

## DISLIPIDEMIE: LINEE GUIDA ESC/EAS 2019

Il 31 agosto scorso sono state rilasciate durante il congresso di Parigi dell'*European Society of Cardiology* (ESC) e pubblicate *online* sui siti di ESC e dell'*European Heart Journal* le nuove linee guida (LG) ESC/ *European Atherosclerosis Society* (EAS) per la gestione delle dislipidemie per ridurre il rischio cardio-vascolare (CV) (1,2), con significative differenze nelle raccomandazioni rispetto alle precedenti (3).

Si riportano di seguito alcuni fra gli aspetti più rilevanti e le principali novità del documento per le parti che riguardano:

- valutazione del rischio CV;
- strategie di intervento e obiettivi terapeutici;
- raccomandazioni per la terapia farmacologica.

Si segnala la presenza nelle LG, di cui si consiglia comunque di prendere visione diretta, anche di ampi approfondimenti su stile di vita, integratori alimentari e alimenti funzionali, farmaci per la terapia delle dislipidemie, gestione delle dislipidemie in differenti ambiti clinici, monitoraggio in corso di terapia, valutazione di costo-efficacia, strategie per migliorare l'aderenza dei pazienti.

### VALUTAZIONE DEL RISCHIO CV TOTALE

Viene confermata la scelta di raccomandare l'uso del **sistema SCORE** (*Systematic Coronary Risk Estimation*) per la **stima del rischio di malattia CV (CVD) fatale** delle persone apparentemente sane, in quanto basato su dati di coorti europee grandi e rappresentative e abbastanza semplice da ricalibrare per i singoli paesi. Per stimare il **rischio totale** (patologia fatale + non fatale) bisogna moltiplicare lo *score* x 3 negli uomini e x 4 nelle donne (qualcosa meno nelle persone più anziane).

L'**età di applicazione** viene estesa dai 65 ai 70 anni, con riduzione della sovra-stima del rischio per le età più avanzate. Nelle carte è stata eliminata la colonna di colesterolo totale corrispondente a 8 mmol/L (circa 310 mg/dL), livello che da solo definisce una condizione almeno di rischio alto; la colesterolemia viene indicata in mmol/L (1 mmol/L = 38.7 mg/dL).

Vengono messe a disposizione anche carte che tengono conto di **HDL-C**, parametro utilizzabile nella versione elettronica come variabile continua. Rispetto al documento precedente, viene segnalato che a livelli estremamente alti di HDL-C (> 90 mg/dL) si è osservato un apparente aumento del rischio di patologia CV aterosclerotica (ASCVD) e che quindi tali livelli non possono essere usati come predittori di rischio.

### Fattori in grado di modificare la stima del rischio

- Deprivazione sociale
- Obesità e obesità centrale (misurate da BMI e circonferenza addominale)
- Inattività fisica
- Stress psico-sociale
- Storia familiare di CVD precoce (uomini < 55 anni e donne < 60 anni)
- Malattie infiammatorie croniche immuno-mediate
- Patologie psichiatriche maggiori
- Terapia per infezione da HIV
- Fibrillazione atriale
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Malattia renale cronica
- Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno
- Steatosi epatica non alcolica (aggiunta rispetto al documento precedente)



Pazienti apparentemente a rischio moderato possono essere **riclassificati a un livello:**

- **più alto** sulla base di:
  - livelli aumentati di ApoB, lipoproteina (a) [Lp(a)], trigliceridi (TG), PCR, o presenza di albuminuria;
  - presenza di placche aterosclerotiche carotidee o femorali, punteggio di calcio coronarico (*Coronary Artery Calcium, CAC*), indice caviglia-braccio (*Ankle-Brachial Index, ABI*);
- **più basso** sulla base di:
  - livelli elevati di HDL (fino a 90 mg/dL);
  - storia familiare di longevità.

Lo **screening per fattori di rischio** comprendente il profilo lipidico viene consigliato, come già in precedenza, negli uomini dopo i 40 anni e nelle donne dopo i 50 anni o in post-menopausa.

