

LINEE GUIDA

CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E OBIETTIVI TERAPEUTICI ALLA LUCE DELLE RECENTI LINEE GUIDA ESC/EAS

Cardiovascular risk classification and therapeutic objectives in light of recent ESC/EAS guidelines

ALBERTO ZAMBON^{1,2}, MANUELA CASULA^{2,3}¹Department of Medicine-DIMED, University of Padua, Padua, Italy;²RCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (MI), Italy;³Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Epidemiology and Preventive Pharmacology Service (SEFAP), University of Milan, Milan, Italy**SUMMARY**

The aim of the 2019 ESC/EAS Guidelines is to facilitate decision making of health professionals in their daily practice. The new set of Guidelines, in line with the previous ESC/EAS Guidelines, supports the multifactorial evaluation of the global CV risk suggesting the use of the SCORE algorithm, but based on recently published the evidence from randomized clinical trial as well as Mendelian randomization studies introduces new concepts. There is no longer an 'LDL-C hypothesis', but established "facts" that increased LDL-C values are causally related to ASCVD, and that lowering LDL particles and other ApoB-containing lipoproteins as much as possible reduces CV events. Apo B may be a better measure of an individual's exposure to atherosclerotic lipoproteins, and its use is supported, as an alternative to LDL-C, in specific groups of patients such as those with high TG or diabetes. Calcium score by CT and carotid/femoral plaque evaluation by ultrasonography is also supported for a better CV risk stratification of our patients. The 2019 ESC/EAS Guidelines have proposed new LDL-C goals, as well as a revised CV risk stratification, specifically for high- and very-high-risk patients. In these patients, intensification of treatment goals has been recommended achieving the largest LDL-C reduction possible. These Guidelines set both a minimum percentage LDL-C reduction (50%) and an absolute LDL-C treatment goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) for very-high-risk patients, and <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) for high-risk patients. There is no evidence of adverse effects of very low LDL-C concentrations [e.g. LDL-C<40 mg/dL].

Key words: Cholesterol; Lipid guidelines; Global cardiovascular risk; Treatment goals.

Indirizzo per la corrispondenza

Alberto Zambon
Department of Medicine-DIMED,
University of Padua, Padua, Italy
E-mail alberto.zambon@unipd.it

Nel mese di agosto dello scorso anno sono state pubblicate le nuove linee guida per la gestione delle dislipidemie (1), prodotte congiuntamente dall'*European Society of Cardiology* (ESC) e dall'*European Atherosclerosis Society* (EAS), a tre anni di distanza dalla precedente versione (2).

Il nuovo documento da un lato presenta elementi di continuità rispetto all'approccio precedentemente raccomandato, come la valutazione multifattoriale del rischio cardiovascolare, che integra nell'algoritmo SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) (3) altri fattori di rischio oltre quelli lipidici; dall'altro introduce alcuni punti innovativi, maturati sulla base delle più recenti evidenze. Negli ultimi anni, ad esempio, importanti studi clinici hanno dimostrato l'efficacia delle terapie con anticorpi monoclonali contro PCSK9 nel ridurre i livelli di colesterolo LDL (LDL-C) a valori inferiori rispetto a quelli raggiungibili con un trattamento intensivo con statine, con conseguente ulteriore riduzione significa-

tiva degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD) e sindrome coronarica acuta (ACS). Una serie di analisi in sottogruppi degli studi FOURIER (4) e ODYSSEY OUTCOMES (5) ha fornito spunti chiave per aiutare i clinici a indirizzare il trattamento in quei pazienti a più alto rischio cardiovascolare assoluto, che verosimilmente trarranno maggiori benefici dall'aggiunta di un inibitore PCSK9. In particolare, i principali candidati all'uso degli inibitori del PCSK9 nella pratica clinica sono gli individui ad alto rischio con eventi coronarici ricorrenti, malattie cardiovascolari aterosclerotiche clinicamente rilevanti, arteriopatia periferica (PAD) e punteggio più alto di rischio cardiovascolare globale. Inoltre, sono emersi ulteriori dati dallo studio IMPROVE-IT (6) con ezetimibe, che hanno dimostrato un beneficio cardiovascolare maggiore nei soggetti ad alto rischio con diabete post-ACS rispetto a soggetti non diabetici, riflettendo il rischio assoluto più elevato di questo gruppo. Accanto alle evidenze dai trial clinici, si è incrementata la conoscenza dell'impatto delle varianti genetiche che influenzano i livelli di LDL-C ed il rischio di cardiopatia ischemica, guidata in gran parte dai risultati degli studi di randomizzazione mendeliana (7), suggerendo ancora l'opportunità di ottenere maggiori benefici con un trattamento precoce dei soggetti a più alto rischio di complicanze cliniche di ASCVD.

