

Giornale Italiano di **Cardiologia**

Volume 26 | Suppl. 1 al n. 11 | Novembre 2025

giornaledicardiologia.it

Editor | Giuseppe Di Pasquale

Focused update 2025
delle linee guida ESC/EAS 2019
per il trattamento delle dislipidemie

LINEE GUIDA

Focused update 2025 delle linee guida ESC/EAS 2019 per il trattamento delle dislipidemie

elaborato dalla task force per il trattamento delle dislipidemie della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS)

Autori/Membri della Task Force

François Mach[†] (Chairperson ESC) (Svizzera), Konstantinos C. Koskinas[†] (Chairperson ESC) (Svizzera), Jeanine E. Roeters van Lennep[†] (Chairperson EAS) (Olanda), Lale Tokgözoğlu (Coordinatore della Task Force) (Turchia), Lina Badimon (Spagna), Colin Baigent (UK), Marianne Benn (Danimarca), Christoph J. Binder (Austria), Alberico L. Catapano (Italia), Guy G. De Backer (Belgio), Victoria Delgado (Spagna), Natalia Fabin (Italia), Brian A. Ference (UK), Ian M. Graham (Irlanda), Ulf Landmesser (Germania), Ulrich Laufs (Germania), Borislava Mihaylova (UK), Børge Grønne Nordestgaard (Danimarca), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marc S. Sabatine (USA), ESC/EAS Scientific Document Group

Revisori del Documento

Christian Eugen Mueller (Coordinatore ESC) (Svizzera), Heinz Drexel (Coordinatore EAS) (Austria), Ana Abreu (Portogallo), Marianna Adamo (Italia), Suleman Aktaa (UK), Folkert W. Asselbergs (Olanda), Antonio Baldini (Italia), Giuseppe Boriani (Italia), Margarita Brida (Croazia), Marianne Brodmann (Austria), Edina Cenko (Italia), Nikolaos Dargès (Germania), Jörn Doppeide (Svizzera), Christoph Ebenbichler (Austria), Estelle Gandjbakhch (Francia), Diana A. Gorog (UK), Ioanna Gouni-Berthold (Germania), Luigina Guasti (Italia), Bettina Heidecker (Germania), Borja Ibanez (Spagna), Stefan James (Svezia), Peter Juni (UK), Marta Kałużna-Oleksy (Polonia), Konstantin A. Krychtiuk (Austria), Gregory Y.H. Lip (UK), Roberto Lorusso (Olanda), Felix Mahfoud (Svizzera), Marco Metra (Italia), Inge Moelgaard (Danimarca), João Morais (Portogallo), Lis Neubeck (UK), Steven E. Nissen (USA), Elena Ostro (Austria/Svizzera), Klaus G. Parhofer (Germania), Leopoldo Perez De Isla (Spagna), Maurizio Pesce (Italia/Arabia Saudita), Zaneta Petrulioniene (Lituania), Eva Prescott (Danimarca), Ernst Rietzschel (Belgio), Bianca Rocca (Italia), Jose Fernando Rodriguez Palomares (Spagna), Xavier Rossello (Spagna), Anna Sannino (Germania), Anne Grete Semb (Norvegia), Jolanta M. Siller-Matula (Austria), Thenral Socrates (Svizzera), Felix C. Tanner (Svizzera), Johann Wojta (Austria), Alberto Zamboni (Italia), Katja Zeppenfeld (Olanda)

[†]I tre Chairperson hanno contribuito in egual misura alla stesura del documento.

Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura del documento:

Associazioni: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council for Cardiology Practice, Council on Basic Cardiovascular Science.

Gruppi di Lavoro: Adult Congenital Heart Disease, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Cellular Biology of the Heart, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Development Anatomy and Pathology, Thrombosis.

Forum dei Pazienti

Disclaimer: Il Focused update della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS) esprimono l'opinione dell'ESC e dell'EAS e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC e l'EAS non hanno alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra il Focused update ESC/EAS e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione il Focused update ESC/EAS nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che il Focused update ESC/EAS non sopperisce in alcun modo alla responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate in rapporto alle specifiche condizioni di salute di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo caregiver quando indicato o necessario. Analogamente, il Focused update ESC/EAS non esenta il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative e le direttive vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione e se sia stata pubblicata una versione aggiornata del presente documento. In considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che ESC/EAS declinano ogni responsabilità al riguardo.

Permessi: I contenuti di questo Focused update ESC/EAS sono stati pubblicati unicamente a scopo educativo e per utilizzo personale. Non è consentito un utilizzo commerciale. Nessuna parte del Focused update ESC/EAS può essere tradotta o riprodotta in alcuna forma senza previa autorizzazione scritta dell'ESC e dell'EAS. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

© 2025 Società Europea di Cardiologia e Società Europea dell'Aterosclerosi – Tutti i diritti riservati.

Tradotto da: 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias (Eur Heart J 2025 – doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta.

G Ital Cardiol 2025;26(11 Suppl 1):e1-e20

Parole chiave. Dislipidemia; Farmaci ipolipemizzanti; Ipercolesterolemia familiare; Ipertrigliceridemia; Linee guida; Lipoproteina(a); Lipoproteine a bassa densità; Rischio cardiovascolare; Sindromi coronariche acute.

SOMMARIO

1. Prefazione	2
2. Introduzione	4
3. Stima del rischio cardiovascolare totale e implicazioni per il trattamento delle dislipidemie	4
4. Nuove terapie ipolipemizzanti	8
5. Combinazione di terapie ipolipemizzanti durante il ricovero indice per sindrome coronarica acuta	11
6. Lipoproteina(a).....	12
7. Ipertrigliceridemia	14
8. Prevenzione primaria nelle persone con infezione da virus dell'immunodeficienza umana	15
9. Pazienti con cancro ad alto o altissimo rischio di tossicità cardiovascolare correlata alla chemioterapia	15
10. Supplementazioni dietetiche	16
11. Tabelle delle evidenze.....	16
12. Bibliografia	17

TABELLE DELLE RACCOMANDAZIONI

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stima del rischio cardiovascolare nei soggetti senza malattia cardiovascolare nota (vedi anche Tabella 1 delle evidenze del materiale supplementare online).....	9
Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia farmacologica di riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (vedi anche Tabella 2 delle evidenze del materiale supplementare)	11
Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con sindrome coronarica acuta (vedi anche Tabella 3 delle evidenze del materiale supplementare online).....	12
Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la misurazione della lipoproteina(a) (vedi anche Tabella 4 delle evidenze del materiale supplementare online)	13
Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia farmacologica nei pazienti con ipertrigliceridemia (vedi anche Tabella 5 delle evidenze del materiale supplementare online)	14
Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con statine in prevenzione primaria nelle persone con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (vedi anche Tabella 6 delle evidenze del materiale supplementare online).....	15
Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con statine nei pazienti sottoposti a terapia antitumorale (vedi anche Tabella 7 delle evidenze del materiale supplementare online)	16
Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le supplementazioni dietetiche (vedi anche Tabella 8 delle evidenze del materiale supplementare online).....	16