### Condizioni che configurano da sole la presenza di rischio alto o molto alto

- CVD documentata
- diabete mellito (DM) di lunga data nei pazienti più anziani
- Ipercolesterolemia familiare (FH)
- Malattia renale cronica
- Placche carotidee o femorali
- Punteggio CAC > 100 (aggiunto rispetto al 2016)
- Livelli di Lp(a) estremamente elevati (aggiunto rispetto al 2016)

### Categorie di rischio CV

Vengono mantenute le categorie di rischio basso - moderato - alto - molto alto, con una parziale revisione dei criteri di inserimento nelle diverse categorie, in particolare per DM e FH e aggiungendo reperti TC.

Rischio	Situazioni
Molto alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASCVD:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ documentata clinicamente: precedenti sindromi coronariche acute (IMA o angina instabile), angina stabile, rivascolarizzazione coronarica (angio-plastica, <i>by-pass</i>, altre procedure), <i>ictus</i> e TIA, arteriopatia periferica;</li> <li>○ documentata in modo inequivoco all'<i>imaging</i>: include i reperti noti per essere predittivi di eventi clinici, come placca significativa alla coronarografia o alla TC (malattia coronarica multi-vasale con due arterie epicardiche maggiori con stenosi &gt; 50%) o all'eco-doppler carotideo.</li> </ul> </li> <li>• DM con danno d'organo o almeno tre fattori di rischio maggiori, o esordio precoce di DM tipo 1 di lunga durata (&gt; 20 anni).</li> <li>• Severa nefropatia cronica (eGFR &lt; 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• Rischio di CVD fatale a 10 anni ≥ 10% calcolato con SCORE.</li> <li>• FH con ASCVD o un altro fattore di rischio maggiore.</li> </ul>
Alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Singoli fattori di rischio marcatamente elevati, in particolare colesterolo totale &gt; 310 mg/dL, LDL &gt; 190 mg/dL, PA ≥ 180/110 mm Hg.</li> <li>• FH senza altri fattori di rischio maggiori.</li> <li>• DM senza danno d'organo, con durata di DM ≥ 10 anni o altro fattore di rischio associato.</li> <li>• Nefropatia cronica moderata (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• Rischio di CVD fatale a 10 anni ≥ 5% e &lt; 10% calcolato con SCORE.</li> </ul>
Moderato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetici giovani (DM tipo 1 &lt; 35 anni; DM tipo 2 &lt; 50 anni) con DM di durata &lt; 10 anni, senza altri fattori di rischio.</li> <li>• Rischio di CVD fatale a 10 anni ≥ 1% e &lt; 5% calcolato con SCORE.</li> </ul>
Basso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio di CVD fatale a 10 anni &lt; 1% calcolato con SCORE.</li> </ul>

## Tecniche di *imaging* CV nella valutazione del rischio CV totale

A questo argomento nelle nuove LG vengono riservati un intero paragrafo e due raccomandazioni, non presenti nel documento precedente.

- **Pazienti asintomatici a rischio basso o moderato**, potenzialmente candidabili a terapia con statine: **punteggio CAC ed eco-doppler arterioso dovrebbero essere considerati come potenziali modificatori del profilo di rischio ASCVD** con impatto sulla scelta terapeutica (due raccomandazioni, entrambe di classe IIa e livello B).
- **Pazienti a basso rischio** per i quali non è considerata la terapia con statine: **non è giustificato l'uso di tecniche di *imaging*** per determinare presenza ed estensione di danno vascolare aterosclerotico.

Individui asintomatici apparentemente a rischio moderato possono essere riclassificati in una categoria di rischio maggiore con l'identificazione di **calcificazioni coronariche con TC** o di **ateromasia carotidea o femorale con eco-doppler** (meno rilevante la misura dello spessore intima-media a livello carotideo). Rispetto ai modelli tradizionali, anche una **stenosi coronarica > 50%** e la **composizione della placca rilevate con TC** permettono una valutazione prognostica migliore.

