

NUOVE LINEE GUIDA *AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION* SUL TRATTAMENTO DELL' **IPERCOLESTEROLEMIA** PER RIDURRE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE SU BASE ATEROSCLEROTICA NEGLI ADULTI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Secondo le ultime linee guida ACC/AHA pubblicate recentemente (1), alla base del trattamento ipocolesterolemizzante volto alla riduzione del rischio cardiovascolare (CV), vi è un corretto **stile di vita** (dieta mediterranea o ipolipidica con riduzione dei grassi saturi, esercizio fisico regolare, astensione dal fumo, mantenimento/raggiungimento di BMI normale), **con o senza terapia farmacologica**.

Chi trattare

Sulla base dei dati di evidenza sono stati identificati **4 gruppi di pazienti**, in cui il **beneficio** atteso dalla riduzione del rischio CV **supera i rischi** del trattamento con statine:

1. pazienti in prevenzione secondaria con evidenze cliniche di malattia aterosclerotica manifesta (malattia coronarica acuta, angina instabile, angina da sforzo, pregresso infarto, *by-pass* aorto-coronarico, *ictus* ischemico, TIA, arteriopatie periferiche);
2. pazienti in prevenzione primaria con aumento dei livelli di colesterolo-LDL > 190 mg/dL;
3. pazienti in prevenzione primaria affetti da diabete tipo 1 o 2 di età 40-75 anni, con livelli di colesterolo-LDL di 70-189 mg/dL senza malattia aterosclerotica manifesta;
4. pazienti in prevenzione primaria senza diabete e malattia aterosclerotica manifesta, con colesterolo-LDL di 70-189 mg/dL e un rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari $\geq 7.5\%$.

Non sono stati dimostrati **chiari benefici** dal trattamento con statine nei pazienti (1):

1. di età > 75 anni senza malattia aterosclerotica manifesta;
2. in emodialisi;
3. con insufficienza cardiaca classe II-IV.

Come trattare

L'approccio al trattamento dei gruppi di rischio si identifica in due opzioni.

Trattamento con statine ad alta efficacia: nella maggiore parte dei pazienti dei 4 gruppi è raccomandato dalle linee guida un **trattamento ad alta intensità**, che miri a una **riduzione di colesterolo-LDL $\geq 50\%$** rispetto al basale, raggiungibile con atorvastatina o rosuvastatina alla dose di 40-80 mg/die e 20-40 mg/die, rispettivamente.

Trattamento con statine a efficacia moderata: la terapia a moderata intensità mira a una **riduzione del colesterolo-LDL del 30-50%** ed è raccomandata nei pazienti che non tollerano la terapia ad alta intensità oppure nei pazienti con diabete e rischio CV a 10 anni < 7.5%. In queste popolazioni di pazienti è consigliato l'uso di diversi tipi di statine (atorvastatina 10-20 mg/die, rosuvastatina 5-10 mg/die, simvastatina 20-40 mg/die, pravastatina 40-80 mg/die, lovastatina 40 mg/die, fluvastatina a rilascio prolungato 80 mg/die, fluvastatina 40 mg x 2/die, pitavastatina 2-4 mg/die).

Valori di colesterolo *target*

Le nuove linee guida americane, pur limitandosi alla prevenzione del rischio CV e non al trattamento della dislipidemia in generale, considerano pur sempre come obiettivo terapeutico i livelli di colesterolo-LDL ma **non vengono più indicati livelli specifici di colesterolo-LDL o colesterolo-nonHDL da raggiungere in base al grado di rischio CV del paziente**. Questo impedisce la personalizzazione della terapia in base agli obiettivi specifici e può rappresentare un motivo di scarsa aderenza terapeutica e allargamento dell'uso delle statine a pazienti che non ne avrebbero bisogno.



Calcolo rischio cardiovascolare

Il rischio CV viene calcolato mediante un nuovo algoritmo (*Pooled Cohort Equations*), che, rispetto allo SCORE raccomandato dalle linee guida europee, identifica un maggior numero di pazienti da trattare in prevenzione primaria. Infatti, un rischio di evento fatale del 2.5% secondo il modello SCORE corrisponderebbe a un rischio CV del 7.5% calcolato secondo il modello ottenuto dalle *Pooled Cohort Equations*. In effetti, alcuni studi di validazione del nuovo algoritmo hanno mostrato una netta sovrastima del rischio CV rispetto agli eventi realmente osservati in coorti di popolazione in prevenzione primaria (2). Questo potrebbe esporre un maggior numero di pazienti agli effetti collaterali delle statine oltre all'impatto di aumento della spesa pubblica.

