medix ticino

IPERLIPIDEMIA

Iperlipidemia a colpo d'occhio

1. Introduzione

2. Definizione, cause e significato clinico
- 2.1. Definizione
- 2.2. Cause
- 2.3. Significato clinico

3. Diagnostica
- 3.1. Screening
- 3.2. Laboratorio
- 3.3. Imaging

4. Valutazione del rischio individuale

5. Trattamento della dislipidemia
- 5.1. Strategia e obiettivi
- 5.2. Stile di vita
- 5.3. Farmaci

6. Casi speciali
- 6.1. Pazienti giovani e rischio a lungo termine
- 6.2. Pazienti anziani
- 6.3. Insufficienza cardiaca
- 6.4. Insufficienza renale cronica
- 6.5. Ipertrigliceridemia

7. Note editoriali

medix ticino

Iperlipidemia a colpo d'occhio

A chi controllare il colesterolo?	In caso di **prevenzione primaria**: **Per pazienti ad alto rischio** per malattia cerebro-cardio-vascolare (presenza di DM, ITA, tabagismo o famigliarità): tra 25 e 30 anni di età per gli uomini tra 30 e 35 anni di età per le donne **Per pazienti a basso rischio**: a 35 anni di età per gli uomini a 45 anni di età per le donne La ripetizione dell'esame è da prevedere: **ogni 5 anni** se colesterolo normale (ogni 3 anni se valori limite)
LABOR: Come controllare il colesterolo?	Il profilo lipidico non deve essere eseguito necessariamente a digiuno in quanto i valori del colesterolo si discostano poco dal valore postprandiale. Per il colesterolo LDL ci sono 2 misurazioni possibili: LDL misurato (digiuno non necessario, grandi laboratori) LDL calcolato (il valore è più preciso se a digiuno perché il calcolo dipende dal valore dei trigliceridi)
Ipercolesterolemia familiare	**Sospetto di ipercolesterolemia familiare se:** Colesterolo totale ≥ 8 mmol/l, colesterolo LDL >4,9 mmol/l negli adulti Colesterolo totale >6,7 mmol/l, colesterolo LDL >4,0 mmol/l nei bambini/adolescenti Aterosclerosi prematura nel paziente o nella famiglia Punteggio Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) convalidato per la diagnosi clinica d'ipercolesterolemia familiare https://www.agla.ch/de/rechner-und-tools/agla-fh-rechner
Indicazione alla terapia	**L'indicazione ad un trattamento è sensata in caso di un rischio di evento cerebro-cardio-vascolare a 10 anni di almeno 10% (utile lo strumento AGLA per la stratificazione del rischio**: www.agla.ch). CAVE: l'agla score si riferisce solo ad una popolazione a basso rischio (come è considerata la popolazione svizzera). Per esempio un paziente italiano rientra in una categoria di popolazione a medio rischio. Per pazienti molto giovani (U<50 anni e D<40 anni) si consiglia di mettere nel calcolo un'età di 60 anni. Alcune categorie di pazienti finiscono automaticamente in un gruppo di rischio moderato/alto/ molto alto indipendentemente del calcolo (p.es: DM, IRC, ipercolesterolemia familiare) Importante: non è indicata una terapia in prevenzione primaria nei pazienti > 75 anni.

medix ticino

Tabella 1: valori target delle LDL a seconda del rischio cardiovascolare

Rischio cardiovascolare	Punteggio AGLA	Obiettivo LDL
Basso	**< 10 %**	< 3 mmol/l
Moderato	**10–20 %**	< 2,6 mmol/l
Alto	**> 20 %**	< 1,8 mmol/l e ≥ 50 % di riduzione
	Rischio cardiovascolare individuale **molto elevato** Colesterolo tot. > 8 mmol/l LDL > 4, 9 mmol/l PA > 180/110 mmHg, IRC di grado moderato (eGFR 30-59 ml/min)	
	Iperlipidemia familiare senza ulteriori fattori di rischio	
Molto alto		< 1,4 mmol/l e ≥ 50 % di riduzione
	CHD/ aterosclerosi nota [1]	
	DM tipo 2 DM tipo 1 con danno d'organo	
	Insufficienza renale cronica stadio G4 grave (eGFR < 30 ml/min)	
	FH [2] con CHD/aterosclerosi	

[1] MI, ACS, rivascolarizzazione coronarica/arteriosa, ictus ischemico, aneurisma aortico, PAVK
[2] FH = ipercolesterolemia familiare

TERAPIA: Stile di vita	Stop fumo Attività fisica: allenamento moderato (30-60 min. al giorno) Obiettivo BMI da 20 a 25 kg/m2 e circonferenza addominale <94 cm (m) e <80 cm (d) Alimentazione: ridurre acidi grassi saturi e trans, ridurre assunzione OH, alimentazione ad alto contenuto di fibre, ricca di frutta e verdure e omega3 (negli alimenti).
TERAPIA: Farmaci	**Statine:** terapia di 1°linea, aumentare fino a raggiungimento del target LDL o massima dose sopportata (raccomandazione classe I, livello A). **Ezetimibe:** da aggiungere a statina se target LDL non raggiunto (raccomandazione classe I, livello B). Da considerare in monoterapia se una terapia con statine non è tollerata (raccomandazione classe IIa, livello C) **Inibitore PCSK9:** in prevenzione secondaria, da aggiungere alla statina, per pazienti a rischio molto alto, che non raggiungono l'obiettivo alla massima dose tollerata di statina e di ezetimibe (raccomandazione classe I, livello A). in prevenzione primaria, per i pazienti ad alto rischio, ma senza ipercolesterolemia familiare, se non si raggiunge l'obiettivo di LDL, con la dose massima di statina tollerata e di ezetimibe (raccomandazione classe IIb, livello C). per i pazienti con ipercolesterolemia familiare a rischio molto alto (cioè con ASCVD o con un altro fattore di rischio maggiore) che non raggiungono l'obiettivo di colesterolo LDL con la massima dose tollerata di statina e di ezetimibe, è raccomandata la

	combinazione con inibitore PCSK9 (raccomandazione classe I, livello C) **Sequestrante degli acidi biliari:** se l'obiettivo non è raggiunto può essere considerata la combinazione di una statina con un sequestrante degli acidi biliari (raccomandazione classe IIb, livello C) **Acido Bempedoico:** approvato da Swissmedic 2020, non ancora in commercio in CH. Buona riduzione di LDL in combinazione con statine. **Inclisiran:** studio di fase 3. siRNA (small-interfering - RNA) in grado di ridurre l'LDL, interferendo con l'RNA messaggero per la PCSK9

1. Introduzione

- Le nuove linee guida sull'ipercolesterolemia ribadiscono il concetto "the lower, the better" relativamente alla riduzione assoluta del colesteolo LDL nel determinare il beneficio clinico.