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.....	3
Tabella 2. Livelli di evidenza.....	4
Tabella 3. Categorie di rischio cardiovascolare.....	5
Tabella 4. Strategie di intervento in funzione del rischio cardiovascolare totale e dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità in assenza di terapia ipolipemizzante.....	6

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1. Obiettivi terapeutici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità nelle varie categorie di rischio cardiovascolare totale.....	8
--	---

Figura 2. Riduzione media dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità con le differenti terapie farmacologiche dai comprovati benefici cardiovascolari..... 10
Figura 3. Associazione tra livelli di lipoproteina(a) e rischio lifetime di eventi cardiovascolari maggiori..... 13

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ALT	alanina aminotransferasi
ApoB	apolipoproteina B
ApoC-III	apolipoproteina C-III
ART	terapia antiretrovirale
ASCVD	malattia cardiovascolare aterosclerotica
AST	aspartato aminotransferasi
CAC	calcio coronarico
C-LDL	colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità
CPG	Comitato per le Linee Guida di Pratica Clinica
CV	cardiovascolare
DHA	acido docosaesaenoico
DM1	diabete mellito di tipo 1
DM2	diabete mellito di tipo 2
EAS	Società Europea dell'Aterosclerosi
EMA	European Medicines Agency
EPA	acido eicosapentaenoico
ESC	Società Europea di Cardiologia
FCS	sindrome da chilomicronemia familiare
FDA	Food and Drug Administration
FEVS	frazione di eiezione ventricolare sinistra
FH	ipercolesterolemia familiare
HDL	lipoproteine ad alta densità
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
HR	hazard ratio
IC	intervallo di confidenza
IM	infarto miocardico
Lp(a)	lipoproteina(a)
MACE	evento cardiovascolare avverso maggiore
MCV	malattia cardiovascolare
PCI	procedura coronarica percutanea
PCSK9	proteina convertasi subtilisina/kesina di tipo 9
PPAR	recettore attivato da proliferatori dei perossisomi
PREM	misura di esperienza riferita dal paziente
PROM	misura di outcome riferita dal paziente
PUFA	acidi grassi polinsaturi n-3
PWH	persone affette da virus dell'immunodeficienza umana
RNA	acido ribonucleico
SCA	sindrome coronarica acuta
SCORE2	Systematic Coronary Risk Evaluation 2
SCORE2-OP	Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons
SVA	stenosi valvolare aortica
TC	tomografia computerizzata

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia diagnostico-terapeutica per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari ma non sopprimono la responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate in rapporto alle specifiche condizioni di salute di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo caregiver, quando indicato o necessario, ai fini di un processo decisionale

condiviso. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, nel rispetto delle norme etiche che disciplinano la loro professione.

Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti a seguito della disamina delle nuove evidenze che viene condotta ogni anno dal Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG). Le politiche e le modalità adottate per la stesura e la pubblicazione delle linee guida sono disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>).

Qualora prima della pubblicazione del successivo aggiornamento di una linea guida si rendano disponibili nuove evidenze che possono influenzare la pratica clinica, viene realizzato un Focused update, che in questo caso specifico fornisce raccomandazioni nuove e aggiornate relative alle linee guida 2019 dell'ESC e della Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS) per il trattamento delle dislipidemie disponibili su <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. I membri della Task Force sono stati selezionati dall'ESC e dall'EAS in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia, congiuntamente alla partecipazione di metodologi.

Le Task Force delle linee guida eseguono una disamina critica della letteratura disponibile relativa alle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. Le raccomandazioni sono basate sui risultati dei principali trial randomizzati e, se disponibili, su revisioni sistematiche e metanalisi attinenti. In caso di controversia o incertezza, vengono condotte ricerche sistematiche della letteratura in maniera da includere tutti gli studi di maggiore rilevanza. Per le raccomandazioni relative alla diagnosi e alla prognosi, vengono considerati ulteriori tipi di evidenze, come quelle derivate da studi che hanno valutato l'accuratezza diagnostica o focalizzati sullo sviluppo e la validazione di modelli prognostici. La forza delle raccomandazioni ed i relativi livelli di evidenza sono soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2, tenendo conto – quando disponibili – anche delle misure di outcome

riferite dal paziente (PROM) e delle misure di esperienza riferite dal paziente (PREM).

Le tabelle delle evidenze, nelle quali sono riassunte le principali informazioni derivate dagli studi presi in considerazione, vengono elaborate per facilitare la formulazione delle raccomandazioni e migliorarne la comprensione dopo la pubblicazione e per rafforzare la trasparenza del processo di elaborazione delle linee guida. Tali tabelle sono pubblicate in una sezione a parte del Focused update e si riferiscono a specifiche tabelle delle raccomandazioni.

Dopo un processo iterativo di deliberazioni, la Task Force si esprime con una prima votazione su tutte le raccomandazioni prima di avviare i cicli di revisione. Una seconda votazione viene effettuata dopo l'ultimo ciclo di revisione. Per ciascuna votazione, la Task Force si attiene alle procedure di voto dell'ESC, in base alle quali tutte le raccomandazioni devono raggiungere il consenso di almeno il 75% dei membri votanti per essere approvate. Qualora sussistano espliciti conflitti di interesse possono essere applicate restrizioni di voto.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida compilano un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potrebbero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono revisionate sulla base delle normative ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/doi>), sono raccolte in un report e pubblicate in un documento supplementare contestualmente alle linee guida. La realizzazione di questo Focused update ESC/EAS è stata interamente finanziata dall'ESC e dall'EAS, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato CPG supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e focused update, come pure è responsabile del relativo processo di approvazione. Questo Focused update ESC/EAS, oltre alla revisione da parte del Comitato CPG, è stato sottoposto a ripetuti cicli di revisione in doppio cieco, mediante l'utilizzo di una piattaforma online, da parte di esperti, inclusi diversi membri provenienti dalle Società Cardiologiche Nazionali afferenti all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche. Successivamente alla disamina dei commenti emersi in fase di revisione del documento, alla Task Force del Focused update è stato richiesto di rispondere a quei commenti

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

		Definizione	Espressione consigliata
Classi delle raccomandazioni	Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
	Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza 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.	Dovrebbe essere preso in considerazione
	Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso 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

Tabella 2. Livelli di evidenza.