L'importanza della prevenzione CV rimane indiscussa e deve essere promossa a diversi livelli:

- 1) nella popolazione generale, promuovendo comportamenti e stili di vita sani;
- 2) a livello individuale, in soggetti a moderato e ad alto rischio di malattia cardiovascolare o in pazienti con CVD conclamata, adottando uno stile di vita sano (ad esempio combattendo la scarsa qua-

Bullet Points

- Le Nuove Linee Guida per la Gestione delle Dislipidemie, prodotte congiuntamente dall'European Society of Cardiology (ESC) e dall'European Atherosclerosis Society (EAS) sono state pubblicate nell'agosto 2019, a tre anni di distanza dalla pubblicazione delle linee guida EAS/ESC 2016.
- Le nuove linee guida confermano l'approccio al paziente, a partire dalla caratterizzazione del rischio cardiovascolare globale e dalla stratificazione in classi di rischio, a ciascuna delle quali viene assegnato un obiettivo terapeutico in termini di livelli di colesterolo LDL: questi obiettivi rispettano l'approccio secondo cui più basso è il livello di LDL-C, migliore è la prevenzione CV in questi pazienti ad alto rischio.
- D'altra parte, le linee guida incorporano le più recenti evidenze dagli studi clinici, che hanno dimostrato l'efficacia di alcuni farmaci innovativi nel ridurre i livelli di colesterolo LDL a valori inferiori di quelli raggiunti con un trattamento intensivo con statine.

lità della dieta, l'inattività fisica e il fumo) e minimizzando l'impatto dei fattori di rischio cardiovascolare quali i livelli lipidici o la pressione arteriosa.

Valutazione del rischio cardiovascolare globale

Le linee guida europee ribadiscono la valutazione del rischio CV globale, attraverso modalità che tengano conto dell'effetto combinato di una serie di fattori di rischio. La prevenzione della ASCVD in una determinata persona dovrebbe essere correlata al suo rischio CV totale: maggiore è il rischio, più intenso dovrebbe essere l'intervento. Sono disponibili numerosi sistemi di valutazione, basati su dati di coorte specifici per singoli Paesi. Nel contesto europeo, le linee guida suggeriscono l'adozione del sistema SCORE (3, 8), che si basa su set di dati di coorti europee estese e rappresentative, e che può essere ricalibrato per l'uso in diverse popolazioni regolando le variazioni secolari nella mortalità per CVD e nella prevalenza dei fattori di rischio. Il sistema SCORE stima il rischio cumulativo a 10 anni di un primo evento aterosclerotico fatale sulla base di età, sesso, fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolo totale. Le stime del rischio sono state prodotte come tabelle grafiche per le regioni ad alto e basso rischio in Europa.

Il documento europeo elenca anche una serie di fattori che possono modulare il rischio stimato dallo SCORE (9). Tra questi, i livelli di HDL-C, particolarmente quando ridotti, che hanno un impatto additivo illustrato da grafici appositamente stratificati in funzione di tali livelli (10). Inoltre, la privazione sociale e lo stress psicosociale pongono le basi per un aumento del rischio (11). Per i soggetti a rischio moderato, altri fattori, inclusi fattori metabolici come au-

mento di ApoB, lipoproteina (a) [Lp (a)], trigliceridi (TG) e proteina C-reattiva, la presenza di albuminuria, la presenza di placche aterosclerotiche nelle arterie carotidee o femorali, o il *calcium score* dell'arteria coronaria (CAC) (12), possono migliorare e raffinare la classificazione del rischio cardiovascolare individuale. Nelle persone asintomatiche ma con segni di danno vascolare aterosclerotico subclinico, il rischio CV totale sarà più elevato di quanto indicato dallo SCORE. Le persone con ASCVD documentato, diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2 (T1DM e T2DM, rispettivamente), livelli molto elevati di fattori di rischio individuali o malattia renale cronica (CKD) vanno considerate *per se* a rischio CV molto elevato o elevato. Non sono necessari modelli di stima del rischio per tali soggetti: hanno tutti bisogno di un'efficace gestione attiva di tutti i fattori di rischio eventualmente presenti.