Confronto con le linee guida europee

La **nota 13** dell'Agenzia Italiana del Farmaco, modificata nel marzo 2013, è tuttora il riferimento principale per l'appropriatezza del trattamento delle dislipidemie in Italia, incluse quelle su base familiare, iatrogena e in condizioni di insufficienza renale cronica moderata-grave, anche se in senso stretto essa rappresenta solo uno strumento normativo volto a definire gli ambiti di rimborsabilità dei farmaci anti-dislipidemici (3). Essa identifica, in accordo con le linee guida europee dell'*European Society of Cardiology* (ESC) e dell'*European Atherosclerosis Society* (EAS) (4), gruppi di pazienti con diversi gradi di rischio CV, meritevoli di trattamento di 1° o 2° livello in funzione del raggiungimento dell'obiettivo terapeutico definito dall'estrapolazione dei dati degli studi clinici di intervento randomizzati e controllati (tabella).

Rischio cardiovascolare secondo il modello SCORE nelle linee guida europee ESC/EAS	
Classe di rischio CV (%)	Obiettivo terapeutico colesterolo LDL (mg/dL)
Medio (2-3%)	< 130
Moderato (4-5%),	< 115
Alto (5-10%)	< 100
Molto alto ($\geq 10\%$)	< 70

Sono **assimilati ai pazienti con rischio CV molto alto** ($\geq 10\%$) e hanno un obiettivo terapeutico di colesterolo LDL < 70 mg/dL i pazienti con:

- malattia CV su base aterosclerotica manifesta;
- diabete con uno o più fattori di rischio CV e/o marcatori di danno d'organo (come la microalbuminuria);
- IRC grave (FG 15-29 mL/min/1.73m²).

Sono **considerati per definizione a rischio alto** (e il loro obiettivo terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL < 100 mg/dl), oltre a coloro che presentano un punteggio di rischio $\geq 5\%$ e < 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con:

- dislipidemie familiari;
- ipertensione severa;
- diabete senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo;
- IRC moderata (FG 30-59 mL/min/1.73m²).

Conclusioni

Nelle nuove linee guida ACC/AHA vengono identificati 4 gruppi di pazienti in cui il beneficio atteso dalla riduzione del rischio CV supera i rischi del trattamento con statine, **sia in prevenzione primaria** (pazienti con aumento primario dei livelli di colesterolo-LDL > 190 mg/dL, pazienti fra i 40 e 75 anni affetti da diabete 1 o 2 e con LDL 70-189 mg/dL senza malattia arteriosclerotica manifesta e pazienti con LDL 70-189 mg/dL senza diabete né malattia arteriosclerotica manifesta ma con rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni $\geq 7.5\%$) che in **prevenzione secondaria** (pazienti con evidenze cliniche di malattia aterosclerotica manifesta).

Non vi sono **chiari benefici** dal trattamento con statine nei pazienti di età > 75 anni senza malattia aterosclerotica manifesta, nei pazienti in emodialisi e nei pazienti con insufficienza cardiaca classe II-IV.

È suggerito l'impiego di **statine ad alta o moderata intensità** a seconda della riduzione attesa dei valori del colesterolo LDL rispetto al basale (rispettivamente $\geq 50\%$ e $30-50\%$).

Il **colesterolo LDL** è considerato **l'obiettivo terapeutico** ma non vengono più indicati livelli specifici di colesterolo-LDL o colesterolo-nonHDL da raggiungere in base al grado di rischio CV del paziente.

Il rischio CV viene calcolato mediante un nuovo algoritmo che, rispetto allo SCORE raccomandato dalle linee guida europee, identifica un maggior numero di pazienti da trattare in prevenzione primaria, con conseguente netta sovrastima del rischio CV, maggior numero di pazienti esposti agli effetti collaterali delle statine e aumento della spesa pubblica.

La **nota 13**, che sostanzialmente si basa sulle **linee guida europee ESC/EAS**, rimane ad oggi la **base normativa e di riferimento clinico per il trattamento appropriato delle dislipidemie in Italia**.

Bibliografia

1. Stone NJ, Robinson J, 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. *Circulation* **2013**, doi: [10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a).
2. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* **2013**, **382**: 1762-5.
3. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Modifica_Nota_N13.pdf
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* **2011**, **217**: 3-46.
5. Autori vari. Opzioni terapeutiche per le dislipidemie. [Endowiki](#).
6. Commissione Farmaci. Nuove linee guida USA sulla prevenzione CV: addio al concetto dei target di colesterolo. *AME Farmaci* **52/2013**.