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

classificati come maggiori. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento è stato approvato per la pubblicazione su *European Heart Journal* e *Atherosclerosis* dai membri del Comitato CPG dell'ESC e del Comitato Esecutivo dell'EAS.

Salvo diversa indicazione, nei contenuti del Focused update si fa riferimento al sesso inteso come la condizione biologica dell'essere maschio o femmina, definita da geni, ormoni e organi sessuali. In questo Focused update viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni. Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario prestando particolare attenzione alle norme etiche in materia di assistenza sanitaria, alla specifica situazione di ciascun paziente, al consenso del paziente e alle normative sanitarie di ciascun paese.

2. INTRODUZIONE

Da quando sono state pubblicate le "Linee guida ESC/EAS 2019 per il trattamento delle dislipidemie: come ridurre il rischio cardiovascolare (CV) mediante le modifiche del profilo lipidico"¹, sono stati condotti diversi studi randomizzati controllati, i cui risultati sono destinati a modificare la gestione dei pazienti prima ancora della prossima edizione delle linee guida. Questo Focused update 2025 è incentrato sulle modifiche delle raccomandazioni per il trattamento delle dislipidemie sulla base delle nuove evidenze acquisite, prendendo in considerazione quelle disponibili fino al 31 marzo 2025. Tutti i principali studi clinici randomizzati controllati e le metanalisi pubblicati dopo l'uscita delle linee guida ESC/EAS 2019 sono stati analizzati e discussi dettagliatamente prima di raggiungere un consenso sulla classe di raccomandazione (Tabella 1) e sui livelli di evidenza (Tabella 2) da attribuire; questi sono stati poi votati per l'inclusione da tutti i membri della Task Force. I membri della Task Force con conflitti di interesse relativi ad argomenti specifici sono stati invitati ad astenersi dalla votazione.

La Task force ha preso in considerazione e discusso i seguenti nuovi studi o trial con le relative metanalisi: Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) e Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons (SCORE2-OP) per la stima del rischio CV a 10 anni^{2,3}; CLEAR Outcomes [Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL (adenosine triphosphate-citrate lyase)-Inhibiting Regimen⁴; ELIPSE HoFH (Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia)⁵; APPROACH (Reduction of Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome)⁶; REPRIEVE (Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection)⁷; STRENGTH (Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertri-

glyceridemia)⁸; STOP-CA (Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction)⁹; SPORT (Supplements, Placebo, or Rosuvastatin Study)¹⁰ e OMEMI (Omega-3 Fatty acids in Elderly with Myocardial Infarction)¹¹. Oltre a questi studi, la Task Force ha anche considerato e discusso: la terapia di combinazione con statine ad alte dosi ed ezetimibe e l'intensificazione della terapia ipolipemizzante durante il ricovero indice nei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), nonché nuovi dati sulla lipoproteina(a) [Lp(a)] come modificatore del rischio.

Per l'elaborazione delle Tabelle delle raccomandazioni sono stati selezionati unicamente i risultati degli studi che avrebbero comportato l'introduzione di raccomandazioni di Classe I/IIa o di Classe III o una loro modifica. Tutte le nuove raccomandazioni incluse nel Focused update sono da intendersi integrative rispetto a quelle delle linee guida ESC/EAS 2019 per la gestione delle dislipidemie, mentre quelle modificate sono da intendersi sostitutive di quelle delle linee guida ESC/EAS 2019 per la gestione delle dislipidemie.

Dopo aver deliberato, la Task Force ha deciso di aggiornare le raccomandazioni relative alle seguenti sezioni delle linee guida ESC/EAS 2019 per il trattamento delle dislipidemie:

- Raccomandazioni per la stima del rischio CV, con implementazione dei nuovi algoritmi predittivi del rischio SCORE2 e SCORE2-OP.
- Raccomandazioni per le terapie di riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), tra cui due nuovi agenti [acido bempedoico ed evinacumab, quest'ultimo specificatamente per i pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) omozigote].
- Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante durante il ricovero indice per SCA.
- Raccomandazioni sulla Lp(a).
- Raccomandazioni per il trattamento farmacologico dei pazienti con ipertrigliceridemia.
- Raccomandazioni per la terapia con statine nella prevenzione primaria delle malattie CV (MCV) nelle persone con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).
- Raccomandazioni per la terapia con statine nei pazienti oncologici ad alto o altissimo rischio di tossicità CV correlata alla chemioterapia.
- Raccomandazioni per le supplementazioni dietetiche.

3. STIMA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE TOTALE E IMPLICAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE

L'aterosclerosi è causata dal progressivo deposito di C-LDL e di altre lipoproteine contenenti apolipoproteina B (ApoB) all'in-

terno della parete arteriosa, che innesca una cascata di reazioni infiammatorie che portano alla formazione e progressione della placca aterosclerotica. Con l'accumularsi di lipoproteine aterogene all'interno della parete arteriosa, la placca aterosclerotica si estende gradatamente con conseguente aumento del rischio di eventi CV aterosclerotici acuti. Il C-LDL non solo rappresenta un fattore di rischio per MCV aterosclerotica (ASCVD), ma come altre lipoproteine contenenti ApoB è una causa diretta di ASCVD¹²; pertanto, ridurre i livelli plasmatici di C-LDL dovrebbe essere l'obiettivo principale per prevenire gli eventi CV aterosclerotici.

Nella pratica clinica, la concentrazione di C-LDL circolante che può rimanere intrappolata all'interno della parete arteriosa viene stimata misurando i livelli plasmatici di C-LDL, che rappresentano la quantità totale di colesterolo trasportata dalle lipoproteine a bassa densità. La stima del rischio di eventi CV aterosclerotici ha come obiettivo quello di identificare quei soggetti ad alto rischio che possono trarre beneficio da interventi di riduzione del C-LDL o mirati alla correzione di altre cause modificabili di ASCVD. Il beneficio clinico derivante dalla riduzione dei valori di C-LDL dipende dall'entità della riduzione conseguita; pertanto, i soggetti a rischio CV più elevato necessitano di una maggiore riduzione di C-LDL per raggiungere lo stesso livello assoluto di rischio CV residuo

durante il trattamento rispetto ai soggetti a rischio più basso. Ad esempio, ipotizzando una riduzione media proporzionale (relativa) del rischio del 20% per ogni mmol/l di riduzione del C-LDL¹³, una riduzione del C-LDL di 1 mmol/l (38.67 mg/dl) ridurrebbe il rischio di una persona con un rischio assoluto del 20% di avere un evento CV aterosclerotico acuto al 16% (cioè una riduzione del rischio relativo del 20% ma del rischio assoluto del 4%), mentre ridurrebbe il rischio di una persona con un rischio assoluto del 10% all'8% (una riduzione del rischio relativo del 20% ma del rischio assoluto del 2%). Questo Focused update conferma il concetto già espresso nelle linee guida ESC/EAS 2019¹ secondo cui il rischio assoluto stimato di una persona di andare incontro ad un evento CV acuto dovrebbe essere utilizzato per guidare il grado di riduzione del C-LDL da conseguire, fermo restando che a parità di riduzione dei livelli lipidici aterogeni la riduzione del rischio CV sembra essere maggiore nei soggetti di età più giovane^{14,15}.