La valutazione del rischio tramite sistema SCORE può aiutare nella individuazione e nella gestione dei rischi, ma deve essere interpretata alla luce delle conoscenze e dell'esperienza del medico e della probabilità a priori del paziente di sviluppare CVD. Ad esempio, è importante osservare che le stime del rischio sono più basse nelle donne che negli uomini. Tuttavia, il rischio nelle donne è solo differito: il rischio di una donna di 60 anni è simile a quello di un uomo di 50 anni, e in definitiva più donne muoiono per CVD rispetto agli uomini.

Le linee guida affrontano anche la questione della stima del rischio nel paziente anziano. In alcune categorie di età, la maggior parte dei soggetti (in particolare degli uomini) mostrerebbero un rischio stimato elevato solo in virtù dell'età, anche quando gli altri livelli dei fattori di rischio sono relativamente bassi. Questo potrebbe portare a un uso eccessivo di farmaci negli an-

ziani e deve essere attentamente valutato dal medico. Studi recenti hanno dimostrato che gli algoritmi di rischio tendono a sovrastimare il rischio in soggetti oltre i 55 anni. Le carte SCORE pubblicate nel documento sono frutto di una rielaborazione che ha consentito di estendere la valutazione del rischio fino ai 75 anni di età. Si ribadisce, però, che se da un lato sono indubbi i benefici derivati dall'interruzione del fumo e dal controllo dell'ipertensione e della iperlipidemia, la decisione di iniziare una terapia farmacologica nell'anziano deve dipendere da un attento giudizio da parte del medico.

Un altro punto critico riguarda i giovani con alti livelli di singoli fattori di rischio, in quanto un basso rischio assoluto può nascondere un altissimo rischio relativo che richiede drastiche modifiche dello stile di vita. Per motivare i giovani a non ritardare questi cambiamenti, può essere utile illustrare la stima del loro rischio relativo, mostrando che i cambiamenti nello stile di vita possono ridurre sostanzialmente il rischio relativo. Perciò, un uomo di 40 anni, non fumatore, con livelli di colesterolo nella norma ma con livelli pressori sistolici di almeno 180 mmHg avrebbe un rischio assoluto di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni inferiore all'1%. Tuttavia, rispetto a un soggetto normoteso (rischio relativo), avrebbe un rischio 3 volte maggiore, solo in virtù del fattore ipertensione. Se si aggiungesse la condizione di fumatore, il suo rischio corrisponderebbe a 6 volte quello di un soggetto con livelli normali dei fattori di rischio.

Un altro approccio alla comunicazione del rischio ed alla sensibilizzazione alla sua gestione nei giovani è usare il concetto di *CV risk age* (13), cioè l'età di un soggetto con lo stesso punteggio di rischio ma con livelli ideali di fattori di rischio. Così, un soggetto quarantenne, iperteso, fumatore

e con livelli di colesterolo tra 200 e 250 mg/dL ha lo stesso rischio di incorrere in un evento cardiovascolare fatale nei successivi 10 anni di un soggetto senza fattori di rischio ma di 60 anni di età. Questo è un modo intuitivo e facilmente comprensibile di illustrare la probabile riduzione della speranza di vita in un giovane con un basso rischio assoluto ma elevato rischio relativo di CVD se non vengono adottate tempestivamente misure preventive.

Le nuove linee guida raccomandano un approccio permanente al rischio CV, implicando che le persone di tutte le età dovrebbero essere incoraggiate ad adottare o sostenere uno stile di vita sano e l'approccio di gestione dei lipidi deve essere personalizzato, stratificando i pazienti in categorie di rischio, ognuna con un obiettivo terapeutico specifico.

Stratificazione dei pazienti in base al rischio cardiovascolare

L'inquadramento del paziente deve partire dalla stima del rischio cardiovascolare (*Tabella 1*). Questa non rappresenta solo un'indicazione al medico per la scelta dell'approccio terapeutico più corretto, ma costituisce un utile strumento nel processo di comunicazione del rischio al paziente, essenziale per sensibilizzare e consapevolizzare in merito all'importanza degli interventi preventivi.

Tuttavia, un punto importante, più volte ribadito all'interno del documento, è che la stima del rischio CV totale fa parte di un continuum. I *cut off* utilizzati per definire il rischio elevato sono, in parte, sia arbitrari che basati sui livelli di rischio a cui è evidente il beneficio negli studi clinici. Come tale, la distinzione in classi di rischio, così come l'indicazione di specifici obiettivi terapeutici, sono da intendersi a supporto della pratica clinica, allo scopo di facilitare

Tabella 1 - Criteri per la classificazione dei pazienti a rischio alto o molto alto secondo le nuove linee guida europee 2019 per la gestione delle dislipidemie.

