

Linee guida Esc/Eas sulle dislipidemie: facciamo il punto sulle ultime novità

Il nuovo documento riafferma i principi delle linee guida 2019, ma aggiorna la stima del rischio con Score2/Score2-OP, introduce nuove opzioni farmacologiche e amplia le raccomandazioni a popolazioni speciali. Il messaggio centrale rimane: “lower is better and earlier is better” per il colesterolo Ldl

Anna Nelva

Coordinatrice della Commissione Lipidologia & Metabolismo - Associazione Medici Endocrinologi (Ame)

È stato pubblicato nelle scorse settimane un “2025 Focused Update”¹ delle linee guida 2019² sulla gestione delle dislipidemie, volto a integrare le nuove evidenze scientifiche e disponibilità terapeutiche. Si propone di seguito una sintesi dei punti principali.

Stima del rischio cardiovascolare

Le nuove raccomandazioni introducono l'uso di Score2 e Score2-OP, che vanno a sostituire il precedente sistema Score per la stima del rischio cardiovascolare in persone senza patologia cardiovascolare, diabete mellito o forme genetiche/rare di dislipidemia o ipertensione. I nuovi algoritmi:

- sono utilizzabili per fasce più ampie di età rispetto al precedente sistema Score (dai 40 ai 69 anni con Score2 e dai 70 agli 89 anni con Score2-OP);
- valutano il rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, intesi come infarto e ictus (il precedente sistema Score considerava solo gli eventi fatali);
- sono calibrati per quattro gruppi di paesi, differenziati sulla base dei tassi di mortalità cardiovascolare nazionali in aree a rischio cardiovascolare

basso, moderato, alto e molto alto (per il precedente sistema la distinzione era solo fra paesi a basso e alto rischio cardiovascolare);

- utilizzano, come anche il precedente sistema Score, i dati di età, genere maschile o femminile, fumo, pressione arteriosa sistolica ma sostituiscono il colesterolo totale con il colesterolo non Hdl

Si segnala che i dettagli e i grafici del rischio per Score2 e Score2-OP sono disponibili nelle Linee guida Esc 2021 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari³; merita qui di essere segnalato che l'Italia rientra nei paesi a rischio moderato, e non basso.

Modificatori di rischio

Il documento sottolinea che fattori demografici, clinici e laboratoristici possono modificare la stima del rischio e con la loro presenza supportare la riclassificazione di un individuo in una categoria di rischio più elevata rispetto a quella calcolata dall'algoritmo Score2 o Score2-OP, orientando così le decisioni sugli obiettivi di colesterolo Ldl e sugli interventi ipolipemizzanti.

I fattori indicati sono: anamnesi familiare di malattie cardiovascolari premature (uomini: <55 anni; donne: <60 anni), etnia ad alto rischio

(ad es. Asia meridionale), sintomi da stress e fattori di stress psicosociali, deprivazione sociale, obesità, inattività fisica, disturbi infiammatori/immunomediati cronici, disturbi psichiatrici maggiori, anamnesi di menopausa precoce, pre-eclampsia o altri disturbi ipertensivi in gravidanza, infezione da virus dell'immunodeficienza umana, sindrome delle apnee notturne ostruttive, hs-Crp persistentemente elevata (>2 mg/L), Lp(a) elevata [>50 mg/dL (>105 nmol/L)].

Viene inoltre riconosciuto un ruolo dei marcatori di aterosclerosi subclinica agli esami strumentali - come il punteggio di calcio coronarico (Cac) o l'imaging vascolare - come “modificatori di rischio” nei soggetti con rischio moderato o prossimi alle soglie decisionali terapeutiche (pur ricordando che in pazienti trattati con statine il Cac -Score va interpretato con cautela poiché la calcificazione può riflettere stabilizzazione della placca) (*tabella 1*).

Obiettivi terapeutici per Ldl-C

La strategia terapeutica continua a basarsi sul livello di rischio complessivo e sui valori di Ldl-C in assenza di terapia.

Gli obiettivi di colesterolo Ldl restano invariati rispetto al 2019:

- rischio molto alto: <55 mg/dL e riduzione $\geq 50\%$ dal basale;
- rischio alto: <70 mg/dL e riduzione $\geq 50\%$ dal basale;
- rischio moderato: <100 mg/dL;
- rischio basso: <116 mg/dL.

In questo contesto viene aggiunta una categoria di "Rischio estremo" che comprende pazienti con Ascvd che manifestano eventi vascolari ricorrenti in corso di terapia con statina alla massima dose tollerata e pazienti con arteriopatia polivascolare (ad es. coronarica e periferica). Per tutti questi pazienti viene proposto un goal di Ldl-C <40 mg/dL (raccomandazione di classe IIb).

Terapie ipolipemizzanti

Le novità principali riguardano nuovi farmaci e strategie:

- acido bempedoico: raccomandato per pazienti intolleranti alle statine o con risposta inadeguata, sulla base dei risultati dello studio Clear Outcomes
- altre terapie non statiniche con provati effetti cardiovascolari, quindi ezetimibe, Pcsk9i (evolcumab e alirocumab), da soli o in combinazione: raccomandati per pazienti che non possono raggiungere i loro obiettivi di Ldl-C con la massima dose tollerata di statina o che non possono assumere una statina
- evinacumab: introdotto per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote
- inclisiran (siRna): confermato come opzione per ridurre Ldl-C in modo duraturo con somministrazioni semestrali.