Numerosi studi randomizzati hanno dimostrato che la riduzione del C-LDL determina un minor rischio di infarto miocardico (IM) fatale e non fatale e di ictus ischemico¹³, nonché di eventi ischemici nei territori arteriosi periferici¹⁶. Pertanto, dato che la morbilità CV (IM non fatale e ictus non fatale) combinata con la mortalità CV riflette meglio il burden totale

Tabella 3. Categorie di rischio cardiovascolare.

Rischio molto alto	<p>Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASCVD accertata, sia mediante valutazione clinica sia in maniera inequivocabile ai test di imaging. Per ASCVD accertata si intende progressiva SCA (IM o angina instabile), sindromi coronariche croniche, rivascularizzazione coronarica (PCI, BPAC o altro intervento di rivascularizzazione arteriosa), ictus o TIA e arteriopatia periferica. Per ASCVD accertata in maniera inequivocabile ai test di imaging si intendono quei reperti che sono stati dimostrati essere predittivi di eventi clinici, quale la presenza di placche significative^a alla coronarografia o alla TC o all'ultrasonografia carotidea o femorale o di CAC score marcatamente elevato alla TC^b. • DM associato a danno d'organo^c, o ≥ 3 fattori di rischio maggiori o insorgenza precoce di DM1 di lunga durata (>20 anni). • IRC severa (eGFR <30 ml/min/1.73 m²). • Rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni $\geq 20\%$ secondo il sistema SCORE2 o SCORE2-OP. • FH associata ad ASCVD o ad un altro fattore di rischio maggiore.
Rischio alto	<p>Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Livelli marcatamente elevati dei singoli fattori di rischio, in particolare CT >8 mmol/l (>310 mg/dl), C-LDL >4.9 mmol/l (>190 mg/dl) o PA $\geq 180/110$ mmHg. • FH non associata ad altri fattori di rischio maggiori. • DM non associato a danno d'organo^c, con DM insorto da almeno 10 anni o in presenza di altri fattori di rischio. • IRC moderata (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m²). • Rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni compreso tra $\geq 10\%$ e <20% secondo il sistema SCORE2 o SCORE2-OP.
Rischio moderato	<p>Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giovani pazienti (DM1 <35 anni; DM2 <50 anni) con DM insorto da meno di 10 anni in assenza di altri fattori di rischio. • Rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni compreso tra $\geq 2\%$ e <10% secondo il sistema SCORE2 o SCORE2-OP.
Rischio basso	<ul style="list-style-type: none"> • Rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni <2% secondo il sistema SCORE2 o SCORE2-OP.

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; BPAC, bypass aortocoronarico; CAC, calcio coronarico; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CT, colesterolo totale; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; DM1, diabete mellito di tipo 1; DM2, diabete mellito di tipo 2; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FH, ipercolesterolemia familiare; IM, infarto miocardico; IRC, insufficienza renale cronica; PA, pressione arteriosa; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; SCORE2, Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons; TC, tomografia computerizzata; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aGeneralmente si intende una stenosi >50%.

^bEs. CAC score >300.

^cPer d'anno d'organo si intende la presenza di microalbuminuria, retinopatia o neuropatia.

FOCUSED UPDATE 2025 DISLIPIDEMIE

di ASCVD e in accordo con le attuali linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle MCV¹⁷, questo Focused update si esprime a favore dell'utilizzo degli score di rischio SCORE2 e SCORE2-OP (invece dell'algoritmo SCORE) per la stima del rischio di IM, ictus ischemico o evento CV aterosclerotico fatale a 10 anni nei soggetti senza MCV nota di età compresa tra 40 e 89 anni (Tabella 1 delle raccomandazioni).

Mentre il calcolo del rischio mediante il sistema SCORE si basava sul livello di colesterolo totale di un individuo, negli algoritmi di rischio SCORE2 e SCORE2-OP viene utilizzato come indicatore principale del rischio CV il colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL) (calcolato sottraendo al valore del colesterolo totale quello del C-HDL). Inoltre, mentre il modello SCORE valutava il rischio di MCV fatale a 10 anni in soggetti di età fino a 70 anni, gli algoritmi SCORE2/SCORE2-OP (disponibili su: <https://www.heartscore.org>) consentono di stimare il rischio eventi CV fatali e non fatali a 10 anni anche nei soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni (fino a 89 anni). I sistemi SCORE2 e SCORE2-OP sono calibrati su quattro gruppi di paesi (rischio di MCV basso, moderato, alto e molto alto) in base ai tassi nazionali di mortalità CV^{2,3}; per i

dettagli e i grafici delle carte del rischio per questi gruppi di paesi si rimanda alle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle MCV¹⁷.

Nella Tabella 3 sono riportate le definizioni aggiornate di rischio CV molto alto, alto, moderato e basso, utilizzando gli algoritmi SCORE2/SCORE2-OP invece che SCORE nei soggetti apparentemente sani (prevenzione primaria). Questa tabella è da intendersi sostitutiva della Tabella 4 delle precedenti linee guida ESC/EAS 2019¹. Come concetto generale, si stima che il rischio di eventi CV totali sia 2-3 volte superiore al rischio di eventi CV fatali, sebbene possa variare considerevolmente a seconda dell'età e del sesso. In questo Focused update, per definire le diverse categorie di rischio CV totale è stato utilizzato un moltiplicatore di 2x per convertire le precedenti soglie basate sul sistema SCORE¹⁷ nelle soglie basate sui sistemi SCORE2 o SCORE2-OP. In particolare, questa Task Force ribadisce che il rischio è un continuum e che i valori cut-off che vengono utilizzati in qualsiasi modello di rischio CV per definire i diversi livelli di rischio sono, in parte, arbitrari e basati su quei livelli di rischio per i quali è stato documentato un beneficio negli studi clinici. Pertanto, le soglie basate sugli al-

Tabella 4. Strategie di intervento in funzione del rischio cardiovascolare totale e dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità in assenza di terapia ipolipemizzante.