Rischio molto alto	<ul style="list-style-type: none"> - ASCVD documentata, clinicamente o tramite imaging: sindrome coronarica acuta, angina stabile, rivascularizzazione coronarica, ictus o attacco ischemico transitorio, patologia arteriosa periferica. Una ASCVD documentata tramite imaging include riscontri noti per essere associati allo sviluppo futuro di eventi clinici, come una placca rilevante all'angiografia coronarica, o alla TAC (malattia coronarica multivasale, con due arterie epicardiche principali con stenosi >50%) o all'ultrasonografia carotidea. - Diabete mellito (DM) con danno d'organo (microalbuminuria, retinopatia, neuropatia) o almeno 3 fattori di rischio CV, o DM di tipo 1 comparso precocemente e presente da più di 20 anni. - Nefropatia cronica severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) - SCORE ≥10% per il rischio a 10 anni di CVD fatale. - Ipercolesterolemia familiare con ASCVD o un altro fattore di rischio CV.
Rischio alto	<ul style="list-style-type: none"> - Singoli fattori di rischio particolarmente elevati, come colesterolo totale >310 mg/dL (>8 mmol/L), LDL-C >190 mg/dL (>4,9 mmol/L) o pressione arteriosa ≥180/110 mmHg. - Ipercolesterolemia familiare senza altri fattori di rischio CV. - Diabete mellito senza danno d'organo, ma presente da almeno 10 anni o in concomitanza ad un altro fattore di rischio CV. - Nefropatia cronica moderata (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²). - SCORE ≥5% e <10% per il rischio a 10 anni di CVD fatale.
Rischio moderato	<ul style="list-style-type: none"> - Diabete in soggetti giovani (T2DM <35 anni, T2DM <50 anni), presente da meno di 10 anni e in assenza di altri fattori di rischio - SCORE ≥1% e <5% per il rischio a 10 anni di CVD fatale.
Rischio basso	<ul style="list-style-type: none"> - SCORE <1% per il rischio a 10 anni di CVD fatale.

la gestione dei pazienti. Questo non esenta il medico da una valutazione accurata e personalizzata.

Target e obiettivi terapeutici

Una dichiarazione di consenso EAS recentemente pubblicata (14), basata su evidenze da studi genetici, studi epidemiologici, studi di randomizzazione Mendeliana e studi clinici randomizzati, ha mostrato chiaramente il ruolo causale del LDL-C nell'aterogenesi. Ciò implica che indirizzare gli sforzi alla gestione dei livelli di LDL-C, e farlo il più presto possibile, avrà maggiori benefici in termini di prevenzione CV. Particolare considerazione è data ai risultati delle meta-analisi che confermano la riduzione dose-dipendente di ASCVD con agenti ipolipemizzanti; maggiore è la riduzione assoluta di LDL-C, maggiore è la riduzione del rischio CV. I benefici relativi alla riduzione di LDL-C non

sono specifici per la terapia con statine (6). Non è stato definito un livello di LDL-C al di sotto del quale il beneficio cessa o si verifica un danno.

L'approccio alla gestione dei lipidi mira principalmente a ridurre il rischio aterosclerotico abbassando sostanzialmente i livelli di LDL-C. Gli obiettivi definiti per inferenza per il colesterolo non-HDL (15) e per ApoB (16) sono considerati secondari in quanto questi marker non sono stati ampiamente studiati negli studi randomizzati. Inoltre, ad oggi, negli studi clinici non sono stati determinati obiettivi specifici per i livelli di colesterolo HDL o di trigliceridi (Tabella 2).

I medici chiedono spesso soglie per stabilire le modalità di intervento. Come già detto, questo può essere problematico, poiché il rischio cardiovascolare è un continuum e non esiste una soglia alla quale, ad esempio, viene automaticamente indicato un farmaco. Questo è vero per tutti i fattori di

rischio continui come colesterolo plasmatico, glicemia o pressione arteriosa. È perciò imperativo che i clinici siano consapevoli del fatto che i valori suggeriti sono meramente indicativi: i punti cardine di una corretta gestione lipidica nell'ottica della prevenzione cardiovascolare sono la valutazione individuale del rischio globale del soggetto, che tenga conto delle condizioni cliniche pregresse e attuali e dei fattori di rischio tradizionali e non, e un intervento che riduca quanto più possibile i livelli di LDL-C, sia questo ottenuto con modifiche dello stile di vita, una terapia farmacologica standard o le più recenti e potenti opzioni terapeutiche. D'altra parte, l'esperienza ha suggerito che l'indicazione di un valore preciso come obiettivo terapeutico semplifica la comunicazione medico-paziente e promuove la consa-

pevolezza e l'aderenza al trattamento del paziente stesso.

