

## LINEE GUIDA SULLA DISLIPIDEMIA A CONFRONTO

Il trattamento della dislipidemia è una pietra miliare della cardiologia preventiva e la riduzione di LDL-C in popolazioni selezionate riduce il rischio di eventi cardio-vascolari aterosclerotici (ASCVD) in prevenzione sia primaria che secondaria.

È stata recentemente pubblicata (1) un'analisi comparativa delle seguenti cinque linee guida (LG) sul trattamento ipolipemizzante:

- 2014 *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* (2);
- 2016 *Canadian Cardiovascular Society (CCS)* (3);
- 2016 *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)* (4);
- 2016 *US Preventive Services Task Force (USPSTF)* (5,6)
- 2014 *Veterans Affairs/Department of Defense (VA-DoD)* (7).

Di seguito sono riportate le differenze più significative.

### Valutazione del rischio (tabella 1)

Per calcolare il rischio cardio-vascolare (CV), ACC/AHA e USPSTF raccomandano le equazioni ACC/AHA (PCRE), CCS raccomanda il Framingham *Risk Score* (FRS), VA-DoD raccomanda PCRE o FRS ed ESC/EAS raccomanda il punteggio SCORE. Tutti gli algoritmi includono nel calcolo età, sesso, colesterolo totale, colesterolo HDL e pressione arteriosa sistolica, ma variano per l'inclusione di etnia, trattamento per l'ipertensione o il diabete. Alcuni, inoltre, includono nella stima del rischio solo gli eventi fatali (ESC/EAS), mentre altri (CCS) scelgono di includere *end-point* secondari indirettamente legati alla malattia aterosclerotica (come l'insufficienza cardiaca).

Tabella 1			
	Equazione ACC/AHA	Punteggio Framingham	SCORE
Predittori inclusi (oltre a età, sesso, colesterolo totale, HDL e pressione arteriosa sistolica)	Etnia Trattamento anti- ipertensivo Diabete Fumo	Trattamento anti- ipertensivo Diabete Fumo	Fumo
Rischio a 10 anni calcolato per:	Primo evento di ASCVD (morte per malattia coronarica, infarto miocardico non fatale o <i>ictus</i> )	Cardiopatía coronarica Eventi cerebro-vascolari Arteriopatia periferica Insufficienza cardiaca	Primo evento aterosclerotico fatale (infarto miocardico, <i>ictus</i> , altra malattia arteriosa occlusiva o morte cardiaca improvvisa)

Un'altra area di dibattito è l'uso di marcatori secondari in pazienti con rischio CV intermedio (ad esempio la valutazione del contenuto di calcio dell'arteria coronaria - CAC). Prove convincenti dimostrano che l'assenza di CAC sulla TC può riclassificare circa la metà dei candidati precedentemente ritenuti idonei per la terapia con statine. Tali individui potrebbero così scegliere di concentrarsi inizialmente sulle modificazioni dello stile di vita ed evitare costi e potenziali effetti avversi della farmaco-terapia.

Le LG AHA/ACC e CCS sostengono la valutazione di CAC per gli adulti di mezza età asintomatici a rischio intermedio, per i quali le decisioni sul trattamento sono incerte. La LG ESC/EAS riconosce che CAC ha la migliore capacità di riclassificazione dei marcatori secondari di malattie CV attualmente validati; tuttavia, non offre indicazioni pratiche specifiche. Infine, le LG USPSTF e VA-DoD affermano che non vi sono prove sufficienti per giustificare l'uso nella pratica clinica di *routine*.



## Raccomandazioni terapeutiche per la prevenzione primaria e secondaria

Un altro argomento controverso è l'approccio al trattamento dei pazienti a rischio moderato-alto. Sebbene tutte le LG enfatizzino i cambiamenti dello stile di vita come intervento di prima linea e concordino che la terapia con statine è di prima linea nei pazienti che richiedono farmaci ipolipemizzanti, il dosaggio e la titolazione dei farmaci differiscono in modo significativo (tabella 2). CCS ed ESC/EAS utilizzano obiettivi di trattamento per la riduzione dell'LDL mentre ACC/AHA, USPSTF e VA-DoD si concentrano su "intensità" di statine (ACC/AHA) o "dose" (USPSTF, VA-DoD) a seconda delle caratteristiche del paziente.