Rischio CV totale	Livelli di C-LDL in assenza di terapia ipolipemizzante					
	<1.4 mmol/l (<55 mg/dl)	1.4 - <1.8 mmol/l (55 - <70 mg/dl)	1.8 - <2.6 mmol/l (70 - <100 mg/dl)	2.6 - <3.0 mmol/l (100 - <116 mg/dl)	3.0 - <4.9 mmol/l (116 - <190 mg/dl)	≥4.9 mmol/l (≥190 mg/dl) ^a
Basso	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	N/A ^a
Moderato	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	N/A ^a
Alto	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica
Molto alto: prevenzione primaria	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica
Molto alto: prevenzione secondaria	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; N/A, non applicabile.

^aI soggetti con livelli di C-LDL ≥4.9 mmol/l non in terapia ipolipemizzante sono da ritenersi a rischio CV totale almeno alto (Tabella 3).

goritmi SCORE2 e SCORE2-OP riportate in questo documento (Tabella 3) riflettono questo concetto.

Poiché gli attuali modelli di rischio CV basati sulla popolazione sono strumenti relativamente grezzi per la stima del rischio individuale¹⁸, è ragionevole porre attenzione alle caratteristiche aggiuntive che notoriamente inducono un aumento del rischio CV al fine di perfezionare la valutazione del rischio, come già discusso nelle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione¹⁷. Ciò è particolarmente rilevante per i soggetti con valori prossimi alla soglia decisionale di trattamento (Tabella 1 delle raccomandazioni). Le condizioni cliniche e gli specifici biomarcatori da considerare come modificatori del rischio sono riassunti nel Box 1. La loro presenza può contribuire a riclassificare un soggetto in una categoria di rischio più elevata di quella che verrebbe calcolata utilizzando l'algoritmo SCORE2 o SCORE2-OP e può quindi guidare le decisioni sui valori target di C-LDL da conseguire e sugli interventi ipolipemizzanti.

In questo Focused update si conferma la raccomandazione di Classe IIa delle linee guida ESC/EAS 2019¹ secondo la quale il burden di placche arteriose (carotidee e/o femorali) dovrebbe essere ritenuto un modificatore del rischio nei soggetti a rischio moderato-basso. Studi recenti hanno fornito nuove importanti evidenze riguardo al rischio clinico associato ad aterosclerosi subclinica documentata all'imaging coronarico o arterioso periferico in soggetti senza ASCVD clinica¹⁹. Anche se non esistono studi randomizzati che abbiano dimostrato un miglioramento dell'outcome CV mediante la quantificazione del calcio coronarico (CAC) per classificare il rischio CV e orientare la gestione terapeutica, il calcolo del CAC migliora sia la discriminazione che la riclassificazione del rischio²⁰. In soggetti senza ASCVD clinica (prevenzione primaria), un elevato CAC score è risultato associato progressivamente a un maggior rischio di eventi CV avversi²¹⁻²³; a fronte di valori di CAC marcatamente elevati

(es. CAC score >300) è stato documentato un rischio simile o persino superiore a quello dei pazienti con ASCVD clinica nota (prevenzione secondaria)^{24,25}, mentre un CAC score pari a zero è risultato associato a un minor rischio di ASCVD e mortalità nei soggetti con un rischio CV stimato moderato-basso²⁶. La misurazione del CAC migliora l'accuratezza del rischio di MCV stimato mediante l'algoritmo SCORE2²⁷. Nelle linee guida ESC/EAS 2019¹ la presenza di placche significative (tipicamente ostruttive) all'angiografia coronarica invasiva o all'angio-tomografia computerizzata (TC) era stata definita come una caratteristica di rischio CV molto alto, ma recentemente la presenza di aterosclerosi coronarica di grado meno avanzato con placche non ostruttive è stata dimostrata essere associata ad un aumentato rischio di IM²⁸. Sulla base di tali evidenze, per quanto l'imaging coronarico o la misurazione del CAC non siano indicati come test di screening generalizzati ai fini della stima del rischio CV, in questo Focused update è stata inclusa una nuova raccomandazione secondo cui la presenza di aterosclerosi subclinica ai test di imaging o un elevato CAC score, quando misurato, dovrebbero essere presi in considerazione come modificatori del rischio in soggetti a rischio moderato o con valori prossimi alle soglie decisionali di trattamento (Tabella 1 delle raccomandazioni). Tuttavia, occorre sottolineare che la terapia statinica può determinare una diminuzione della placca ricca di lipidi e un aumento del grado di calcificazione, indicativi di stabilizzazione della placca^{29,30}; pertanto, il CAC score deve essere interpretato con cautela nei pazienti in trattamento con statine.

Nelle linee guida ESC 2023 per il trattamento delle MCV nei pazienti diabetici era stato raccomandato l'uso dell'algoritmo SCORE2-Diabetes per stimare il rischio di MCV a 10 anni nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2) senza ASCVD^{31,32}.

Da sottolineare che gli obiettivi terapeutici di C-LDL (Figura 1) e le indicazioni terapeutiche (Tabella 4) per i soggetti di ciascuna categoria di rischio sono rimasti invariati rispetto alle linee guida ESC/EAS 2019¹. L'intensità di riduzione del C-LDL da conseguire deve tuttora essere determinata in base al livello di rischio individuale. Studi precedenti hanno indicato una potenziale sottostima del rischio CV nell'utilizzare i sistemi SCORE2 e SCORE2-OP¹⁸ e un sottoutilizzo della terapia ipolipemizzante in prevenzione primaria qualora le statine dovessero essere raccomandate solo per i soggetti a rischio molto alto³³. Come indicato nelle linee guida ESC/EAS 2019¹, è importante tuttavia sottolineare che la raccomandazione di iniziare la terapia farmacologica ipolipemizzante in prevenzione primaria non è limitata ai soggetti a rischio molto alto, ma dipende sia dal rischio CV stimato che dai livelli basali (non trattati) di C-LDL (Tabella 4). Questo concetto è stato precedentemente illustrato nella Tabella 5 delle linee guida ESC/EAS 2019 ed è ora descritto (senza modifiche rispetto alle linee guida ESC/EAS 2019) nella Tabella 1 delle raccomandazioni.