Nota:
- molte delle raccomandazioni delle linee guida ESC/EAS sono basate su prove piuttosto limitate (JAMA,2019)
- le linea guida ESC/EAS Dyslipidemia ricevono 3 punti su 18 nella valutazione del portale Leitlinienwatch. La composizione dei gruppi di esperti, la mancanza di indipendenza degli autori principali e la mancanza di consulenza esterna sono fortemente criticati. Mentre la trasparenza è valutata piuttosto positivamente (Leitlinienwatch: ESC GL Dyslipidemia).

- **Classi delle raccomandazioni e livelli di evidenza**

Nella linea guida, le raccomandazioni sono classificate secondo l'evidenza scientifica disponibile.

Classe delle raccomandazioni	**Definizione**	
Classe I	Evidenza e/o accordo generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace	È raccomandato /indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergente di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento	
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia	Deve essere preso in considerazione
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione	Può essere presa in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso	Non è raccomandato

Livello di evidenza	
A	Dati derivanti da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
B	Dati derivanti da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri

2. Definizione, cause e significato clinico

2.1. Definizione

Iperlipidemia: aumento dei lipidi nel sangue: colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi (TG). Un tasso ematico elevato di colesterolo, in modo particolare della sua frazione LDL, è uno dei maggiori fattori di rischio per l'aterosclerosi e relative complicazioni cardiovascolari.

Dislipidemia: aumento del colesterolo plasmatico, dei trigliceridi o di entrambi, o basso livello di colesterolo HDL che contribuisce allo sviluppo di aterosclerosi.

L'ipercolesterolemia familiare:

- è presente nel 30% dei pazienti con malattia cardiovascolare o infarto cardiaco in giovane età (1).

- **Sospetto di ipercolesterolemia familiare se:**
  - Colesterolo totale ≥ 8 mmol/l, colesterolo LDL >4,9 mmol/l negli adulti
  - Colesterolo totale >6,7 mmol/l, colesterolo LDL >4,0 mmol/l nei bambini/adolescenti
  - Aterosclerosi prematura nel paziente o nella famiglia.

- Il punteggio del Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) convalidato per la diagnosi clinica d'ipercolesterolemia familiare può essere trovato su https://www.agla.ch/de/rechner-und-tools/agla-fh-rechner

2.2. Cause

Le cause possono essere sia primitive (genetiche) che secondarie.

Cause primitive (genetiche, mutazioni singole o multiple):
- con eccessiva produzione o eliminazione difettosa dei trigliceridi e di colesterolo LDL
- con ridotta produzione o eccessiva eliminazione di HDL (ad esempio: deficit di apo C-II, xantomatosi cerebro-tendinea, malattia da accumulo di esteri del colesterolo e Morbo di Wolman)

Cause secondarie (frequenti):
- Sedentarietà
- Sovrappeso
- Dieta (eccessivo apporto di calorie totali, grassi saturi, grassi trans e colesterolo)
- Diabete mellito
- Abuso di alcol
- Nefropatia cronica
- Ipotiroidismo
- Cirrosi biliare primitiva o altre malattie colestatiche del fegato
- Farmaci: tiazidici, beta-bloccanti, retinoidi, alcuni farmaci antivirali, ciclosporina, tacrolimus, estrogeni, progestinici e glucocorticoidi

Cause secondarie con bassi livelli di HDL colesterolo sono:
- Fumo
- steroidi anabolizzanti
- infezione da HIV
- la sindrome nefrosica

Le dislipidemie vengono normalmente classificate in base al tipo di incremento dei lipidi e delle lipoproteine (fenotipo di Fredrickson).

Un sistema più pratico classifica le dislipidemie come primarie o secondarie e le caratterizza per:

- Incremento solo del colesterolo (ipercolesterolemia pura o isolata)
- Incremento solo dei trigliceridi (ipertrigliceridemia pura o isolata)
- Incrementi sia del colesterolo che dei trigliceridi (iperlipidemia mista o combinata)

2.3. Significato clinico

La dislipidemia di per sé non provoca sintomi ma può condurre ad una malattia vascolare sintomatica: la coronaropatia, l'ictus e l'arteriopatia periferica.

Livelli elevati di colesterolo sono associati ad un aumento del rischio cardiovascolare (CV) e studi clinici intervenzionali hanno dimostrato che abbassare il colesterolo LDL riduce il rischio di eventi CV.

Livelli elevati di trigliceridi sono considerati un fattore di rischio CV indipendente ma debole. Tuttavia, il beneficio della terapia di riduzione dei trigliceridi, tranne nei casi di eccessiva ipertrigliceridemia, non è stato dimostrato.

3. Diagnostica

3.1. Screening

In caso di **prevenzione primaria** determinare per la prima volta il colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi:

- **Per pazienti ad alto rischio** per malattia cerebro-cardio-vascolare (presenza di DM, ITA, tabagismo o famigliarità):
  - tra 25 e 30 anni di età per gli uomini
  - tra 30 e 35 anni di età per le donne (evidenza "Uptodate" Grado 2C).
- **Per pazienti a basso rischio**:
  - a 35 anni di età per gli uomini
  - a 45 anni di età per le donne (evidenza "Uptodate" Grado 2C).

La ripetizione dell'esame è da prevedere:

- Per pazienti con valori largamente sotto la soglia per trattamento: **ogni 5 anni** (evidenza "Uptodate" Grado 2C).
- Per pazienti vicino o sopra la soglia per un trattamento: ogni 3 anni (evidenza "Uptodate" Grado 2C).

La misurazione dei lipidi dev'essere accompagnata da una valutazione di altri fattori di rischio cardiovascolare tra cui: il diabete mellito, l'abuso nicotinico, l'ipertensione arteriosa e l'anamnesi familiare di coronaropatia in un parente di primo grado maschio prima dei 50 anni o in un parente di primo grado femmina prima dei 65 anni

All'esame clinico ricerca di xantomi, arcus lipoides corneae.

<u>Screening nei bambini:</u>

- Bambini con fattori di rischio (per esempio: diabete, ipertensione, storia familiare di grave iperlipidemia o malattia cardiovascolare): profilo lipidico a digiuno dai 2 ai 8 anni.

3.2. Laboratorio

PREMESSA: I prelievi di sangue non devono essere effettuati obbligatoriamente a digiuno, poiché i valori di colesterolo post-prandiale si discostano solo di un massimo di 0.2 mmol/l e quindi non sono clinicamente significativi.