Sul versante opposto, nel *Multi Ethnic Study on Atherosclerosis (MESA)* è stato dimostrato un basso tasso di eventi CV a 10 anni in presenza di punteggio CAC 0, in individui che sarebbero stati candidabili a terapia con statine.

## Raccomandazioni per la stima del rischio CV

- È raccomandata la stima del rischio totale con sistema SCORE in: adulti asintomatici > 40 anni anche senza evidenza di malattia CV, diabete mellito, nefropatia, ipercolesterolemia familiare, LDL-C > 190 mg/dL (classe I, livello C).
- Identificano un rischio individuale alto e molto alto: malattia CV documentata, DM di lunga durata, o associato a altri fattori di rischio o con danno d'organo, nefropatia cronica moderata-severa, livelli molto alti di fattori di rischio individuali, FH, rischio SCORE alto. È raccomandato che in questi pazienti siano considerate prioritarie l'informazione e la gestione di tutti i fattori di rischio (classe I, livello C).
- Nei pazienti con DM o FH non è raccomandato l'utilizzo dei punteggi sviluppati per la definizione del rischio CV nella popolazione generale (classe III, livello C).

## Raccomandazioni per le analisi lipidiche per la stima del rischio CV

Rispetto al documento del 2016, è stata inserita la raccomandazione di determinare Lp(a) almeno una volta nella vita in tutti gli adulti e le raccomandazioni su ApoB sono di classe più alta e più ampie.

Parametri e raccomandazioni	Classe	Livello
<b>Colesterolo totale:</b> deve essere usato per la stima del rischio CV totale con il sistema SCORE.	I	C
<b>HDL-C:</b> raccomandato per rifinire la stima del rischio con il sistema SCORE <i>online</i> .	I	C
<b>LDL-C:</b> raccomandato come analisi primaria per <i>screening</i> , diagnosi, gestione.	I	C
<b>TG:</b> raccomandati come parte delle analisi di <i>routine</i> .	I	C
<b>Non-HDL-C:</b> raccomandato per definire il rischio, in particolare in persone con TG elevati, DM, obesità o LDL-C molto basso.	I	C
<b>ApoB:</b> raccomandata per definire il rischio, in particolare per persone con TG elevati, DM, obesità, s. metabolica, LDL-C molto basso. Può essere usata come alternativa a LDL-C, se disponibile, come determinazione primaria per <i>screening</i> , diagnosi, gestione, e può essere preferita a non-HDL-C in persone con DM, obesità, TG alti, LDL-C molto basso.	I	C
<b>Lp(a):</b> dovrebbe essere considerata almeno una volta nella vita di ogni adulto, per identificare quelli con livelli molto alti su base ereditaria (> 180 mg/dL), che nel corso della vita possono avere un rischio equivalente a quello associato a FH eterozigote; dovrebbe essere considerata in pazienti selezionati con storia familiare di malattia cerebro-vascolare prematura, per riclassificare persone <i>borderline</i> fra rischio moderato e alto.	IIa	C

## STRATEGIE DI INTERVENTO

Per le strategie di intervento, rispetto al 2016 viene fatta distinzione fra prevenzione primaria e secondaria, vengono raccomandati consigli sullo stile di vita anche per i pazienti a basso rischio con bassi livelli di LDL-C e vengono parzialmente modificati i livelli di LDL-C “soglia” per gli interventi, sia sullo stile di vita che con i farmaci.

### 1. Consigli sullo stile di vita in caso di:

- **prevenzione primaria se:**
  - rischio basso e LDL-C < 116 mg/dL (classe I, livello C);
  - rischio moderato e LDL-C < 100 mg/dL (classe IIa, livello A);
  - rischio alto e LDL-C < 70 mg/dL (classe IIa, livello A);
  - rischio molto alto e LDL-C < 55 mg/dL (classe IIa, livello B).