È importante tenere presente che gli algoritmi per la stima del rischio SCORE2 e SCORE2-OP sono stati derivati da coorti di partecipanti senza ASCVD clinica che non assumevano terapia ipolipemizzante. Di conseguenza, tali algoritmi non dovrebbero essere utilizzati per stimare il rischio in soggetti con ASCVD nota o in quelli già in trattamento ipolipemizzante, così come non dovrebbero essere utilizzati per "rivalutare" il rischio sulla base di misurazioni lipidiche ottenute dopo l'i-

Box 1 Modificatori del rischio da prendere in considerazione in aggiunta alla stima del rischio basata sugli algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP

Condizioni demografiche/cliniche

- Storia familiare di MCV precoce (uomini: <55 anni; donne: <60 anni)
- Etnia ad alto rischio (es. Sud-Asiatica)
- Sintomi dello stress o fattori stressanti psicosociali
- Deprivazione sociale
- Obesità
- Inattività fisica
- Patologie infiammatorie/immuno-mediate croniche
- Disturbi psichiatrici maggiori
- Storia di menopausa precoce
- Pre-eclampsia o altri disordini ipertensivi in gravidanza
- Infezione da virus dell'immunodeficienza umana
- Sindrome delle apnee ostruttive del sonno

Biomarcatori

- Livelli di hs-PCR persistentemente elevati (>2 mg/l)
- Livelli elevati di Lp(a) [>50 mg/dl (>105 nmol/l)]

hs-PCR, proteina C-reattiva ad alta sensibilità; Lp(a), lipoproteina(a); MCV, malattia cardiovascolare.

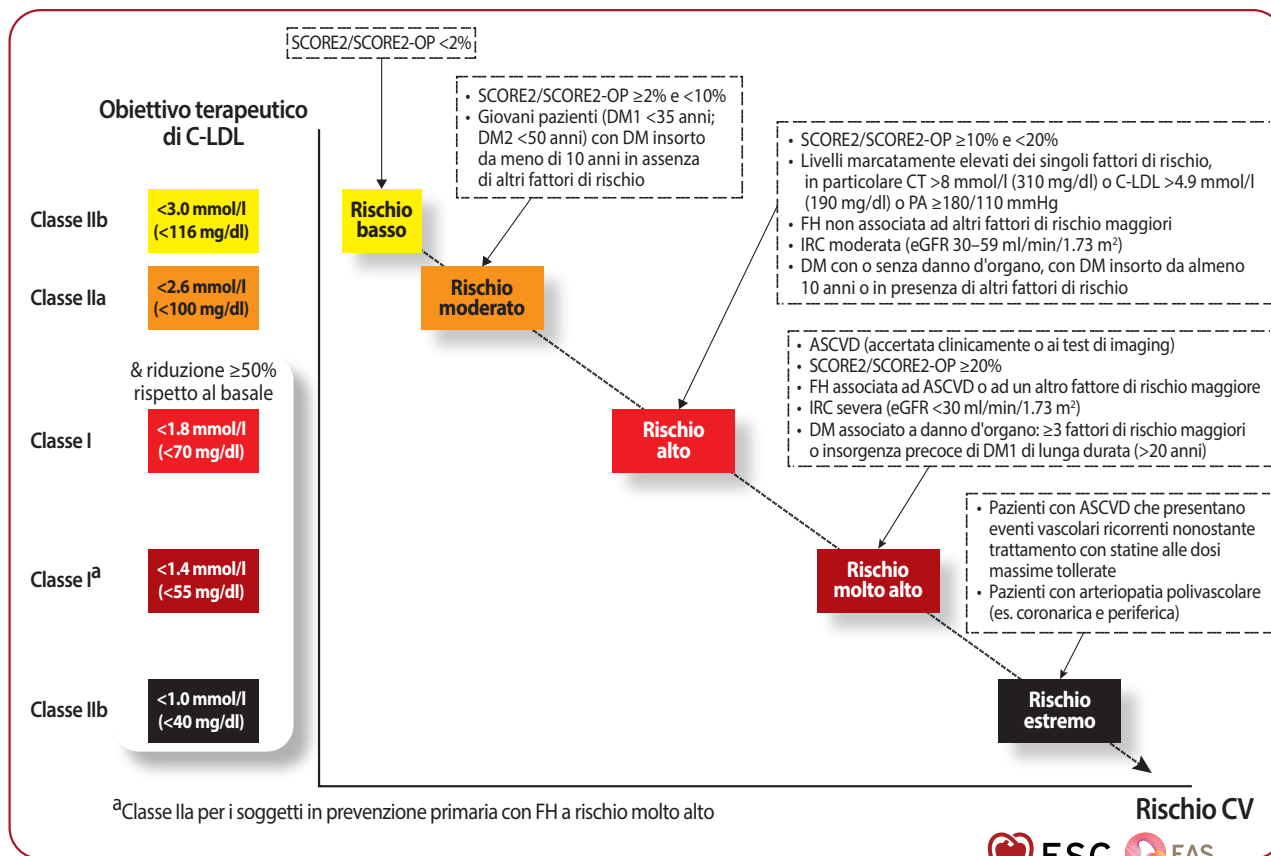


Figura 1. Obiettivi terapeutici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità nelle varie categorie di rischio cardiovascolare totale. ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CT, colesterolo totale; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; DM1, diabete mellito di tipo 1; DM2, diabete mellito di tipo 2; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FH, ipercolesterolemia familiare; IRC, insufficienza renale cronica; PA, pressione arteriosa; SCORE2, Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons.

nizio della terapia ipolipemizzante raccomandata dalle linee guida.

Infine, questa Task Force sottolinea che l'aterosclerosi è una malattia cronica progressiva che si instaura precocemente e progredisce lentamente nel tempo, e che l'esposizione cumulativa a elevati livelli di C-LDL in giovane età si associa ad un rischio più elevato di ASCVD in età più tardiva³⁴. Al contrario, l'esposizione a livelli più bassi di lipidi aterogeni in giovane età ha il potenziale di ridurre il rischio nel corso dell'intera vita (lifetime) di sviluppare MCV³⁵ e di mitigare l'ulteriore progressione dell'aterosclerosi subclinica¹⁵. La discrepanza tra le nostre conoscenze della base biologica dell'aterosclerosi e le conseguenze pratiche di orientare le decisioni terapeutiche basate sul rischio a 10 anni sottolinea la necessità di sviluppare una nuova generazione di algoritmi per la stima del rischio e del beneficio in grado di: (a) stimare accuratamente in tutti i soggetti, indipendentemente dall'età, il rischio lifetime di andare incontro ad un evento CV acuto, e (b) fornire una guida personalizzata sul timing e l'intensità ottimali di riduzione del C-LDL necessari per ridurre in ciascun soggetto il suo rischio lifetime residuo di sviluppare un evento CV aterosclerotico.