Esistono però due modalità per determinare il valore del **colesterolo LDL**:
- un'analisi diretta (misurata) dove non è importante essere a digiuno (nei grandi laboratori).
- un'analisi indiretta (calcolata): in questo caso il valore LDL viene calcolato con la formula di Friedwald che tiene in conto del valore dei trigliceridi per cui l'esame è più preciso a digiuno.

Formula di Friedwald: Colesterolo LDL = colesterolo totale - [colesterolo HDL + (trigliceridemia/5)].

Eccezioni: **nei pazienti diabetici**: è bene effettuare il prelievo sempre a digiuno poiché i diabetici hanno fino a 0,6 mmol/l di LDL in meno nel post-prandiale.

Cosa misurare?

- **Profilo lipidico sierico** (colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi) (Grado di evidenza IC).
- **Non-HDL-colesterolo** (=colesterolo totale – colesterolo HDL) o l'**apolipoproteina B** (ApoB) possono essere usati come marcatori alternativi del rischio CV e come valutazione della terapia nei pazienti diabetici, nell'obesità e nei pazienti con alti valori di trigliceridi. Questo perché la determinazione del LDL può essere imprecisa e a volte dare dei valori troppo bassi (Grado di evidenza IC).
- La **lipoproteina (a)/Lp(a)** è un fattore di rischio cardiovascolare. Una Lp(a) moderatamente elevata >50 mg/dl (>120 nmol/l) aumenta il rischio di malattie cardiovascolare in presenza di altri fattori di rischio. Una Lp(a) fortemente elevata >180 mg/dl (>432nmol/l) è considerata un fattore di rischio isolato. Di regola è geneticamente determinato, una singola misurazione è sufficiente.

Quando determinare la Lp(a) (5):
- Nei pazienti che hanno avuto eventi ischemici in assenza di dislipidemia o con solo lieve dislipidemia, soprattutto se giovani.
- Pazienti affetti da ipercolesterolemia ereditaria.
- Forte storia familiare positiva per eventi cardiovascolari senza evidenzia di fattori di rischio classici e ipercolesterolemia familiare.
- Pazienti affetti da scompenso cardiaco o angina con dislipidemia assente o lieve.

Nota: la Lp(a) può essere abbassata con gli iPCSK9 anche se questa non è ancora un'indicazione sufficiente né riconosciuta dalle CM per il loro utilizzo.

La misurazione è raccomandata per eseguire una stratificazione del rischio cardiovascolare (Raccomandazione basata sul consenso degli esperti, Grado di evidenza IIa/C). L'oligonucleotide antisenso per la riduzione della Lp(a) AKCEA-APO(a)-LRx è attualmente in uno studio di fase 3.

Esame di laboratorio supplementari:
- Glicemia a digiuno
- TSH (esclusione dell'ipotiroidismo)
- Transaminasi e CK prima di iniziare la terapia con la statina e controllo delle transaminasi a 8 settimane dopo l'inizio della terapia o l'aumento della dose.
- Creatinina
- Proteinuria (sticks urine)

3.3. Tecniche di imaging cardiovascolare nella determinazione del rischio cardiovascolare totale

Individui asintomatici appartenenti ad una classe di rischio moderato possono essere riclassificati in una categoria di rischio maggiore con **l'identificazione di calcificazioni coronariche** tramite TAC (punteggio CAC) o l'identificazione di ateromasia carotidea o femorale con eco-doppler (meno rilevante la misura dello spessore intima-media a livello carotideo).

Per quali pazienti è giustificato fare un imaging cardiovascolare?

- Nei pazienti asintomatici a rischio basso o moderato, potenzialmente candidabili a terapia con statine il **punteggio CAC (calcio dell'arteria coronarica) e l'eco-doppler arterioso della carotide o dell'arteria femorale** 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).
- Nei 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.

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.

Il rilevamento di calcificazioni coronariche alla cardio-TAC è un buon parametro per valutare il carico aterosclerotico totale e la correlazione con gli eventi cardiovascolari (6). L'assenza di calcio nelle coronarie ha un alto valore predittivo negativo.

IMPORTANTE: il punteggio CAC aumenta con la terapia con statine, come espressione della riparazione della placca. Nei pazienti già trattati, la determinazione del punteggio CAC per la stratificazione del rischio non è quindi utile (7).

4. Valutazione del rischio individuale

Vi è un consenso generalizzato e consolidato sul fatto che la valutazione del rischio cardiovascolare è la premessa indispensabile per qualsiasi intervento di tipo preventivo (non farmacologico e/o farmacologico) sia a livello di singolo individuo sia a livello di popolazione.

L'indicazione ad un trattamento è sensata in caso di un rischio di evento cerebro-cardio-vascolare a 10 anni di almeno 10% (utile lo strumento AGLA per la stratificazione del rischio: www.agla.ch).

AGLA SCORE E ESC/EAS SCORE

- In Svizzera, per il calcolo del rischio cardiovascolare, è stato stabilito il punteggio AGLA, che calcola il rischio assoluto in 10 anni per un evento coronarico fatale o un infarto miocardico non fatale: http://www.agla.ch/risikoberechnung/agla-risikorechner
- Un'alternativa è l'ESC/EAS SCORE, che stima il rischio a 10 anni di mortalità per eventi cardiovascolari. Applicata alla Svizzera, la variante SCORE che si applica alle regioni a basso rischio: http://www.scores.bnk.de/esc.html

IMPORTANTE: In caso di malattia cardiovascolare esistente o di un forte aumento dei fattori di rischio individuali (colesterolo totale > 8 mmol/l, colesterolo LDL > 4,9 mmol/l, pressione sanguigna ≥180/110 mmHg, insufficienza

renale da moderata, ipercolesterolemia familiare) il calcolo del punteggio non è necessario, queste persone sono automaticamente considerate pazienti ad alto rischio (Tabella 1 nel capitolo 5).

I pazienti con diabete mellito hanno un rischio cardiovascolare almeno alto. Secondo l'AGLA, tutti i diabetici (tranne il diabete tipo 1 senza danni agli organi bersaglio) sono direttamente assegnati alla categoria con rischio molto alto. La linea guida ESC differenzia i diabetici in base alla presenza di danni agli organi bersaglio, di fattori di rischio aggiuntivi e della durata del diabete (tabella 1 del capitolo 5).

