардиолозите в България към използване на измерването на Lp(a) в клиничната практика. Проведено сред повече от 585 специалисти от цялата страна, допитването предоставя актуална картина на степента, в която се познава значението на това изследване, и начина му на възприемане от лекарите, наред с изясняване на препятствията и възможните решения за разширяване на прилагането му в бъдеще.

В настоящата среда 18% от клиницистите съобщават за рутинно измерване на Lp(a) в клиничната практика. Повечето от респондерите са наясно с потенциала на измерването на Lp(a) за стратификация на остатъчния сърдечно-съдов риск и на значението на фамилия скрининг в случай на високи нива на Lp(a). Пациентите, които се разпознават като подходящи за изследване, са тези с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, като лицата с ФХ, тези с остър коронарен синдром или инфаркт на миокарда, като средно 70% от участниците отговарят, че биха назначили изследване на Lp(a), ако имат по-добри възможности за това.

Косвеното сравнение на резултатите, генерирани в проучването на ДКБ, и публикуваните резултати от проекта на EAS за Lp(a) [7] показва, че кардиолозите в България, както и европейските им колеги, свързват високите нива на Lp(a) с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, но в България наблюдаваме едно от най-ниските нива на рутинно изследване за Lp(a) (фиг. 5). Рутинното измерване на Lp(a) е значително по-разпространено сред европейските клиницисти в сравнение с тези в България (75,5% срещу 18%). Въпреки това у нас анкетираните се срещат със сходни бариери пред по-широката употреба на изследването, както колегите им в Европа (табл. 1).

Българските кардиолози подобно на своите колеги в чужбина посочват липсата на възстановяване на разходите, високата цена и наличността на теста, като ключови бариери пред честотата му на използване. И при двете групи наличието на терапии, специално насочени към Lp(a), е решаващ фактор, който може да доведе до повече рутинни тестове. Стратификацията на риска е основната причина за тестване на Lp(a) и в двете групи като значителна част разпознават нивата на биомаркера над 50 mg/dL като завишени и свързани с повишен сърдечно-съдов риск (табл. 1).

DISCUSSION

Currently, this is the first national survey to examine the attitudes of cardiologists in Bulgaria towards the use of Lp(a) measurement in clinical practice. The survey was conducted among more than 585 specialist physicians from across the country. The survey provides a snapshot of the level of awareness of the importance of this test and how it is perceived by physicians and clarifies barriers and possible solutions to expand its use in the future.

In the current settings, 18% of clinicians reported that they routinely measure Lp(a) in clinical practice. Most respondents were aware of the potential of Lp(a) measurement for residual cardiovascular risk stratification and of the importance of family screening in the case of elevated Lp(a) levels. Patients identified as eligible for testing were those at high risk of cardiovascular disease, such as those with FH, those with acute coronary syndrome or myocardial infarction, and average 70% of respondents answered that they would assign Lp(a) testing, if they had better opportunities to do so.

Indirect comparison of insights generated in BSC survey and EAS Lp(a) project published results [7] showed that cardiologists in Bulgaria, like their European colleagues, associate high Lp(a) levels with an increased risk of cardiovascular events, but in Bulgaria we observe one of the lowest levels of routine Lp(a) testing (Fig. 5). Routine Lp(a) testing is significantly more prevalent among European clinicians compared to those in Bulgaria (75.5% vs. 18%). However, respondents in Bulgaria face the same barriers to widespread use of the test as their colleagues in Europe (Table 1).

Bulgarian cardiologists, like their colleagues abroad, report that the lack of reimbursement, high cost and lack of availability of the test are key barriers to its frequent use. In both groups, the availability of therapies specifically targeting Lp(a) is a decisive factor that may lead to more frequent routine testing. Risk stratification is the primary reason for Lp(a) testing in both groups, and a significant proportion of respondents recognize elevated biomarker levels (above 50 mg/dL) and that they are associated with high cardiovascular risk (Table 1).

Таблица 1. Индиректно сравнение на резултатите между клиницистите в България (n = 189 – отговорили на всички въпроси в анкетата), спрямо колегите им от Източна и Западна Европа (адаптирано от Catapano AL. on behalf of Lipid Clinics Network Group Survey Results. Suppl. Data Atherosclerosis 370 (2023) 5-11 [7])