In linea generale, i soggetti ad alto rischio dovrebbero essere identificati e gestiti prontamente. I livelli di LDL-C devono essere ridotti il più possibile per prevenire le malattie cardiovascolari. Le raccomandazioni indicano, per i pazienti a rischio molto alto (sia in prevenzione primaria che in quella secondaria), l'obiettivo di <55 mg/dL (o <1,4 mmol/L) e almeno il 50% di riduzione dei livelli basali di LDL-C. Nei pazienti ad alto rischio, l'obiettivo di LDL-C è <70 mg/dL (o <1,8 mmol/L) e almeno il 50% di riduzione dai livelli basali di LDL-C. Questi obiettivi rispettano l'approccio secondo cui più basso è il livello di LDL-C, migliore è la prevenzione CV in questi pazienti ad alto rischio.

Tabella 2 - Target e obiettivi per gli interventi di prevenzione cardiovascolare.

Fumo	Nessuna esposizione
Dieta	Dieta sana a basso contenuto di grassi saturi, con particolare attenzione a prodotti integrali, verdure, frutta e pesce.
Attività fisica	3,5-7 h di attività fisica moderatamente vigorosa a settimana o 30-60 minuti quasi tutti i giorni.
Peso	Indice di massa corporea (BMI) 20-25 kg/m ² e circonferenza della vita <94 cm (uomini) e <80 cm (donne).
Pressione arteriosa	<140/90 mmHg
LDL-C	<i>Rischio molto alto o prevenzione secondaria:</i> Un regime terapeutico che raggiunge una riduzione del LDL-C ≥50% dal basale e un obiettivo di LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). <i>Rischio alto</i> Un regime terapeutico che raggiunge una riduzione del LDL-C ≥50% dal basale e un obiettivo di LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL). <i>Rischio moderato</i> Un obiettivo di LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL). <i>Basso rischio:</i> Un obiettivo di LDL-C <3,0 mmol/L (<116 mg/dL).
Non-HDL-C	Come target secondario: <2,2, 2,6 e 3,4 mmol/L (<85, 100 e 130 mg/dL) per le persone a rischio molto alto, alto e moderato, rispettivamente.
ApoB	Come target secondario: <65, 80 e 100 mg/dL per le persone a rischio molto alto, alto e moderato, rispettivamente.
Trigliceridi	Nessun obiettivo specifico, anche se livelli <1,7 mmol/L (<150 mg/dL) indica un rischio più basso, mentre livelli più alti indicano la necessità di valutare altri fattori di rischio.
Diabete	Emoglobina glicata (HbA1c): <7% (<53 mmol/L).

Una novità delle linee guida è il riconoscimento del fatto che i pazienti con ACS hanno un rischio molto elevato di eventi ricorrenti. Se i pazienti manifestano un secondo evento vascolare entro 2 anni (non necessariamente dello stesso tipo del primo evento) nonostante la terapia con statine alla massima dose tollerata, può essere considerato un obiettivo di LDL-C <40 mg/dL (<1,0 mmol/L).

D'altra parte, le linee guida ribadiscono che i soggetti a rischio moderato dovrebbero ricevere una consulenza professionale in merito ai cambiamenti dello stile di vita; in alcuni casi, è opportuno avviare una terapia farmacologica per ridurre il rischio aterosclerotico.

Infine, le persone a basso rischio dovrebbero ricevere consigli per aiutarle a mantenere questo status.

Note di confronto tra linee guida ESC/EAS 2019 e linee guida ACC/AHA 2018

Le Linee guida ESC/EAS 2019 per la gestione delle dislipidemie sono state annunciate all'ESC 2019, nove mesi dopo la pubblicazione delle Linee guida multisocietà ACC/AHA 2018 per la gestione del colesterolo plasmatico (17). Una domanda importante per gli operatori sanitari interessati alla prevenzione cardiovascolare è: come si confrontano queste due linee guida? Quali sono le differenze e le somiglianze? Di seguito alcune brevi considerazioni.