Altri indicatori del rischio cardiovascolari sono stati aggiunti nelle linee guida ESC del 2019.
Si tratta di:

- Imaging cardiovascolare non invasivo:
    - misurazione precisa della quantità di calcio coronarico (Calcium Score Index) nella Cardio-TAC (IIaB)
    - ecografia delle arterie femorali e carotidee per il rilevamento di placche (IIbB)
- Deprivazione sociale, stress psicosociale, grave malattia psichiatrica
- Obesità e obesità centrale (misurati da BMI e circonferenza addominale)
- Inattività fisica
- Stress psicosociale
- Storia familiare positiva per malattia cardiovascolare precoce (uomini <55 anni, donne <60 anni).
- Malattia infiammatoria cronica immunomediata
- Patologie psichiatriche maggiori
- Trattamento per l'infezione da HIV
- Fibrillazione atriale
- Presenza di ipertrofia ventricolare sinistra
- Insufficienza renale cronica
- Sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno
- Fegato grasso non alcolico
- Lp(a)

Note:

- Secondo il consenso degli esperti dell'ESC, questi ulteriori fattori di rischio cardiovascolare potrebbero essere utilizzati per i pazienti con rischio da basso a moderato e permetterebbero di aggiustare il rischio se necessario.
- Le placche evidenziate sulle arterie carotidi o sulle arterie femorali sono associate a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Ad oggi, tuttavia, nessuno studio ha affrontato la questione dell'efficacia degli agenti ipolipemizzanti in pazienti con presenza di placche non stenosanti.
- Il rilevamento di calcificazioni coronariche alla cardio-TAC è un buon parametro per valutare il carico aterosclerotico totale e la correlazione con gli eventi cardiovascolari (6).
- Da ricordare che il punteggio CAC aumenta con la terapia con statine, come espressione della riparazione della placca. Nei pazienti già trattati, la determinazione del punteggio CAC per la stratificazione del rischio non è quindi utile (7).

IMPORTANTE: Se il profilo lipidico è particolarmente patologico bisogna considerare assolutamente la presenza dell'ipercolesterolemia familiare (FH). Infatti, questi pazienti hanno un rischio cardiovascolare molto più elevato di quello che si può valutare con i calcolatori classici. **Il punteggio AGLA non è applicabile per l'ipercolesterolemia familiare:** il rischio di infarto miocardico in 10 anni senza terapia è >50%.

<u>Sospetto di ipercolesterolemia familiare:</u>

- Colesterolo totale ≥ 8 mmol/l, colesterolo LDL >4,9 mmol/l negli adulti
- Colesterolo totale >6,7 mmol/l, colesterolo LDL >4,0 mmol/l nei bambini/adolescenti
- Aterosclerosi prematura nel paziente o nella famiglia.

Il punteggio del Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) convalidato per la diagnosi clinica d'ipercolesterolemia familiare può essere trovato su
https://www.agla.ch/de/rechner-und-tools/agla-fh-rechner

5. Trattamento della dislipidemia

5.1.Strategia e obiettivi

- Il trattamento della dislipidemia dipende dal rischio cardiovascolare totale determinato individualmente e dal valore target del colesterolo LDL secondo le linee guida ESC e AGLA (8).
- Le modifiche delle abitudini alimentari e dello stile di vita (sezione 5.2.) costituiscono comunque la base della prevenzione primaria e dovrebbero accompagnare qualsiasi trattamento farmacologico necessario in tutte le categorie a rischio.

Raccomandazione per la riduzione farmacologica del colesterolo LDL:

1. 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).
2. Se l'obiettivo della terapia non viene raggiunto nonostante la dose massima tollerata, raccomandata la combinazione con Ezetimibe (raccomandazione classe I, livello B).
3. Se una terapia con statina non è tollerata a qualunque dosaggio (anche dopo Rechallenger) da considerare monoterapia con ezetimibe (raccomandazione classe IIa, livello C)
4. In prevenzione secondaria, per pazienti a rischio molto alto, che non raggiungono l'obiettivo alla massima dose tollerata di statina e di ezetimibe, è raccomandata la combinazione con un inibitore PCSK9 (raccomandazione classe I, livello A).
5. In prevenzione primaria, per i pazienti ad alto rischio, ma senza ipercolesterolemia familiare, se non si raggiunge l'obiettivo di LDL, con la dose massima di statina tollerata e di ezetimibe, può essere considerata la combinazione con un inibitore di PCSK9 (raccomandazione classe IIb, livello C).
6. Per i pazienti con ipercolesterolemia familiare a rischio molto alto (cioè con ASCVD o con un altro fattore di rischio maggiore) che non raggiungono l'obiettivo di colesterolo LDL con la massima dose tollerata di statina e di ezetimibe, è raccomandata la combinazione con inibitore PCSK9 (raccomandazione classe I, livello C)
7. Se una terapia con statina non è tollerata a qualunque dosaggio (anche dopo Rechallenger) può essere considerato anche un inibitore di PCSK9 aggiunto ad Ezetimibe (raccomandazione classe IIb, livello C)
8. Se l'obiettivo non è raggiunto può essere considerata la combinazione di una statina con un sequestrante degli acidi biliari (raccomandazione classe IIb, livello C)

- Strategia "spara e dimentica"
  - Consiste nel somministrare una dose fissa di statina senza controllare i valori target:
  - <u>Vantaggio</u>: facile da eseguire, il beneficio è comunque provato (11).
  - <u>Svantaggio</u>: probabilmente la riduzione del rischio cardiovascolare non è ottimale nei pazienti ad alto rischio, soprattutto nella prevenzione secondaria.
  - Se possibile, si dovrebbe scegliere la strategia "treat-to-target".

- Per valutare l'efficacia della terapia, gli esami di laboratorio dovrebbero essere effettuati 8 (4-12) settimane dopo l'inizio della terapia e, se necessario, i medicamenti vengono titolati verso l'alto fino al raggiungimento del valore target desiderato delle LDL (-> Tabella 1).
- Per Colesterolo totale, HDL e trigliceridi non vi sono valori target derivati da studi clinici. Per le HDL, l'evidenza mostra che bassi livelli - anche con bassi livelli di colesterolo LDL - sono associati a un aumento della morbidità coronarica; tuttavia, gli aumenti di HDL non riducono la progressione dell'aterosclerosi (9, 10).

Tabella 1: valori target delle LDL a seconda del rischio cardiovascolare

Rischio cardiovascolare	Punteggio AGLA	Obiettivo LDL
Basso	**< 10 %**	< 3 mmol/l
Moderato	**10–20 %**	< 2,6 mmol/l
Alto	**> 20 %**	< 1,8 mmol/l e ≥ 50 % di riduzione
	Rischio cardiovascolare individuale **molto elevato** Colesterolo tot. > 8 mmol/l LDL > 4, 9 mmol/l PA > 180/110 mmHg, IRC di grado moderato (eGFR 30-59 ml/min)	
	Iperlipidemia familiare senza ulteriori fattori di rischio	
Molto alto		< 1,4 mmol/l e ≥ 50 % di riduzione
	CHD/ aterosclerosi nota [1]	
	DM tipo 2 DM tipo 1 con danno d'organo	
	Insufficienza renale cronica stadio G4 grave (eGFR < 30 ml/min)	
	FH [2] con CHD/aterosclerosi	

[1] MI, ACS, rivascolarizzazione coronarica/arteriosa, ictus ischemico, aneurisma aortico, PAVK
[2] FH = ipercolesterolemia familiare

Valutazione critica dei nuovi obiettivi di colesterolo LDL

Il beneficio della terapia mirata ai nuovi obiettivi di LDL non è ancora stato esplicitamente indagato o dimostrato in nessuno studio randomizzato. Tuttavia, gli studi di intervento controllati randomizzati e le metanalisi mostrano che maggiore è la riduzione del colesterolo LDL, maggiore è la riduzione del rischio cardiovascolare. La raccomandazione dell'ESC per la riduzione intensiva del colesterolo deriva da questa correlazione e dagli studi di associazione genetiche (cosiddetti studi di randomizzazione mendeliani).