Критерии	Дружество на кардиолозите в България	Европейска липидна мрежа
Брой участници	189 кардиолози*	представители на 151 центъра
Рутинно измерване на Lp(a)	18% рутинно измерват Lp(a)	75.5% рутинно измерват Lp(a)
Причини да НЕ се измерва Lp(a)	Не се реимбурсира от НЗОК (54%); Не е включен в стандартния липиден панел (55%); Висока цена (23%); Тестът не е наличен (34%);	Липса на възможности за възстановяване или лечение Липса на Lp(a) тест Висока цена на теста
Причини за по-често измерване на Lp(a)	Покритие на НЗОК за теста (65%) Ясни клинични указания (48%) Намаляване на разходите за тестове (31%) Наличие на терапии (31%)	Наличие на терапии, насочени към Lp(a)
Основни цели за измерване на Lp(a)	Стратификация на риска (87%) Семеен скрининг (58%)	Стратификация на сърдечно-съдовия риск на пациентите
Праг за увеличен СС риск	50% от клиницистите признават 50 mg/dL (105 nmol/L) като праг за повишен сърдечно-съдов риск	50% разпознават 50 mg/dL (приблизително 105 nmol/L) като праг за повишен сърдечно-съдов риск
Действия при откриване на високи нива на Lp(a)	Оптимизиране на липидо-понижаващата терапия (57%) Насочване към специалист (9%) Не са предприети конкретни действия (3%)	Не е изрично споменато, но се подразбира фокус върху управлението на сърдечно-съдовия риск
Бъдеща употреба на Lp(a) тестове	94% очакват да използват Lp(a) теста по-често, ако се покрива от НЗОК	Очаквана по-голяма склонност към тестване на Lp(a), ако са налични терапии, насочени към този липопротеин
Интерес към образователни материали	93% биха увеличили препоръката за тестване на Lp(a), ако има подробни образователни материали за пациентите	Не е изрично споменато

*151 лекари участват в проучването на Европейската мрежа на липидните клиници, а за България броят на кардиолозите, взели участие в проучването, е 585: 189 от тях са отговорили на всеки от поставените въпроси, а останалите 396 кардиолози са отговорили на някои от въпросите

Table 1. Comparison of results from clinicians in Bulgaria (n = 189 respondents to all questions in the survey) compared to their colleagues from Eastern and Western Europe (adapted from Catapano AL. on behalf of Lipid Clinics Network Group Survey Results. Suppl. Data Atherosclerosis 370 (2023) 5-11 [7])

Criteria	Bulgarian Society of Cardiology	European Lipid Network
Number of participants	189 cardiologists*	representatives of 151 lipid centers
Routine measurement of Lp(a)	18% routinely measure Lp(a)	75.5% routinely measure Lp(a)
Reasons to NOT measured Lp(a)	Not reimbursed by the NHIF (54%) Not included in the standard lipid panel (55%) High price (23%) Test not available (34%)	Lack of recovery or treatment options Lack of Lp(a) test High cost of the test
Reasons for more frequent measurement of Lp(a)	NHIF coverage for the test (65%) Clear clinical guidelines (48%) Reduce test costs (31%) Availability of therapies (31%)	Availability of therapies targeting Lp(a)
Main objectives for measuring Lp(a)	Risk stratification (87%) Family screening (58%)	Patients' Cardiovascular Risk Stratification
Threshold for increased CV risk	50% of clinicians recognize 50 mg/dL (105 nmol/L) as a threshold for increased cardiovascular risk	50% recognize 50 mg/dL (approximately 105 nmol/L) as a threshold for increased cardiovascular risk
Actions when high levels of Lp(a) are detected	Optimization of lipid-lowering therapy (57%) Referral to a specialist (9%) No concrete actions taken (3%)	It is not explicitly mentioned, but it implies a focus on cardiovascular risk management
Future use of Lp(a) tests	94% expect to use the Lp(a) test more often if it is covered by the NHIF	Expected greater propensity to test for Lp(a) if therapies targeting this lipoprotein are available
Interest in educational materials	93% would increase the recommendation for Lp(a) testing if there were detailed educational materials for patients	Not explicitly mentioned

*151 clinicians participated in the European Network of Lipid Clinics Survey, and for Bulgaria the number of cardiologists who took part in the survey was 585: 189 of them answered each of the questions posed, and the remaining 396 cardiologists answered some of the questions

