

Le nuove Linee Guida Europee sulle Dislipidemie riducono ulteriormente i target terapeutici del colesterolo LDL

Le nuove linee guida congiunte delle società europee di Cardiologia (ESC) e dell'Aterosclerosi (EAS), recentemente presentate a Parigi nel corso dell'annuale Congresso Europeo dell'ESC, e contestualmente pubblicate sulla rivista *European Heart Journal*, adottano il "pugno duro" contro il colesterolo, abbassando drasticamente i target di trattamento per diverse categorie di pazienti, rispetto alle precedenti raccomandazioni. Tali indicazioni sono ispirate dalle nuove e forti evidenze sui farmaci inibitori di PCSK9 ed ezetimibe, che hanno evidenziato una riduzione di eventi cardiovascolari direttamente proporzionale alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL, confermando la cosiddetta "LDL hypothesis" delle statine, ovvero che il loro beneficio prognostico sia dovuto per lo più alla loro capacità di abbassare il colesterolo LDL piuttosto che a presunti effetti pleiotropici. Uno dei riferimenti principali è rappresentato dall'ultima metanalisi della Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT) che, in oltre 170.000 pazienti arruolati in studi clinici, ha evidenziato che anche per valori di LDL di partenza <70 mg/dl vi è la stessa riduzione di eventi che si ha per livelli di LDL di partenza più alti (1 mmol di riduzione di LDL riduce gli eventi di circa il 22%).

"Ci sono ormai prove schiaccianti – ha infatti commentato il professor Colin Baigent dell'Università di Oxford e Chairman delle linee guida – del fatto che l'LDL colesterolo sia una potente causa di infarti e ictus. Abbassandone i livelli, si riduce questo rischio, a prescindere dalle concentrazioni di base." Viene inoltre sottolineato, a supporto dell'importanza dell'aggressività del trattamento, che "non sono noti effetti indesiderati correlati a valori estremamente bassi di LDL". Per quanto riguarda gli effetti collaterali delle statine, gli autori delle linee guida ricordano che raramente le statine provocano un danno muscolare (miopatia e rhabdomiolisi), mentre più frequentemente posso dare una intolleranza, gestibile modificando la tipologia di statina o il suo dosaggio nella maggior parte dei casi.

La stima del rischio cardiovascolare resta il momento fondamentale nell'inquadramento del paziente e nella successiva gestione. Si raccomanda, tra le numerose carte del rischio attualmente disponibili, di fare riferimento a quelle del progetto SCORE che stimano gli eventi fatali di natura cardiovascolare. Novità è l'inserimento nel calcolo del rischio anche dei valori di HDL-colesterolo. Altrettanto rilevante è la novità relativa al calcolo differenziale del rischio nei giovani e negli anziani. Viene inoltre per la prima volta citata l'utilità della TAC-coronarica con il calcolo del *coronary artery calcium* (CAC), che, se basso, esclude l'alto rischio. Per completare il profilo di rischio le linee guida suggeriscono di effettuare una valutazione eco-Doppler dei vasi epiaortici e degli arti inferiori. Il dosaggio dell'ApoB può essere utile nei soggetti con trigliceridi elevati, diabete, obesità che presentino bassi livelli di LDL (con possibile sottostima del rischio cardiovascolare). Tutti, secondo le nuove linee guida, dovrebbero fare una tantum (idealmente intorno ai 40 anni d'età) un dosaggio della Lp(a) (lipoproteina 'a piccola') nell'ottica di individuare quei soggetti che, presentando elevati livelli di Lp(a), risultino ad alto rischio cardiovascolare, similmente ai soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare.

In base alla categoria di rischio, ecco elencati i nuovi target di trattamento raccomandati:

- pazienti ad altissimo rischio (rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni > 10% secondo le carte SCORE, malattia vascolare aterosclerotica conclamata, diabete mellito complicato da danno d'organo, insufficienza renale cronica severa): ridurre l'LDL di almeno il 50% rispetto ai livelli basali e (notare: non "o") adottare un obiettivo terapeutico di LDL <55 mg/dl
- pazienti ad altissimo rischio con un secondo evento vascolare entro 2 anni dal primo (i cosiddetti *very very high risk*), durante terapia con statine al dosaggio maggiore tollerabile: ridurre l'LDL di almeno il 50% rispetto ai livelli basali e adottare un obiettivo terapeutico di LDL <40 mg/dl
- pazienti ad alto rischio (rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni compreso tra 5% e 10%, diabete mellito non complicato, insufficienza renale moderata, ipercolesterolemia familiare associata ad un altro fattore di rischio): ridurre di almeno il 50% i valori di LDL rispetto a quelli iniziali e adottare un obiettivo terapeutico di LDL <70 mg/dl

- pazienti a rischio moderato (rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni compreso tra 1% 5% o diabetici di giovane età senza altri fattori di rischio): LDL target <100 mg/dl

- pazienti a basso rischio (rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni <1%): LDL target <116 mg/dl

Per giungere a questi traguardi il primo approccio, soprattutto nelle categorie di rischio minori, è rappresentato dalla modifica di stile di vita e abitudini alimentari. Riguardo al trattamento farmacologico viene ribadito il ruolo centrale ed insostituibile delle statine, che rappresentano i farmaci di prima scelta. Viene sottolineato che i benefici clinici appaiono indipendenti dal tipo di statina, e dunque la scelta di quest'ultima deve essere effettuata in relazione all'entità della riduzione necessaria nel singolo paziente e ad efficacia e tollerabilità delle molecola. Solo quando la massima dose tollerata della statina più efficace non riesce a raggiungere il target desiderato si possono considerare strategie alternative o di combinazione. A tale riguardo le statine possono essere associate a vari altri farmaci che riducono il colesterolo, anche se la combinazione con ezetimibe appare certamente quella da favorire in prima scelta per il profilo di tollerabilità ed efficacia, peraltro supportata da ampi studi come lo SHARP (in pazienti nefropatici) e l'IMPROVE-IT (in pazienti in prevenzione secondaria). In seconda battuta, entrano nelle linee guida gli inibitori del PCSK9, forti della loro potente azione in termini di riduzione delle LDL e delle loro evidenze in termini di abbattimento degli eventi cardiovascolari, ma che per il momento sono indicati solo in pazienti a rischio molto alto in prevenzione secondaria e in pazienti con ipercolesterolemia familiare con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. Altre combinazioni possono essere prese in considerazione in relazione allo specifico profilo lipidico del paziente, compresa quella con acidi grassi omega-3, niacina, fibrati, resine sequestranti gli acidi biliari e fitosteroli. Sul versante dei trigliceridi, le nuove linee guida raccomandano acidi grassi omega-3, e in particolare acido eicosapentenoico (EPA) ad elevato dosaggio (icosapent etile) nei pazienti ad alto rischio con livelli di trigliceridi compresi tra 135 e 499 mg/dl, già in trattamento con statine, sulla scorta degli incoraggianti risultati del trial REDUCE-IT.

FONTI:

Mach F et al. European Heart Journal (2019) 00, 1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455