Più alti sono i livelli basali di colesterolo LDL, maggiore è la riduzione della mortalità con una diminuzione intensiva rispetto a quella meno intensiva (metanalisi comprendente 34 studi con statine, ezetimibe e inibitori PCSK9 [12]). Questo effetto è indipendente dai livelli basali di colesterolo LDL solo nell'infarto miocardico. Il beneficio prognostico era comunque evidente solo a livelli basali di LDL di 2,6 mmol/l o superiori. Per valori inferiori non hanno confermato nessun effetto sulla mortalità cardiovascolare.

I valori target ora ulteriormente modificati per la profilassi secondaria sono dovuti agli studi sull'endpoint con ezetimibe e gli inibitori PCSK9. In IMPROVE-IT (13), l'abbassamento intensivo del colesterolo LDL a 1,4 mmol/l in aggiunta a ezetimibe rispetto a 1,8 mmol/l con la monoterapia di statine, ha portato a una significante riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con cardiopatia ischemica stabile, anche se con un alto NNT. Il beneficio aggiuntivo si basa su una riduzione significativa degli infarti del miocardio

(13,1% contro 14,8%; NNT = 412/anno) e degli ictus (4,2% contro 4,8%). Tuttavia, questa terapia non riesce a prolungare la vita.

Gli studi FOURIER (14) sugli inibitori PCSK9 con Evolocumab/Repatha (ASCVD e ≥ 1 fattore di rischio) e ODYSSEY OUTCOME (15) con Alirocumab/Praluent (dopo ACS!) mostrano una significativa diminuzione di eventi cardiovascolare con riduzione intensiva delle LDL <1,4 mmol/. Come in FOURIER, è evidente nello studio ODYSSEY OUTCOME che l'effetto è fortemente dipendente dal livello di LDL basale: LDL ≥ 2,6 mmol/l ha portato a una riduzione degli eventi cardiovascolari di -24% RRR o -3,4% ARR con un NNT = 29 e significativa riduzione della mortalità per tutte le cause. Mentre per LDL< 2,6 mmol/l c'era -15% RRR o -1,6% ARR con un NNT = 66 senza nessun effetto sulla mortalità. Entrambi gli studi non hanno mostrato alcun effetto sulla mortalità cardiovascolare al follow-up a 2-3 anni. In un sottogruppo di partecipanti allo studio europeo di FOURIER (corrispondente al 63% di tutti i partecipanti), la diminuzione degli eventi cardiovascolari non fatali (combinazione di infarto del miocardio, ictus o morte per cause cardiovascolari) non è statisticamente confermata in modo inequivocabile, e la mortalità complessiva è addirittura leggermente aumentata rispetto al braccio di controllo (vedi analisi dettagliata dell'Istituto per la qualità e l'efficienza nell'assistenza sanitaria (IQWIG) -> IQWIG, 2018, e a-t 2017; 48: 34-6).

Conclusione

Nel complesso, la questione dell'attuazione dei nuovi valori obiettivo più rigorosi deve essere posta in modo critico. Nella prevenzione primaria, solo i pazienti con un alto rischio a 10 anni possono beneficiare delle statine con un bilancio beneficio/danno favorevole (16).

Bisogna considerare anche l'aspetto economico poiché solo il 20% circa dei pazienti con cardiopatia ischemica raggiunge un valore target di 1,8 mmol/l in terapia con statine (17), l'ulteriore riduzione del colesterolo LDL da 1,8 a 1,4 mmol/l implica un aumento dell'uso degli inibitori PCSK9 e quindi un notevole aumento dei costi del trattamento (circa 18 CHF/d, in confronto con la statina circa 0,60 CHF/d). Nella profilassi secondaria, soprattutto in caso di eventi cardiovascolari ricorrenti, questo può essere giustificato. Tuttavia, non è certo se i pazienti in profilassi primaria, ad esempio i diabetici con danno agli organi bersaglio o grave insufficienza renale, che sono anche considerati ad altissimo rischio, traggano beneficio da un abbassamento dei lipidi così aggressivo (18).

mediX raccomanda

I nuovi e severi target di colesterolo LDL dovrebbero essere discussi individualmente con i pazienti ad alto rischio. Oltre alle informazioni sulle nuove raccomandazioni delle società professionali svizzere ed europee, questo include anche il chiarimento dei dubbi giustificati sul fatto che i valori obiettivi più severi abbiano un beneficio aggiuntivo significativo e quindi debbano essere raggiunti in ogni circostanza.

Per i pazienti grandi anziani si consiglia un target "semplificato" LDL < 2.6 mmol/L. E' importante una decisione condivisa che tenga conto di tutto il contesto del paziente in particolare le sue preferenze e gli "anni di vita senza malattia guadagnati ".

5.2. Modifiche dello stile di vita

		Effetto su (+++ > 10 % / ++ 5– 10 % / + < 5 %)		
		LDL+TC	TGL	HDL
Smettere di fumare	Riduce il rischio cardiovascolare in generale e aumenta le HDL			+
Attività fisica	Allenamento moderato 3,5-7 h/settimana oppure 30-60 min al giorno	+	++	+++
Peso corporeo	Obiettivo BMI da 20 a 25 kg/m2 e Circonferenza addominale <94 cm (m) e <80 cm (d)	++	+	++
Nutrizione	Acidi grassi saturi <10%, da sostituire con acidi grassi polinsaturi ed evitare gli acidi grassi trans	++	++	++
	Fitosteroli e fibre alimentari / dieta ad alto contenuto di fibre inibiscono l'assorbimento intestinale di colesterolo	++		
	Riso rosso: blocca la HMG-CoA reduttasi	++		
	Riduzione del consumo di alcool: Max. 2 bicchieri = 20 g (m) 1 bicchiere = 10 g (d) Consigliata l'astinenza dall'alcol nell'ipertrigliceridemia		+++	++

(Panoramica, modificata dalla linea guida ESC iperlipidemia 2019)