Нарастващото значение на този липопротеин е подчертано в консенсуса на EAS от 2022 г., където на база наличните доказателства той е припознат като самостоятелен причинен рисков фактор за атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (АСССЗ), независимо от пола и етническата принадлежност, както и за аортната клапа стеноза и предоставя практически насоки за тестване и лечение на лица с високи Lp(a) нива и как да се оцени приносът на Lp(a) към АСССЗ [1]. Измерването на Lp(a) е рутина, която насоките препоръчват най-малко веднъж в живота [8], включително и поради високата стабилност на този параметър в зряла възраст [9]. Въпреки че все още не е станал част от нормалната клинична дейност като цяло, тази практика има няколко потенциала. На първо място, анализът на Lp(a) може да е полезен при стратификация на сърдечно-съдовия риск. Проучванията с Менделова рандомизация последователно показват, че през целия живот експозицията на по-високи нива на Lp(a) е силно и причинно свързана с повишен риск от АСССЗ [10, 11]. Данните от Copenhagen City Heart Study показват, че пациентите с по-високи нива на Lp(a) са с повишен риск от инфаркт на миокарда [11], а EPIC-Norfolk показва, че пациентите с високи нива на Lp(a) имат двукратно увеличение на сърдечно-съдовата заболяемост [13]. Следователно наличието на високи нива на Lp(a) трябва да се възприема като допълнителен рисков фактор, независим от други рискови фактори за ССЗ, който изисква по-интензивна интервенция за понижаване на липидите, като се има предвид настоящата липса на лекарства, прицелно насочени специално срещу Lp(a) [1]. Освен това повишеният Lp(a) е предимно моногенен детерминант на сърдечно-съдовия риск със 70-90% генетично предопределена индивидуална хетерогенност в нивата [14]. Като се има предвид водещата генетична обусловеност на плазмените нива на Lp(a), идентифициране на субект с висок Lp(a) би позволило да се проучи наличието на този рисков фактор при роднини на индексния случай, следвайки типичния модел на каскадният скрининг, предложен за FH [15].

Анкетата на ДКБ „Време е за Lp(a)“ показва, че процентът клиницисти, измерващи Lp(a), не е оптимален и тестът остава недостатъчно използван в реалната практика. Очертават се три основни причини Lp(a) да се измерва рядко или изобщо да не се измерва. Първо, тестът не се покрива от НЗОК. Въпреки събраните досега доказателства Lp(a) не е включен в традиционния липиден панел за оценка на сърдечно-съдовия риск и все още няма достатъчно познание за ефективни стратегии за справяне с последиците от високия Lp(a) в отсъствието на таргетни терапии. Но като се има предвид огромно-

The growing importance of this lipoprotein is highlighted in 2022 EAS Consensus, which based on the available evidence recognizes it as an independent causal risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), independent of sex and ethnicity, as well as for aortic valve stenosis, and the Consensus provides practical guidance for testing and treatment of individuals with high Lp(a) levels and how to assess the contribution of Lp(a) to ASCVD [1]. Lp(a) measuring is a routine that guidelines recommend at least once in a lifetime [8], also because of the high stability of this parameter in adulthood [9]. Although it has not yet become part of normal clinical activities in general, this practice has several capabilities. First, Lp(a) analysis may be useful for cardiovascular risk stratification. Mendelian randomization studies have consistently shown that lifetime exposure to higher levels of Lp(a) is strongly and causally associated with high risk of ASCVD [10, 11]. Data from the Copenhagen City Heart Study showed that patients with higher levels of Lp(a) had higher risk of myocardial infarction [12], and EPIC-Norfolk showed that patients with high levels of Lp(a) had a twofold increase in cardiovascular morbidity [13]. Therefore, the presence of high Lp(a) levels should be considered an additional risk factor, independent of other CVD risk factors, that requires more intensive lipid-lowering intervention, given the current lack of medicines specifically targeting Lp(a) [1]. Furthermore, elevated Lp(a) is predominantly a monogenic cardiovascular risk determinant, with 70-90% of interindividual heterogeneity in levels being genetically determined [14]. Given the primarily genetic determination of plasma Lp(a) levels, identifying a subject with high Lp(a) would allow investigating into the presence of this risk factor in relatives of the index case, following the typical cascade screening model suggested for FH [15].

'It's time for Lp(a)' survey of the Bulgarian Society of Cardiology showed that the proportion of clinicians measuring Lp(a) is not optimal, and the test remains underused in real-world practice. There are three main reasons for Lp(a) to be measured rarely or not measured at all. First, the test is not reimbursed by the NHIF. Despite the evidence collected to date, Lp(a) is not included in the standard lipid panel for cardiovascular risk assessment, and there is still insufficient knowledge of effective strategies to manage the consequences of high Lp(a) in the absence of targeted therapies. However, considering the extensive

то бремене на сърдечно-съдовите заболявания за страната, което според ESC Atlas подрежда България сред европейските държави с най-висока сърдечно-съдова смъртност от 55% при мъжете и 65% при жените през 2021 г. [16], интеграцията на тестът в клиничната практика изглежда рентабилна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Това е първото проучване, който дава представа за това как кардиолозите в България подхождат към Lp(a) като част от оценката на сърдечно-съдовия риск и хвърля светлина върху настоящата клинична практика. Въпреки че представените резултати може да са частично зависими от мястото на работа, опита и квалификацията на респондентите в проучването, което предполага, че обобщението и крайните заключения може да не са оптимални, има ясна тенденция в местните нужди.