Vi sono indubbiamente punti simili in entrambe le linee guida, ad esempio l'aumento dell'uso della terapia con statine e l'intensità del trattamento stesso rispetto ai livelli di rischio. L'enfasi è su LDL-C come obiettivo primario per il trattamento in entrambe le linee guida, sia attraverso la farmacoterapia che le scelte di stile di vita.

Come suggerito dalle attuali evidenze, ogni diminuzione di LDL-C di una mmol/L o 40 mg/dL comporta una riduzione di circa il 22% del rischio di malattie cardiovascolari. In entrambe le linee guida, si raccomanda una riduzione del 50% o più del LDL-C; tuttavia, se questi livelli non vengono raggiunti, si consiglia una terapia non statinica per i pazienti "ad alto rischio". Inoltre, entrambe le linee guida concordano sull'utilizzo di sistemi di punteggio (*Risk Scoring Systems*) accettati per valutare il rischio cardiovascolare. Ad esempio, il ACC/AHA ASCVD (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) Risk Estimator e lo SCORE europeo, insieme al processo decisionale clinico condiviso. Ambedue i set di linee guida riconoscono che raccomandazioni più specifiche vengono suggerite in presenza di un rischio CV aumentato per il paziente sulla base della presenza di specifici "risk modifiers". L'ACC/AHA ha considerato nelle sue linee guida fattori che potrebbero modificare il rischio di CVD, ad esempio età, storia familiare, ecc. Nelle linee guida ESC/EAS 2019, sono stati inclusi altri ulteriori fattori, ad esempio l'obesità, la depressione sociale ecc. Va notato che questi fattori devono essere ponderati l'uno rispetto all'altro.

D'altra parte, sono anche state osservate differenze importanti nelle definizioni del paziente a rischio CV molto elevato e sugli approcci terapeutici da utilizzare nella gestione clinica di tali pazienti. L'ACC/AHA afferma che questi pazienti a rischio CV molto elevato sono essenzialmente i pazienti in "prevenzione CV secondaria", cioè pazienti con pregressi eventi CV maggiori. Le linee guida ESC/EAS 2019 affermano che un rischio CV molto elevato descrive qualsiasi paziente con una malattia aterosclerotica documentata, clinicamente o attraverso precise metodiche di *imaging*. Appare evidente quindi che le linee guida

europee includono nella coorte di pazienti a rischio CV molto elevato un gruppo di pazienti più ampio.

Per la gestione di questi pazienti, le linee guida ACC/AHA affermano che l'ezetimibe può essere usato dopo che la terapia con statine sia stata massimizzata. In definitiva, l'obiettivo è ridurre LDL-C del 50% o più. L'ESC/EAS 2019 suggerisce, oltre alla riduzione del 50%, che LDL-C dovrebbe essere inferiore a 55 mg/dL ad es. anche nei pazienti con T2DM con un rischio CV molto elevato. Tuttavia, ACC/AHA indica nei pazienti diabetici statine a moderata efficacia, offrendo ai medici la possibilità di passare alla terapia con statine ad elevata efficacia se il paziente è caratterizzato dalla contemporanea presenza di molteplici "risk enhancers" specifici per il diabete.

Le linee guida ACC/AHA, anche alla luce della loro pubblicazione meno recente (2018) rispetto alle linee guida EAS/

ESC 2019, raccomandano una soglia di 70 mg/dL prima dell'uso della terapia non-statinica per i pazienti a rischio CV molto elevato. Questa è la stessa soglia stabilita in entrambi gli studi clinici FOURIER (4) e ODYSSEY OUTCOMES (5). Includere una soglia per le opzioni di trattamento consente al paziente di essere coinvolto nel processo decisionale clinico. Le linee guida ESC/AHA raccomandano inoltre di utilizzare l'ezetimibe come *add-on therapy* di prima scelta, poiché può essere somministrata per via orale ed è generica. L'obiettivo della terapia dal punto di vista ACC/AHA è focalizzato ai pazienti che trarrebbero maggiori benefici clinici, ad esempio quelli con punteggi di rischio elevati per trombolisi nell'infarto miocardico.

Per l'utilizzo degli inibitori del PCSK9, ESC/EAS sono più aggressive negli obiettivi di LDL-C prefissati, puntando ad una riduzione di almeno il 50% o a livelli inferiori a 55 mg/dL, mentre ACC/AHA ha un livello soglia di 70 mg/dL. I risultati degli studi della Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (18), IMPROVE-IT (6), FOURIER and ODYSSEY-OUTCOMES, sono stati tutti citati e presi in considerazione negli orientamenti ESC/EAS 2019 per supportare l'obiettivo raccomandato di LDL-C inferiore a 55 mg/dL nei soggetti a rischio CV molto elevato. Inoltre, gli studi FOURIER e ODYSSEY-OUTCOMES sono stati utilizzati per supportare l'obiettivo di livelli di LDL-C inferiori a 40 mg/dL per i pazienti che, in terapia massimale con statina, sono andati incontro a ricorrenti eventi cardiovascolari negli ultimi due anni.