Lipoproteina(a)

La Lp(a) è riconosciuta come fattore di rischio indipendente. Si raccomanda una misurazione una tantum nella vita di ogni individuo adulto, in

TABELLA 1

Categorie di rischio cardiovascolare

Rischio molto alto	Persone con una delle seguenti condizioni: • Ascvd documentata, clinica o inequivocabile all'imaging. L'Ascvd documentata include Sca pregressa (infarto miocardico o angina instabile), sindromi coronariche croniche, rivascolarizzazione coronarica (Pci, Cabg e altre procedure di rivascolarizzazione arteriosa), ictus e Tia e arteriopatia periferica. L'Ascvd inequivocabilmente documentata all'imaging include quei reperti che sono noti per essere predittivi di eventi clinici, come placche significative alla coronarografia o alla Tc o all'ecodoppler carotideo o femorale o un punteggio Cac marcatamente elevato • Dm con microalbuminuria, retinopatia o neuropatia, o almeno tre fattori di rischio principali, o esordio precoce di diabete mellito di tipo 1 di lunga durata (>20 anni) • Malattia renale cronica grave (eGfr <30 mL/min/1,73 m²) • Un punteggio Score2 o Score2-OP calcolato $\geq 20\%$ per il rischio a 10 anni di malattia cardiovascolare fatale o non fatale • Fh con Ascvd o con un altro fattore di rischio principale
Rischio alto	Soggetti con uno qualsiasi dei seguenti: • Fattori di rischio singoli notevolmente elevati, in particolare colesterolo totale >8 mmol/L (>310 mg/dL), colesterolo Ldl >4.9 mmol/L (>190 mg/dL) o Pa $\geq 180/110$ mmHg • Pazienti con Fh senza altri fattori di rischio maggiori • Pazienti con Dm senza microalbuminuria, retinopatia o neuropatia, con durata del diabete mellito ≥ 10 anni o un altro fattore di rischio aggiuntivo • Malattia renale cronica moderata (eGfr 30-59 mL/min/1.73 m²) • Un punteggio Score2 o Score2-OP calcolato $\geq 10\%$ e <20% per il rischio a 10 anni di malattia cardiovascolare fatale o non fatale
Rischio moderato	Persone con una delle seguenti condizioni: • Pazienti giovani (T1Dm <35 anni; T2Dm <50 anni) con durata del Dm <10 anni, senza altri fattori di rischio • Score2 o Score2-OP calcolato $\geq 2\%$ e <10% per il rischio a 10 anni di malattie cardiovascolari fatali o non fatali
Rischio basso	Score2 o Score2-OP calcolato <2% per il rischio a 10 anni di malattie cardiovascolari fatali o non fatali

Ascvd: patologia cardiovascolare aterosclerotica; Sca: sindrome coronarica acuta
Dm: diabete mellito; Fh: ipercolesterolemia familiare; Pa: pressione arteriosa

particolare se con storia familiare di Cvd precoce o livelli elevati di Ldl-C inspiegabili. Studi recenti mostrano che il rischio Cv cresce già oltre 30 mg/dL e diventa significativo oltre 50 mg/dL. Sono in corso trial clinici su farmaci specifici.

Trigliceridi e ipertrigliceridemia

Per soggetti ad alto rischio, con trigliceridi 135-499 mg/dL nonostante terapia statinica, va considerato l'uso di icosapent etile ad alte dosi (4 g/die) in combinazione, per ridurre la probabilità di eventi cardiovascolari, sulla base dello studio Reduce-It. Lo studio Strength non ha invece confermato benefici con miscele di Epa+Dha.

Volanesorsen (300 mg/settimana) deve essere considerato nei pazienti con ipertrigliceridemia grave (>750 mg/dL o >8.5 mmol/L) dovuta a sindrome da chilomicronemia familiare, per abbassare i livelli di trigliceridi e ridurre il rischio di pancreatite.

Pazienti ospedalizzati per Sca

È raccomandata l'intensificazione della terapia ipolipemizzante durante l'ospedalizzazione per i pazienti che erano già in precedenza in terapia ipolipemizzante al fine di ridurre ulteriormente i loro livelli di Ldl-C. In tutti i pazienti con Sca va considerato l'inizio immediato di statina in combinazione con una o più classi di farmaci non statinici con comprovato beneficio cardiovascolare, secondo necessità in base alla terapia ipolipemizzante in corso prima dell'evento Sca.

Hiv e rischio cardiovascolare

Le persone con infezione da Hiv presentano rischio cardiovascolare aumentato, anche per gli effetti metabolici della terapia antiretrovirale.



La linea guida ora raccomanda statine per la prevenzione primaria nei pazienti Hiv-positivi di età ≥40 anni indipendentemente dal rischio cardiovascolare stimato e dai livelli di Ldl-C, per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari; la scelta della statina dovrebbe basarsi sulle potenziali interazioni farmacologiche.

Pazienti oncologici

Nei soggetti sottoposti a chemioterapia con alto rischio di cardiotoxicità, in particolare da antracicline, va considerato l'uso profilattico di statine per prevenire la disfunzione ventricolare sinistra.

Integratori alimentari

Gli integratori di omega-3, polifenoli o fitosteroli non sostituiscono le terapie farmacologiche e non sono raccomandati per la prevenzione cardiovascolare, in assenza di prove di efficacia clinica.

In conclusione, il 2025 Focused Update riafferma i principi delle linee guida 2019, ma aggiorna la stima del rischio con Score2/Score2-OP, introduce nuove opzioni farmacologiche e amplia le raccomandazioni a popolazioni speciali. Il messaggio centrale rimane: "lower is better and earlier is better" per il colesterolo Ldl.

BIBLIOGRAFIA

1. Mach F, Koskinas KC, et al. 2025 Focused Update of the 2019 Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025 Aug 29;ehaf190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190. Epub ahead of print. PMID: 40878289.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826. PMID: 31504418.
3. Visseren FLJ, Mach F, et al. 2021 Esc Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: Eur Heart J. 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458. PMID: 34458905.