Резултатите подчертават необходимостта от големи усилия от страна на научните общества в подкрепа на бъдещи решения на отговорните за здравни политики, за обучение на здравния персонал, както и на повишаване на осведомеността сред населението като цяло. Идентифицирани са важни стъпки за бъдещо взаимодействие, като разширяване на клиничните насоки и интегриране на Lp(a) в стандартни лабораторни панели, възстановяване на разходите за изследването от НЗОК, създаване и разпространение на образователни материали, включително и за пациенти, което ще помогне за подобряване на комуникацията по отношение на значението на Lp(a) и потенциалните интервенции.

Благодарности: Националното онлайн допитване „Време е за Lp(a)“ е инициатива на Дружеството на кардиолозите в България, осъществена като тристранно сътрудничество съвместно с независимата агенция за изследване на здравеопазването – SAT Health, която осигури технологична платформа, поддръжка, анализ и изготвяне на доклад на събраните от името на ДКБ данни, и Новартис – България, която на свой ред предостави необходимата финансова подкрепа. Сътрудничеството между страните за осъществяване на този проект има единствено и само научни и образователни цели

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография/References

1. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43:3925-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
2. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor

burden of CVD in Bulgaria, which according to ESC Atlas ranks Bulgaria among the European countries with the highest cardiovascular mortality of 55% in men and 65% in women in 2021 [16], the integration of the test into clinical practice seems to be cost-effective.

CONCLUSION

This is the first study design to provide insight into how cardiologists in Bulgaria approach Lp(a) as part of cardiovascular risk assessment and shed light on current clinical practice. Although presented results might be partially dependent on the place of work, experience and qualifications of the respondents in the survey, which suggests that the generalization and final conclusions may not be optimal, there is a clear trend in local needs.

The results highlight that scientific societies have to make huge efforts to support future decisions by those responsible for healthcare policies and for the training of healthcare personnel, as well as to raise awareness in the general population. Important steps for future collaboration are identified, such as expanding clinical guidelines and integrating Lp(a) into standard laboratory panels; reimbursement of the test by NHIF; and preparing and distributing educational materials, including patient materials, that will help improve communication regarding the importance of Lp(a) and potential interventions.

Acknowledgments: National on-line survey “It’s Time for Lp(a)” is an initiative of the Bulgarian Society of Cardiology, carried out as a tripartite cooperation together with the independent health research agency – SAT Health, which provided a technology platform, support, analysis, and report on the data collected on behalf of the BSC, and Novartis Bulgaria, which provided the necessary financial support. The cooperation between the parties for the implementation of this project has only scientific and educational goals.

No conflict of interest was declared

for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42:e48-60. doi: 10.1161/ATV.000000000000147.

3. Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, et al. Lipoprotein(a): an independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2019;71:99-112. doi: 10.1016/j.ihj.2019.03.004.

4. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019;13:374-392. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.04.010>.
5. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein (a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):177-192. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
6. Tsimikas S, Ancestry MSM. Lipoprotein(a), and cardiovascular risk thresholds: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:934-946. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.019.
7. Catapano Alberico L. et. al. Evaluation of lipoprotein(a) in the prevention and management of atherosclerotic cardiovascular disease: A survey among the Lipid Clinics Network. *Atherosclerosis*. 2023;370:5-11 <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.02.007>.
8. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
9. Trinder M, Paruchuri K, Haidermota S, et al. Repeat measures of lipoprotein(a) molar concentration and cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2022;79(7):617-628. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.055.
10. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301(22):2331-2339. doi: 10.1001/jama.2009.801.
11. Burgess S, Ference BA, Staley JR et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3(7):619-627. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1470.
12. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2008;117(2):176-184. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.107.715698>.
13. Perrot N, Verbeek R, Sandhu M, et al. Ideal cardiovascular health influences cardiovascular disease risk associated with high lipoprotein(a) levels and genotype: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Atherosclerosis*. 256 (2017) 47-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.010.
14. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J. Lipid Res*. 2016;57(8):1339-1359. doi: 10.1194/jlr.R067314.
15. Chakraborty A, Chan DC, Ellis KL, et al., Cascade testing for elevated lipoprotein (a) in relatives of probands with high lipoprotein(a), *Am J Prev Cardiol*. 2022;10:100343. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100343.
16. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43(8):716-799. doi:10.1093/eurheartj/ehab892.