Integratori nutrizionali/acidi grassi Omega-3

- Studi osservazionali mostrano che il consumo di pesce (almeno 2 volte alla settimana) e di alimenti vegetali ricchi di acidi grassi omega-3 (come ad esempio: le noci) riducono la mortalità per malattie cardiovascolari, ma non hanno effetti rilevanti sul profilo lipidico plasmatico (19).
- Le capsule di olio di pesce non sono raccomandate. La loro efficacia non è stata provata; al contrario, lo studio "Forza" (con la preparazione di olio di pesce Epanova = miscela EPA/DHA) è stato terminato prematuramente (20) per un dubbio sull'aumento dell'incidenza del tumore prostatico. In questo contesto, e da un punto di vista ecologico (1/8 del pescato mondiale è destinato alla produzione di integratori alimentari di omega 3), l'assunzione di capsule di olio di pesce non può essere giustificata.
- Ad oggi, solo lo studio REDUCE-IT (21), ha dimostrato un effetto rilevante di una preparazione di omega-3. Utilizzando l'acido eicosapentaenoico (EPA) altamente purificato in una dose elevata di 2 x 2 g/die è stata osservata una riduzione significativa degli eventi ischemici e della mortalità cardiovascolare, ma con effetti collaterali non trascurabili: circa il 5% di fibrillazione atriale, il 6% di edema agli arti inferiori, quasi il 3% di sanguinamenti gravi. Il preparato (Vascepa®) è stato finora approvato solo negli USA.

5.3. Farmaci

5.3.1. Statine

Farmaci di prima scelta.

Effetto:

Le statine riducono la formazione epatica di colesterolo inibendo l'attività del HMG-CoA reduttasi.

L'intensità della riduzione delle LDL varia tra le diverse statine, dipende dal dosaggio e dalla predisposizione genetica. Le statine a moderata intensità raggiungono il 30-50%, quelle ad alta intensità ≥50% di riduzione del colesterolo LDL. Atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina sono considerate statine potenti.

Le statine riducono i trigliceridi del 10-20 % e aumentano le HDL solo leggermente, nel migliore dei casi dal 1 al 10%, mentre l'effetto sulla Lp(a) è solo marginale.

Hanno un effetto stabilizzante sulle placche dovuto all'effetto "pleiotropico" e "antinfiammatorio" (in vitro).

Secondo diverse metanalisi, l'abbassamento delle LDL di 1 mmol/l riduce il rischio relativo di eventi cardiovascolari di circa il 22% in 5 anni (22).

Effetti collaterali, interazioni e controindicazioni

Disturbi muscolari (23)

- Miopatia senza modifiche della creatininachinasi (frequenza del 5-15%)
- Rabdomiolisi: dolore muscolare con aumento del CK di >10- 40 volte il limite superiore normale (raro, più della metà dei casi sotto co-medicazioni)
- Rabdomiolisi muscolare e mioglobinuria con casi estremi di insufficienza renale terminale.
  Nota: i sintomi muscolari di solito iniziano entro poche settimane fino a 4 mesi dopo l'inizio della terapia con le statine e scompaiono da pochi giorni a 4 settimane dopo l'interruzione della statina.

Miopatia da statine

STRATEGIE possibili:

Interruzione del trattamento con statina
Sempre se rabdomiolisi
Valutare sempre la sospensione della statina se terapia in prevenzione primaria
Scegliere un'altra statina
Ridurre il dosaggio della statina alternando se necessario (p.es: una pastiglia ogni 2 giorni)
COENZIMA Q10 (da 100 a 200 MG/DI). Può essere somministrato in casi individuali anche se non vi è nessuna chiara evidenza di beneficio dimostrata da studi clinici (23, 24).

Rischio di diabete mellito tipo 2 (relativo 9%, assoluto 0.2%)

- Le statine possono aumentare leggermente il rischio di sviluppare il DM di tipo 2. NNH= 1.020/anno (25).
- Il rischio è aumentato nei pazienti con obesità, resistenza all'insulina, nei pazienti anziani, nelle statine potenti e ad alto dosaggio.

Effetti collaterali epatici

Un lieve rialzo dell'ALAT si verifica nel 0,5 al 2% dei pazienti sotto statina. Un aumento delle transaminasi clinicamente rilevante, cioè ≥ 3 volte la norma superiore e soprattutto un'epatotossicità o una progressione verso l'insufficienza epatica sono estremamente rari.

Rischio di ictus emorragico

Vi sono risultati contradditori di un potenziale aumento del rischio di ictus emorragico ma la questione non è stata definitivamente chiarita.

Interazioni

Tutte le statine, tranne pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina, sono metabolizzate a livello epatico attraverso il citocromo P450. Anche i substrati metabolizzati dal CYP3A4 possono potenzialmente interagire e aumentare il rischio di miopatia o rabdomiolisi:

- Antibiotici macrolidi (eritromicina, claritromicina)
- Antimicotici azolici (itraconazolo, ketoconazolo)
- Inibitori della proteasi dell'HIV
- Immunosoppressori (ciclosporina, sirolimus, tacrolimus)
- Benzodiazepine (diazepam, midazolam)
- Calcio antagonisti (verapamil, diltiazem, amlodipina)
- Amiodarone
- Ranolazina
- Gemfibrozil*
- Succo di pompelmo

* Gemfibrozil non deve essere combinato con la statina a causa del rischio di miopatia mentre la combinazione con altri fibrati (fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato) è possibile.

Nota: Se necessario, la statina deve essere temporaneamente sospesa (ad esempio in caso di terapia con macrolidi) o, in caso di co-medicazione a lungo termine con un farmaco metabolizzato dal CYP3A4, si deve sostituire con una delle seguenti statine: pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina.

Controindicazioni: cirrosi scompensata, insufficienza epatica acuta, colestasi

5.3.2. Inibitori dell'assorbimento del colesterolo

- L'ezetimibe è una terapia di seconda linea in caso di intolleranza alle statine o in combinazione con una statina se l'obiettivo terapeutico non è raggiunto con la monoterapia.
- Effetti
  - Ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo proveniente dalla dieta e di quello biliare, aumentando di conseguenza l'espressione dei recettori LDL epatici con richiamo del colesterolo plasmatico.
  - L'ezetimibe riduce il colesterolo LDL del 15-22% con forti differenze, poiché l'assorbimento del colesterolo alimentare varia individualmente tra il 10 e il 90% (26). L'uso dell'ezetimibe è particolarmente efficace con i cosiddetti "iperassorbenti"; in aggiunta a una terapia di statine consolidata, si può ottenere una riduzione supplementare delle LDL del 21-27%. In confronto, un raddoppio della dose di statine provoca solo una riduzione delle LDL di un ulteriore 6% (regola del 6).
  - Le HDL sono leggermente aumentate dall'ezetimibe (3%) e i trigliceridi sono diminuiti dell'8% (27).