Infine, negli orientamenti ACC/AHA sono state prese in considerazione valutazioni di costo/beneficio della terapia ipolipemizzante, mentre nelle raccomandazioni europee ciò non è stato menzionato.

Glossario

ASCVD: malattia cardiovascolare su base aterosclerotica

CHD: malattia coronarica

CV: cardiovascolare

CTT: Cholesterol Treatment Trialists

DM: Diabete mellito

EAS: European Atherosclerosis Society

ESC: European Society of Cardiology

FOURIER: Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk

IMPROVE-IT: Improved Reduction of Outcomes: Vytarin Efficacy International Trial

ODYSSEY: Outcomes Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab

LDL-C: colesterolo trasportato da lipoproteine a bassa densità

PCSK9: proprotein convertase subtilisin/Kexin 9

SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation

Messaggi chiave conclusivi

Le nuove linee guida ESC/EAS 2019 si basano sulle evidenze più recenti nel trattamento delle dislipidemie in ambito di prevenzione cardiovascolare allo scopo di assistere gli operatori sanitari nella scelta della strategia terapeutica più appropriata in base al rischio cardiovascolare individuale di ciascun paziente. I concetti chiave delle recenti linee guida possono essere riassunti in alcuni punti:

- 1) Il colesterolo LDL è inequivocabilmente una causa di CVD in base a studi epidemiologici, studi prospettici, clinici randomizzati e studi di randomizzazione mendeliana. La correlazione lineare tra riduzione di LDL-C e diminuzione degli eventi CV, *“The Lower The Better”*, è confermata sino a livelli di LDL-C ben al di sotto di 1 mmol/L o 40 mg/dl e tale beneficio clinico è strettamente correlato alla riduzione assoluta (in mg/dL) di LDL-C. Ad oggi non sono noti effetti avversi di concentrazioni di LDL molto basse (ad es. <40 mg/dL).
- 2) Gli inibitori di PCSK9 sono in grado di ridurre ulteriormente il rischio CV quando somministrati in aggiunta a statine in pazienti a rischio CV molto elevato.
- 3) L'uso dell'imaging cardiaco per la stratificazione del rischio, in particolare il calcolo del calcio coronarico, può essere utile per prendere decisioni in merito al trattamento nelle persone a rischio CV. Di simile significato la presenza, valutata ecograficamente, di placche carotidee o femorali.
- 4) I livelli di Non HDL-C, ma soprattutto i livelli di Apo B, rappresentano una efficace e specifica misura dell'esposizione di un individuo alle lipoproteine aterosclerotiche, e quindi ove possibile l'utilizzo di Apo B, può essere particolarmente utile per una valutazione più ac-

Questionario di auto-apprendimento

1. L'algoritmo SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) consente

- a) di confrontare il rischio cardiovascolare con e senza trattamento di prevenzione
- b) di stimare il rischio di incorrere in un evento cardiovascolare fatale nei successivi 10 anni
- c) di stimare il rischio di eventi ricorrenti
- d) di conoscere la probabilità di un evento coronarico sulla base dei soli livelli lipidici

2. Il target primario nella prevenzione cardiovascolare attraverso la gestione della dislipidemia

- a) è il colesterolo LDL
- b) sono il colesterolo LDL e l'ApoB
- c) sono il colesterolo LDL e la Lp(a)
- d) è il colesterolo non-HDL

3. Il calcio coronarico

- a) è uno dei target secondari della terapia di prevenzione cardiovascolare
- b) è un modulatore del rischio CV calcolato con l'algoritmo SCORE
- c) va misurato in tutti i soggetti, indipendentemente dal rischio
- d) non ha nessuna utilità clinica

4. I soggetti con diabete mellito

- a) sono da considerarsi a rischio basso se la glicemia è ben controllata
- b) hanno un rischio cardiovascolare simile a quello di pazienti con ipercolesterolemia familiare senza altri fattori di rischio
- c) possono essere considerati come pazienti a rischio CV moderato, alto o molto alto in funzione della durata della malattia, della presenza di danno d'organo e della concomitanza di altri fattori di rischio
- d) vanno sempre considerati come soggetti a rischio molto alto