4. NUOVE TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI

L'acido bempedoico è una piccola molecola orale che inibisce la sintesi del colesterolo inibendo l'azione dell'ATP-citrato liasi, un enzima citosolico che agisce a monte della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reductasi⁴⁰. L'acido bempedoico è un profarmaco attivato da un enzima (l'acil-CoA sintetasi-1 a catena molto lunga) che non è espresso nel muscolo scheletrico⁴¹ e gli eventi avversi muscolo-correlati sono simili al placebo^{40,42}. L'acido bempedoico (disponibile in dose singola, 180 mg/die) è in grado di ridurre i livelli di C-LDL di circa il 23% in monoterapia, di circa il 18% quando somministrato congiuntamente alla terapia statinica di background^{40,42} e del 38% quando somministrato in combinazione a dose fissa con ezetimibe^{43,44}. Nei pazienti normoglicemici o con pre-diabete, il trattamento con acido bempedoico ha determinato una riduzione della proteina C-reattiva senza indurre un aumento dei livelli di emoglobina glicata⁴⁵. Studi di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato che una variante genetica di emulazione dell'effetto inibitorio dell'ATP-citrato liasi in grado di determinare una riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL con il medesimo meccanismo d'azione è risultata associata ad una riduzione del rischio CV analoga a quella delle statine e di altri farmaci

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stima del rischio cardiovascolare nei soggetti senza malattia cardiovascolare nota (vedi anche Tabella 1 delle evidenze del materiale supplementare online)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei soggetti apparentemente sani di età <70 anni senza ASCVD accertata, DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disturbi pressori è raccomandata la stima del rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni mediante il sistema SCORE2 ^{2c} .	I	B
Nei soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni senza ASCVD accertata, DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disturbi pressori è raccomandata la stima del rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni mediante il sistema SCORE2-OP ^{3c} .	I	B
La presenza di aterosclerosi coronarica subclinica ai test di imaging o un elevato CAC score alla TC dovrebbero essere presi in considerazione come modificatori del rischio nei soggetti a rischio moderato o con livelli di rischio prossimi alla soglia decisionale di trattamento ai fini di una migliore classificazione del rischio ^{24,27,28,36d} .	Ila	B
I modificatori del rischio ^e dovrebbero essere presi in considerazione per una migliore classificazione del rischio nei soggetti a rischio moderato o con livelli di rischio prossimi alla soglia decisionale di trattamento ^{17,27,37f} .	Ila	B
In prevenzione primaria ^g , la terapia farmacologica ipolipemizzante è raccomandata per ridurre il rischio di MCV nei soggetti: <ul style="list-style-type: none"> • a rischio molto alto e con valori di C-LDL ≥1.8 mmol/l (70 mg/dl), o • ad alto rischio e con valori di C-LDL ≥2.6 mmol/l (100 mg/dl) nonostante l'ottimizzazione delle misure non farmacologiche ^{1,13,38,39} .	I	A
In prevenzione primaria ^g , la terapia farmacologica ipolipemizzante dovrebbe essere presa in considerazione per ridurre il rischio di MCV nei soggetti: <ul style="list-style-type: none"> • a rischio molto alto e con valori di C-LDL ≥1.4 mmol/l (55 mg/dl) ma <1.8 mmol/l (70 mg/dl), o • ad alto rischio e con valori di C-LDL ≥1.8 mmol/l (70 mg/dl) ma <2.6 mmol/l (100 mg/dl), o • a rischio moderato e con valori di C-LDL ≥2.6 mmol/l (100 mg/dl) ma <4.9 mmol/l (190 mg/dl), o • a basso rischio e con valori di C-LDL ≥3.0 mmol/l (116 mg/dl) ma <4.9 mmol/l (190 mg/dl) nonostante l'ottimizzazione delle misure non farmacologiche ^{1,13,38,39} .	Ila	A

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CAC, calcio coronarico; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; IRC, insufficienza renale cronica; MCV, malattia cardiovascolare; SCORE2, Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons; TC, tomografia computerizzata.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cRaccomandazione aggiornata che sostituisce quella basata sul sistema SCORE delle linee guida ESC/EAS 2019.

^dRaccomandazione aggiornata che sostituisce quella sul CAC score per la valutazione del rischio CV delle linee guida ESC/EAS 2019.

^eElencati nel Box 1.

^fNuova raccomandazione.

^gSoggetti senza ASCVD clinicamente accertata.

ipolipemizzanti non statinici dal comprovato beneficio per ogni unità di riduzione dei livelli di C-LDL⁴⁶.

Nello studio CLEAR Outcomes, trial randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo che ha valutato le potenzialità dell'acido bempedoico nel ridurre il rischio CV in pazienti intolleranti alle statine ad alto rischio di sviluppare eventi CV avversi maggiori (MACE) ad un follow-up medio di 40.6 mesi⁴, sono stati arruolati 13 970 pazienti, di cui circa il 70% in prevenzione secondaria e il 30% in prevenzione primaria. Sono stati inclusi anche pazienti in trattamento con statine a basse dosi (atorvastatina <10 mg/die o equivalente) pari al 23% della popolazione dello studio. La differenza media nel tempo di C-LDL tra i due bracci randomizzati ad acido bempedoico e placebo è stata di 0.57 mmol/l (22 mg/dl). Il trattamento con acido bempedoico ha determinato una riduzione dell'incidenza di MACE, un composto di morte per cause CV, IM, ictus o rivascolarizzazione coronarica, del 13% [hazard ratio (HR) 0.87; intervallo di confidenza 95% (IC) 0.79-0.96; p=0.004], mentre non è stato rilevato alcun evidente effetto sulla mortalità CV (HR 1.04; IC 95% 0.88-1.24). La riduzione del rischio CV con

acido bempedoico è risultata simile a quella ottenuta con le statine per una data entità assoluta di riduzione del C-LDL⁴⁷. L'incidenza di mialgia è stata analoga nei due bracci. Il trattamento con acido bempedoico ha comportato un maggior rischio di elevazione degli enzimi epatici (>2x limite superiore di normalità per alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST), 4.5% vs 3.0%), compromissione renale (11.5% vs 8.6%), iperuricemia (10.9% vs 5.6%), gotta (3.1% vs 2.1%), colelitiasi (2.2% vs 1.2%), aumento della conta piastrinica (7.2% vs 0.8%) e diminuzione dei livelli di ematocrito (2.3% vs 0.1%). Poiché l'acido bempedoico può causare un lieve aumento reversibile dei livelli di acido urico, è necessaria cautela nei pazienti con anamnesi di gotta, anche se la gotta di per sé non costituisce una controindicazione assoluta al trattamento con acido bempedoico.