5.3.3. Inibitori PCSK9

- Evolocumab/Repatha e Alirocumab/Praluent. Applicazione: ogni 2 settimane o ogni 4 sottocutanea.
- Limitatio
  - La terapia richiede la prescrizione di uno specialista (diabetologo, angiologo, cardiologo) e l'approvazione dei costi da parte dalla cassa malati.
  - Gli inibitori PCSK9 sono considerati indicati quando è necessario un ulteriore abbassamento delle LDL nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato, cioè quando i valori target di LDL non possono essere raggiunti per almeno 3 mesi con il dosaggio massimo tollerato di almeno 2 diverse statine e/o ezetimibe.
  - In prevenzione primaria solo in pazienti ad alto rischio con:
    - LDL > 5,0 mmol/l in un'ipercolesterolemia familiare
    - LDL > 4,5 mmol/l negli adulti con ipercolesterolemia familiare eterozigote grave con almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: diabete mellito, Lp(a) > 50 mg/dl o 120 nmol/l, ipertensione grave.
- Effetto
  - Anticorpi monoclonali umani che inibiscono la PCSK9. Questo aumenta l'espressione dei recettori delle LDL e l'assorbimento delle LDL negli epatociti diminuendo così i livelli di LDL circolanti.

- Gli inibitori della PCSK9 causano una riduzione delle LDL di circa il 60 %, in combinazione con le statine a dose massima fino al 73%. Gli inibitori delle PCSK9 riducono anche i trigliceridi (-26%) e aumentano leggermente le HDL (9%). A differenza delle statine abbassano anche la Lp(a) del 30-40 %.

5.3.4. Resine e sequestranti degli acidi biliari

- Colestiramina (Quantalan), colesevalam
- Sono resine capaci di legare gli acidi biliari e sequestrarli dalla circolazione entero-epatica. L'aumentata produzione di bile nel fegato causa un aumento d'espressione del recettore LDL con conseguente riduzione del colesterolo LDL circolante fino al 18-25%.

Effetti indesiderati di questa classe di farmaci, sono gastrointestinali, soprattutto nausea, dispepsia, flatulenza o costipazione. Alcuni accorgimenti per migliorare la sintomatologia dei pazienti consistono nell'assunzione di abbondanti quantità di acqua con il farmaco e nell'incremento graduale della dose in fase iniziale.

5.3.5. Acido Bempedoico NUOVO

Si tratta di un medicamento approvato nel 2020 da Swissmedic e già utilizzato in Europa (nome farmaceutico: NILEMDO).

Agisce inibendo la formazione di LDL a livello epatico a monte del target delle statine e non agisce sul tessuto muscoloschelettrico.

Recenti studi hanno mostrato una buona efficacia nel ridurre l'LDL in associazione con una statina (32, 33).

5.3.6. Inclisiran NUOVO, studi fase 3

Inclisiran (Leqvio, novartis): è un siRNA (small-interfering - RNA) in grado di ridurre l'LDL, interferendo con l'RNA messaggero per la PCSK9 (34,35). Vantaggio: solo 2 somministrazioni sottocute all'anno, probabilmente più economico degli attuali inibitori PCSK9.

6. Casi speciali

6.1. Pazienti giovani e rischio a lungo termine nella dislipidemia

- Il trattamento della dislipidemia si basa sul rischio cardiovascolare totale determinato individualmente e in base al valore di colesterolo LDL. Oltre al tasso di colesterolo LDL, anche la durata dell'esposizione è importante: analogamente al " Pack year" dei fumatori, è stato quindi introdotto il termine "anni di colesterolo LDL". La dislipidemia congenita è correlata ad un rischio più elevato rispetto alla dislipidemia acquisita in età avanzata. Questi pazienti dovrebbero essere trattati precocemente se sono in una categoria di rischio corrispondente.
- I punteggi solitamente utilizzati per il calcolo del rischio, come l'AGLA o l'ESC/EAS SCORE, determinano solo il rischio a 10 anni. Se i pazienti più giovani non soddisfano i criteri per l'iperlipidemia familiare (vedi capitolo 4) e quindi hanno comunque un alto rischio cardiovascolare, AGLA suggerisce (nel caso di uomini <40 anni e donne <50 anni) di simulare un'età di 60 anni nel calcolare lo score di AGLA.
- Come alternativa alla simulazione dell'età AGLA, il modello LIFE-CVD con il calcolatore online https://u-prevent.com offre uno strumento utile nella consulenza dei giovani pazienti iperlipidemici per valutare la prognosi individuale a lungo termine e gli effetti della terapia (di una terapia ipolipemizzante, nonché anti-ipertensiva e antitrombotica o la cessazione del fumo) (28).

6.2. Pazienti anziani

- La terapia con statine è raccomandata per la prevenzione secondaria nei pazienti anziani (> 65 anni) con malattia cardiovascolare nota (IA), mentre nella prevenzione primaria è raccomandata fino a ≤ 75 anni (IA).
  La meta-analisi pubblicata nel 2019 ha mostrato che **nella prevenzione primaria dei pazienti anziani, il beneficio della terapia con statine è sufficientemente provato solo per il gruppo di età tra 65-75 anni, nell'età > 75 anni i dati non sono ancora concludenti (29, 30).**
- Gli effetti collaterali si verificano più frequentemente nei pazienti più anziani che prendono le statine a causa della farmacocinetica e della farmacodinamica alterate e della polimedicazione. Soprattutto se combinati con altri farmaci metabolizzati dal citocromo P450 o con dosi di statina elevate.

Nota: se strettamente necessario, negli anziani, si raccomanda di iniziare le statine con basse dosi specialmente nel caso di insufficienza renale e/o potenziale interazioni con altri farmaci e **di titolare lentamente** secondo target desiderato (IC).

6.3. Insufficienza cardiaca

- La terapia con statine riduce l'incidenza dell'insufficienza cardiaca nei pazienti con CHD (31). Beneficio per i pazienti con insufficienza cardiaca con ridotta LVEF (32).

6.4. Insufficienza renale cronica

- I pazienti con insufficienza renale cronica hanno un rischio cardiovascolare importante. Allo stadio G 3 (Insufficienza renale cronica di grado moderato-grave con GFR 30-59 ml/min) appartengono al gruppo ad alto rischio, allo stadio G4-5 (insufficienza renale cronica di grado avanzato con GFR < 30 ml/min) o in dialisi appartengono al gruppo a rischio molto alto.
- L'efficacia della terapia con statine sembra diminuire con la riduzione dell'eGFR. Nei pazienti non ancora in dialisi (stadio G3-5), la terapia con statine è raccomandata (IA). Si consiglia cautela nei pazienti anziani con un eGFR < 30 ml/min. Il beneficio della terapia intensiva con statine in questo contesto è debole. Per i pazienti in emodialisi, il beneficio della terapia con statine non è ancora stato provato e non è raccomandato (33, 34).