### 2. Intervento sullo stile di vita, considerando aggiunta di farmaci se controllo insufficiente, in caso di:

- **prevenzione primaria se:**
  - rischio basso e LDL-C 116-190 mg/dL (classe IIa, livello A);
  - rischio moderato e LDL-C 100-190 mg/dL (classe IIa, livello A);
  - rischio alto e LDL-C 70-100 mg/dL (classe IIa, livello A);
  - rischio molto alto e LDL-C 55-70 mg/dL (classe IIa, livello A);
- **prevenzione secondaria e LDL-C < 55 mg/dL (classe IIa, livello A).**

### 3. Intervento sullo stile di vita e concomitante intervento farmacologico in caso di:

- **prevenzione primaria se:**
  - rischio basso e LDL-C ≥ 190 mg/dL (classe IIa, livello A);
  - rischio moderato e LDL-C ≥ 190 mg/dL (classe IIa, livello A);
  - rischio alto e LDL-C ≥ 100 mg/dL (classe I, livello A);
  - rischio molto alto e LDL-C ≥ 70 mg/dL (classe I, livello A);
- **prevenzione secondaria e LDL-C ≥ 70 mg/dL (classe I livello A).**

## OBIETTIVI TERAPEUTICI

### Obiettivo primario: LDL-C

Rispetto alle LG del 2016 vengono abbassati gli obiettivi.

- **Rischio molto alto:**
  - **in prevenzione primaria e secondaria: riduzione ≥ 50% rispetto al basale e LDL-C < 55 mg/dL** (raccomandazioni di classe I e livello A per la prevenzione secondaria, classe I e livello C per la prevenzione primaria per persone senza FH, classe IIa e livello C per persone con FH);
  - **in prevenzione secondaria** (per pazienti già affetti da ASCVD, che presentino il secondo evento entro 2 anni e in corso di terapia con statine alla massima dose tollerata): può essere **considerato un obiettivo di LDL-C < 40 mg/dL** (raccomandazione di classe IIb e livello B).
- **Rischio alto: riduzione ≥ 50% rispetto al basale e LDL-C < 70 mg/dL** (raccomandazione classe I, livello A).
- **Rischio moderato: LDL-C < 100 mg/dL** (raccomandazione classe IIa, livello A).
- **Rischio basso: LDL-C < 116 mg/dL** (raccomandazione classe IIb, livello A).

### Obiettivi secondari

- **Non HDL-C:**
  - rischio molto alto: < 85 mg/dL;
  - rischio alto: < 100 mg/dL;
  - rischio moderato: < 130 mg/dL.

- **ApoB:**
  - rischio molto alto: < 65 mg/dL;
  - rischio alto: < 80 mg/dL;
  - rischio moderato: < 100 mg/dL.
- **Trigliceridi:** non indicati obiettivi, ma livelli < 150 mg/dL indicano un rischio più basso, valori più alti indicano la necessità di ricercare altri fattori di rischio.
- **HDL-C:** non sono stati determinati obiettivi specifici negli studi clinici, ma viene sottolineato che un aumento di HDL-C è predittivo di regressione dell'aterosclerosi e che un basso livello di HDL-C è associato con un eccesso di eventi e mortalità in pazienti con coronaropatia, anche con bassi livelli di LDL-C.

## RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA FARMACOLOGICA

### Raccomandazioni per la riduzione farmacologica di LDL-C

- Prescrivere una statina ad alta intensità fino alla massima dose tollerata, per raggiungere l'obiettivo definito per lo specifico livello di rischio (raccomandazione classe I, livello A).
- Se l'obiettivo non è raggiunto alla massima dose di statina tollerata, è raccomandata la combinazione con ezetimibe (raccomandazione classe I, livello B).
- In prevenzione primaria per pazienti ad alto rischio ma senza FH, se non raggiunto l'obiettivo di LDL-C alla massima dose tollerata di statina ed ezetimibe, può essere considerata la combinazione con inibitore di PCSK9 (raccomandazione classe IIb, livello C).
- In prevenzione secondaria per pazienti a rischio molto alto che non raggiungano il loro obiettivo alla massima dose tollerata di statina ed ezetimibe, è raccomandata la combinazione con inibitore di PCSK9 (raccomandazione classe I, livello A).
- Per pazienti con FH a rischio molto alto (cioè con ASCVD o con un altro fattore di rischio maggiore) che non raggiungano il loro obiettivo con la massima dose tollerata di statina ed ezetimibe, è raccomandata la combinazione con inibitore di PCSK9 (raccomandazione classe I livello C).
- Se una terapia con statina non è tollerata a qualunque dosaggio (anche dopo *rechallenge*), da considerare l'ezetimibe (raccomandazione classe IIa, livello C).
- Se una terapia con statina non è tollerata a qualunque dosaggio (anche dopo *rechallenge*), può essere considerato anche un inibitore di PCSK9 aggiunto a ezetimibe (raccomandazione classe IIb, livello C).
- Se l'obiettivo non è raggiunto, può essere considerata la combinazione di statina con un sequestrante degli acidi biliari (raccomandazione IIb, livello C).

Rispetto alle precedenti, queste raccomandazioni accolgono le nuove evidenze sull'efficacia degli inibitori di PCSK9 nel ridurre LDL-C a livelli più bassi di quanto si poteva ottenere con le statine ad alta intensità, con una riduzione anche del rischio CV; inoltre, diventa di classe più alta la raccomandazione sull'uso di ezetimibe in combinazione quando la sola statina è insufficiente.

### Raccomandazioni per la terapia farmacologica dell'ipertrigliceridemia per ridurre il rischio CV

- La terapia con statine è raccomandata come prima scelta per ridurre il rischio di CVD in individui ad alto rischio con ipertrigliceridemia (> 200 mg/dL) (raccomandazione di classe I, livello B).
- Nei pazienti a rischio alto o molto alto con TG fra 135 e 499 mg/dL nonostante terapia con statina, dovrebbero essere considerati n-3 PUFA (icosapent etile 2 x 2 g/die) in combinazione con una statina (raccomandazione di classe IIa, livello B).
- Nei pazienti in prevenzione primaria, che hanno raggiunto l'obiettivo di LDL-C, con TG > 200 mg/dL, possono essere considerati fenofibrato o bezafibrato in combinazione con statine (raccomandazione di classe IIb, livello B).
- Nei pazienti ad alto rischio, che hanno raggiunto l'obiettivo di LDL-C, con TG > 200 mg/dL, possono essere considerati fenofibrato o bezafibrato in combinazione con statine (raccomandazione di classe IIb, livello C).

In questo ambito rispetto al 2016 è diventata più forte la raccomandazione di usare la statina come terapia di prima scelta per ridurre il rischio CV ed è stata inserita una raccomandazione sull'uso di n-3 PUFA, che accoglie le evidenze di uno studio recente sulla prevenzione CV con icosapent etile in pazienti già in terapia con statine.

## SITUAZIONI CLINICHE PARTICOLARI

Si rimanda al documento per gli approfondimenti sulle situazioni particolari, sottolineando qui solo alcune raccomandazioni non presenti nelle LG del 2016.

### Anziani

- Negli anziani  $\leq 75$  anni è raccomandata la terapia con statine in prevenzione primaria, in accordo con il livello di rischio (raccomandazione di classe I, livello A).
- Negli anziani  $> 75$  anni può essere considerato l'inizio di una statina in prevenzione primaria, se a rischio alto o molto alto (raccomandazione di classe IIb, livello B).

### Sindrome coronarica acuta

Per i pazienti che presentano una s. coronarica acuta (ACS) e livelli di LDL-C non a *target*, nonostante assumano già la dose massima tollerata di statina ed ezetimibe, dovrebbe essere considerata precocemente dopo l'evento (se possibile durante l'ospedalizzazione per ACS) l'associazione con un inibitore di PCSK9 (raccomandazione di classe IIa, livello C).

## BIBLIOGRAFIA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J [2019, DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455).
2. ESC Guidelines in ESC [website](https://www.escard.org).
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J [2016, 37: 2999-3058](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455).