Tabella 2 Raccomandazioni delle LG sulle statine					
	ACC/AHA	CCS	ESC/EAS	USPSTF	VA-DoD
<b>Prevenzione primaria</b> (rischio di eventi CV aterosclerotici a 10 anni; LDL-C in mg/dL)					
Soglia per raccomandare il trattamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>40-75 anni: se rischio <math>\geq 7.5\%</math></li> <li><math>\geq 21</math> anni: se LDL-C <math>\geq 190</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>40-75 anni: se rischio <math>\geq 20\%</math></li> <li>qualsiasi età e LDL-C <math>\geq 193</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>40-65 anni: se rischio 5-10% e LDL-C <math>\geq 100</math></li> <li>rischio <math>\geq 10\%</math> e LDL-C <math>\geq 70</math></li> </ul>	40-75 anni: rischio $\geq 10\%$ e un altro fattore di rischio per ASCVD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uomini <math>&gt; 35</math> anni e donne <math>&gt; 45</math> anni con rischio <math>\geq 12\%</math></li> <li>LDL-C <math>&gt; 190</math></li> </ul>
Trattamento consigliato in aggiunta allo stile di vita	<ul style="list-style-type: none"> <li>rischio <math>\geq 7.5\%</math>: moderata o alta intensità</li> <li>rischio 5-7.5%: intensità moderata</li> </ul>	Obiettivo: riduzione LDL-C $\geq 50\%$ o $< 77$	Dose di statine massima tollerata per raggiungere l'obiettivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>rischio <math>&gt; 10\%</math>: dose moderata</li> <li>rischio 7.5-10%: dose moderata per pazienti selezionati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rischio <math>&gt; 12\%</math>: statine a dose moderata</li> <li>rischio 6-12%: dose moderata per pazienti selezionati</li> </ul>
<b>Prevenzione secondaria</b> (pazienti con ASCVD clinica)					
Trattamento consigliato in aggiunta allo stile di vita	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 75</math> anni: statine ad alta intensità</li> <li><math>&gt; 75</math> anni, controindicazioni o problemi di sicurezza: statina a intensità moderata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obiettivo LDL-C <math>&lt; 77</math> o riduzione <math>\geq 50\%</math></li> <li>se LDL-C <math>\geq 193</math>, riduzione <math>\geq 50\%</math></li> </ul>	Dose di statine massima tollerata per raggiungere l'obiettivo		Dose generalmente moderata, ma dose elevata se coronaropatia, più fattori di rischio incontrollati o eventi CV recidivanti

Sebbene la LG ACC/AHA mantenga la raccomandazione di titolare ulteriormente il dosaggio di statina per raggiungere una certa percentuale di riduzione dell'LDL-C, le altre LG non hanno una raccomandazione specifica per la titolazione delle statine, suggerendo invece l'uso di statine a bassa o moderata intensità per la maggior parte degli individui a rischio. Questo approccio non solo crea confusione tra i clinici, in termini di monitoraggio dei pazienti in trattamento, ma lascia inevitabilmente un gruppo di pazienti con controllo subottimale di LDL-C, nonostante sia ad alto rischio di ASCVD e trattato con la statina raccomandata. Alla luce di numerosi nuovi studi, che dimostrano l'efficacia di terapie ipolipemizzanti come inibitori di PCSK9 ed ezetimibe nel raggiungimento di esiti CV, tutti gli approcci terapeutici sopra menzionati, specialmente quelli che non tengono conto della necessità di titolazione del farmaco, sono ormai obsoleti e hanno urgente bisogno di revisione. Nel frattempo, le più recenti raccomandazioni ACC sulla terapia ipolipemizzante non statinica chiariscono l'intensificazione della terapia in base a gruppi a rischio e LDL-C (8).

## Trattamento in gruppi speciali e profilo di sicurezza

Le LG differiscono nelle raccomandazioni per l'avvio e il proseguimento della terapia con statine per pazienti di età  $> 75$  anni o con aspettativa di vita  $< 5$  anni. In queste popolazioni la LG ESC/EAS è più aggressiva, raccomandando l'inizio della terapia con statine a basse dosi per la prevenzione primaria se il rischio di ASCVD è particolarmente elevato, mentre la LG ACC/AHA raccomanda l'uso di statine nei pazienti anziani in prevenzione primaria solo se il paziente le sta già assumendo e tollerando e una statina di intensità moderata per la prevenzione secondaria. La maggior parte delle LG non commenta specificamente l'uso nei pazienti con nefropatia terminale.

## Conclusioni

Nelle varie LG ci sono più somiglianze che differenze (per fortuna potremmo aggiungere, visto che si basano sugli stessi lavori), ma differiscono in alcuni dettagli fondamentali per la selezione delle strategie di trattamento. Alla luce degli studi più recenti sarà fondamentale eseguire una revisione di tutte le principali LG, con l'auspicio di ottenere un'armonizzazione tra le raccomandazioni di società diverse, per eliminare la confusione tra i medici e consentire un trattamento più efficace centrato sul paziente.

Infine, segnaliamo che fra le LG confrontate non era presente quella di AACE/ACE del 2017 (9), particolarmente innovativa, di cui AME ed AACE *Chapter Italia* stanno curando la traduzione, che sarà disponibile a breve.

## Bibliografia

1. Tibrewala A, Jivan A, Oetgen WJ, Stone NJ. A comparative analysis of current lipid treatment guidelines: nothing stands still. *J Am Coll Cardiol* 2018, 71: 794-9.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, 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. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63: 2889-934.
3. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016, 32: 1263-82.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016, 37: 2999-3058.
5. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016, 316: 1997-2007.
6. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016, 316: 2008-24.
7. Downs JR, O'Malley PG. Management of dyslipidemia for cardiovascular disease risk reduction: synopsis of the 2014 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2015, 163: 291-7.
8. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017, 70: 1785-822.
9. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017, Suppl 2, 23: 1-87.