5. L'indicazione di livelli di colesterolo LDL come obiettivo terapeutico

- a) è in parte arbitraria, in parte basata sui dati dai trial clinici
- b) aiuta il clinico nella comunicazione al paziente
- c) aiuta il paziente a seguire attivamente la terapia
- d) tutte le precedenti

Risposte corrette

1=B, 2=A, 3=B, 4=C, 5=D

curata del rischio CV nelle persone in cui la misurazione di LDL-C sottovaluta tale rischio, ad esempio i pazienti con elevati TG, i diabetici, gli obesi.

- 5) La misurazione dei livelli di Lp (a) va effettuata almeno una volta in ciascun paziente al fine di identificare le persone con Lp (a) molto elevato che possono avere un rischio CV elevato.
- 6) La massima riduzione possibile di LDL-C deve essere perseguita puntando ad una riduzione di almeno il 50% dei valori basali ed obiettivi assoluti <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) nei pazienti a rischio molto elevato e <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) nei pazienti ad alto rischio. Nei pazienti con eventi CV ricorrenti, l'obiettivo è il raggiungimento di LDL-C <40 mg/dL.
- 7) Il trattamento di pazienti con ACS (infarto miocardico o angina) recente: evidenze recenti supportano una strategia di intensificazione della terapia per abbassare il LDL-C in pazienti ad alto rischio. Se l'obiettivo di trattamento LDL-C specificato non viene raggiunto dopo 4-6 settimane con la più alta dose tollerata di statine ed ezetimibe, va presa in considerazione l'aggiunta di un inibitore PCSK9.

RIASSUNTO

L'obiettivo delle Linee guida ESC/EAS del 2019 è facilitare il processo decisionale degli operatori sanitari nella loro pratica quotidiana. Le nuove Linee guida, in linea con le versioni precedenti, supportano la valutazione multifattoriale del rischio CV globale e suggeriscono l'uso dell'algoritmo SCORE, ma sulla base della recente pubblicazione di studi clinici randomizzati e studi di randomizzazione Mendeliana introducono nuovi concetti. Non esiste più una "ipotesi LDL-C", ma "fatti" accertati che l'aumento dei valori di colesterolo LDL (LDL-C) è causalmente correlato all'ASCVD e che abbassare il più possibile le LDL e altre lipoproteine contenenti ApoB riduce gli eventi CV. L'Apo B può essere una misura migliore dell'esposizione di un individuo alle lipoproteine aterosclerotiche e il suo uso è supportato, in alternativa al LDL-C, in gruppi specifici di pazienti come quelli con trigliceridi elevati o diabete. Anche il *calcium score* coronarico e la valutazione della placca carotidea/femorale mediante ecografia sono suggeriti per una migliore stratificazione del rischio CV dei pazienti. Le Linee guida ESC/EAS del 2019 propongono nuovi obiettivi LDL-C, nonché una stratificazione riveduta del rischio CV, in particolare per i pazienti ad alto e altissimo rischio. In questi pazienti è raccomandata un'intensificazione degli obiettivi del trattamento per ottenere la massima riduzione di LDL-C possibile. Queste linee guida stabiliscono sia una riduzione percentuale minima di LDL-C (50%) sia un obiettivo di trattamento LDL-C assoluto di <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) per pazienti a rischio molto alto e <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) per pazienti ad alto rischio. Non ci sono prove di effetti avversi di concentrazioni di LDL-C molto basse [ad es. LDL-C <40 mg / dL].

Parole chiave: *Colesterolo, Linee guida lipidiche, Rischio cardiovascolare globale, Obiettivi del trattamento.*

Bibliografia

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41: 111-188.
2. Authors/Task Force M, Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016; 253: 281-344.
3. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S,

- Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.
- Sabatín MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713-1722.
 - Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097-2107.
 - Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387-2397.
 - Burgess S, Harshfield E. Mendelian randomization to assess causal effects of blood lipids on coronary heart disease: lessons from the past and applications to the future. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016; 23: 124-130.
 - Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 1093-1103.
 - Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliedgenhart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 438-444.
 - Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2478-2486.
 - Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JMR, et al. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Lancet Public Health*. 2018; 3: e576-e585.
 - Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(2 Pt 1): 221-230.
 - Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012; 366: 321-329.
 - Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2459-2472.
 - Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e000759.
 - Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006; 259: 481-492.
 - Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019. 73: e285-e350.
 - Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-1681.