6.5. Ipertrigliceridemia

- Non ci sono dati di studi seri che indicano quali pazienti con ipertrigliceridemia richiedono un trattamento e, in tal caso, con quale terapia.
- Fondamentali sono attualmente le misure non farmacologiche: perdita di peso, esercizio aerobico, evitare i farmaci che aumentano i trigliceridi, controllo rigoroso della glicemia nei diabetici, trattamento dell'ipertensione, astinenza dalla nicotina.
- Le statine sono raccomandate come farmaci di prima scelta per la categoria ad alto rischio e TG > 2,3 mmol/l (IB).
- Come opzione complementare, il feno- o bezafibrato possono essere considerati se le LDL sono nel range target mentre i trigliceridi rimangono > 2,3 mmol/l (IIbB).

medix ticino

7. Note editoriali

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021.
2. Basile J, Bloch MJ: Overview of hypertension in adults. UpToDate
3. Chalmers, J, et al. : WHO-ISH hypertension Guidelines Committee. 1999 Guidelines for Management of Hypertension. J Hypertension 1999, 17 :151-185.
4. Thomopoulos C, et al.: Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2016 Apr;34(4):613-22.
5. Ettehad D, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):957-967.
6. Apple LJ: Overweight, obesity, and weight reduction in hypertension. UpToDate, aufgerufen 4/2020
7. IQWIG: Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion. 2006
8. IQWIG: Kochsalzreduktion bei essenzieller Hypertonie - Rapid Report, 2009
9. IQWIG: Steigerung der Körperlichen Aktivität bei essenzieller Hypertonie, 2010
10. Apple LJ: Salt intake, salt restriction, and primary (essential) hypertension. UpToDate, aufgerufen 4/2020
11. Mente A, et al. : Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. The Lancet 2016;388: 465-475|.
12. Arznei-telegramm: Hochdruckmittel: Einnahme zur Nacht besser als am Morgen? a-t 2019; 50: 117-9
13. Neil R. Poulter NR. et al. : Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure The HARMONY Trial. Hypertension. 2018;72:870–873
14. Hermida RC, et al.: Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. European Heart Journal (2019) 0, 1–12
15. Wright, JM, Musini, VM: First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001841. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub2
16. Mann JFE: Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension. UpToDate, aufgerufen 4/2020
17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002 Dec 18;288(23):2981-97.
18. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD001841. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3.
19. Roush GC, et al.: Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. Hypertension. 2015 May;65(5):1041-6
20. Wysonge CS, et al.: Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 20;1:CD002003. doi: 10.1002/14651858
21. Bangalore, S, Messerli, FH: Betablockers in Hypertension – to use or not to use? Kardiovaskuläre Medizin 2008;11(4):117–123.
22. Lindholm LH, et al.: Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366:1545-1553.
23. Dahlöf, B, et al.: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 362 (9395):1527-1535.
24. Dahlöf B, et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
25. Pedersen SA, et al.: Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. JAAD 2018; 78:673-681

26. Rutten FH, et al.: Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2010; 170:880–887.
27. The SPRINT Research Group: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015; 373:2103-2116.
28. Odden MC, et al.: Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. Arch Intern Med. 2012 Aug 13;172(15):1162-8
29. Musini, VM, et al.: Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD000028.
30. Beckett, NS, et al.: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358:1887-1898.
31. Douros A, et al.: Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study. EUROPEAN HEART JOURNAL, Volume 40, Issue 25, 1 July 2019, Pages 2021–2028, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz071
32. Kausis K. Ray, Harold E. Vays et al.: Safety and Efficacy of Bempedoic acid to reduce LDL Cholesterol. NEJM marz, 2019.
33. Christie M. Ballantyne et al.: Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patiets with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. European Journal of Preventive Cardiology, ESC, 2020, Vol.27 (6), 593-603
34. Raal FJ. Kallend D, Ray KK and al: Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familiar Hypercholesterolemia, N Engl J Med 2020; 382 (16): 1520.
35. Pubmed, 2 studi di fase 3: Raal FJ. Kallend D, Ray KK and al: trials of Inclisiran in Patients with elevated LDL Cholesterol.

Guidelines

1. Schweizerische Hypertonie Gesellschaft (SHG): http://www.swisshypertension.ch/
2. Ultime linee guida ESC (28 agosto 2021) (www.escardio.org / guidelines)
3. US-amerikanische Guideline: 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults
4. European Society of Hypertension (ESH): 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension
5. Deutsche Hochdruckliga: http://www.paritaet.org/rr-liga/
6. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE): https://www.nice.org.uk/guidance/cg127, 8/2019

medX ticino

CONTATTI

Questa linea guida è stata redatta sulla base delle linee guida dell'associazione delle reti di medici mediX Svizzera, di volta in volta aggiornate e riviste da mediXticino.

Ultimo aggiornamento: ottobre 2021

© linee guida mediXticino (di FAMedNET SA)

Editore:
Dr.ssa med. Greta Giardelli

Redazione (responsabile):
Dr. med. Claudio Cereghetti

Autori:
Dr. med. Claudio Cereghetti
Dr.ssa med. Greta Giardelli
PD. Dr. med. Christian Garzoni

Consulenza specialistica

Dr. med. Mauro Capoferri, FMH in Cardiologia e Medicina interna generale

Questa linea guida è stata creata con finalità scientifiche e in modo indipendente dai medici della rete, in particolare senza influenze esterne di terzi appartenenti a gruppi finanziari, assicurativi, industriali o altri di interesse economico.

Le Linee guida mediXticino contengono raccomandazioni terapeutiche per specifiche situazioni di trattamento. Ogni paziente, tuttavia, deve essere trattato in base alle sue circostanze individuali valutate personalmente dal medico curante, che è l'unico responsabile a riguardo.

Le linee guida mediXticino sono sviluppate e verificate con impegno e cura a titolo divulgativo e di formazione interna; la società FAMedNET SA, che gestisce mediXticino, declina del resto ogni responsabilità per correttezza ed esaustività.

Tutte le linee guida di mediXticino sono consultabili **su Internet all'indirizzo www.medix-ticino.ch**

Si prega di inviare feedback a: segretariato@medix-ticino.ch

medix
ticino

mediX ticino
FAMedNet SA
Sarecc da Sott 7
6926 Montagnola
t 078 301 00 01
info@medix-ticino.ch
www.medix-ticino.ch