Le nuove raccomandazioni per l'uso dell'acido bempedoico al fine di ridurre i livelli di C-LDL [integrative rispetto alle raccomandazioni per il trattamento farmacologico con statine, ezetimibe e anticorpi monoclonali anti-proteina convertasi subtilisina/kesina di tipo 9 (PCSK9) delle linee guida ESC/EAS 2019¹] sono riportate nella Tabella 2 delle raccoman-

dazioni. Nella Figura 2 sono riassunte le percentuali medie di riduzione dei livelli di C-LDL con le diverse terapie farmacologiche, da sole o in combinazione. Dato che esiste una notevole variabilità interindividuale nella risposta ipolipemizzante a qualsiasi farmaco da solo o in combinazione, dopo l'inizio o la modifica di qualsiasi terapia ipolipemizzante è necessario monitorare gli effetti del trattamento. Come indicato nelle linee guida ESC/EAS 2019¹, i livelli di C-LDL dovrebbero essere misurati dopo 4-6 settimane dall'inizio o dall'intensificazione della terapia ipolipemizzante.

Inclisiran è una piccola molecola di acido ribonucleico (RNA) che, interferendo con la sintesi di PCSK9, può rappresentare un approccio alternativo agli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 (alirocumab ed evolocumab). In studi di fase III, inclisiran si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli di C-LDL di circa il 50%⁴⁸. Sono attualmente in corso due studi di outcome CV con inclisiran [$>16\,000$ pazienti con MCV (NCT03705234) e $17\,000$ pazienti con ASCVD (NCT05030428)], i cui risultati sugli esiti primari sono attesi, rispettivamente, nel 2026 e 2027.

Nei pazienti con FH omozigote, nei quali le statine e gli inibitori di PCSK9 sono scarsamente efficaci e potrebbero non essere sufficienti a ridurre in maniera adeguata i livelli di C-LDL⁴⁹, evinacumab, un anticorpo monoclonale an-

ti-ANGPTL3 (proteina simil-angiopoietina 3), ha mostrato potenziali benefici con una riduzione del C-LDL di quasi il 50%^{5,50,51}.

I pazienti che non possono assumere statine a causa di effetti avversi rappresentano una sfida nella pratica clinica. In questi casi, l'aggiunta di un agente ipolipemizzante non statinico ad una statina alle dosi massime tollerate rappresenta una valida opzione terapeutica¹. Nuove evidenze a favore della riduzione del rischio di eventi di ASCVD con ezetimibe in assenza di terapia statinica (non necessariamente per intolleranza alle statine) in soggetti anziani di età ≥ 75 anni senza storia di malattia coronarica sono state fornite dallo studio randomizzato, in aperto EWTOPIA 75 (Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older)⁵². In linea generale, quando gli obiettivi di C-LDL non vengono raggiunti con la statina alla dose massima tollerata, questa Task Force raccomanda di aggiungere una terapia non statinica dal comprovato beneficio CV, come ezetimibe, anticorpi monoclonali anti-PCSK9 o acido bempedoico, da soli o in combinazione, da selezionare sulla base dell'entità dell'ulteriore riduzione di C-LDL da conseguire, delle preferenze del paziente, della disponibilità del trattamento e dei costi.

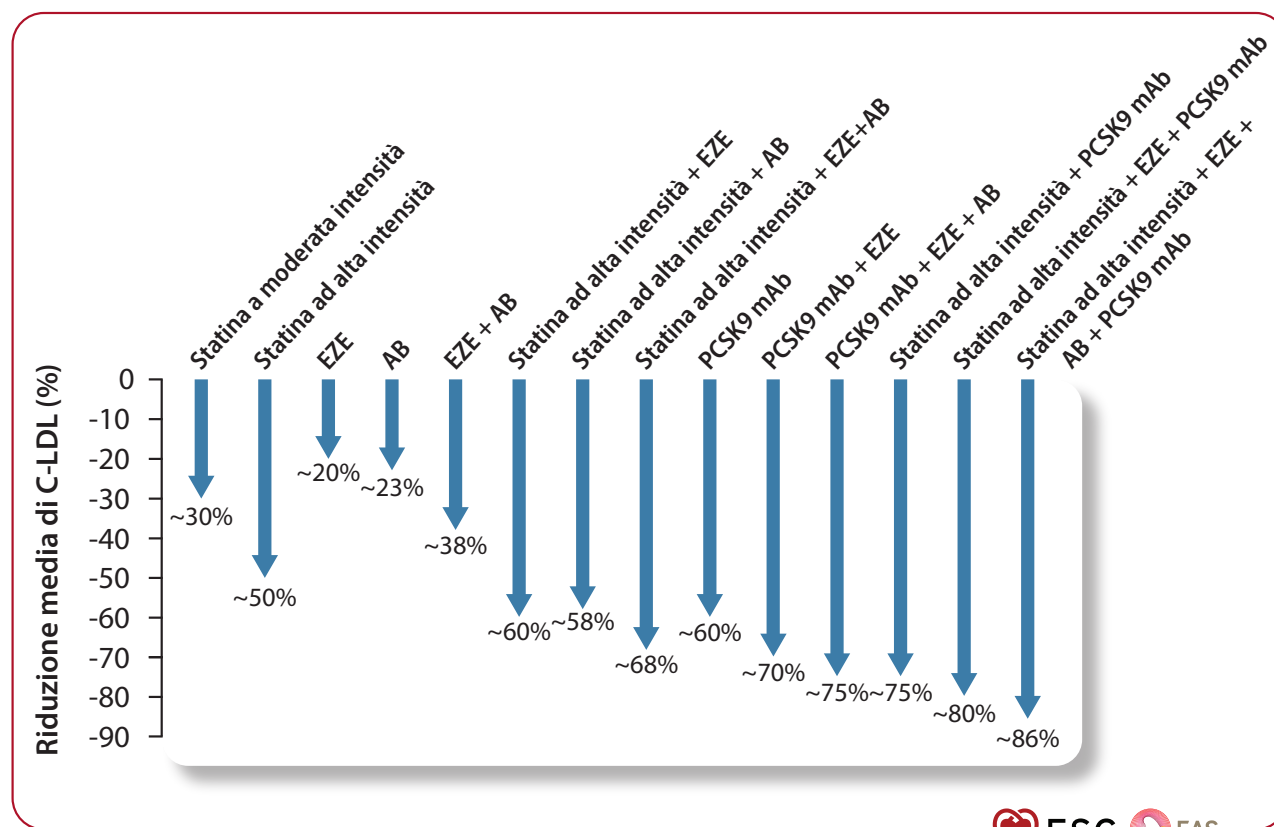


Figura 2. Riduzione media dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità con le differenti terapie farmacologiche dai comprovati benefici cardiovascolari.

AB, acido bempedoico; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; EZE, ezetimibe; PCSK9 mAb, anticorpo monoclonale anti-proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia farmacologica di riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (vedi anche Tabella 2 delle evidenze del materiale supplementare)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Le terapie non statiniche dai comprovati benefici CV ^c , da sole o in combinazione, sono raccomandate per ridurre i livelli di C-LDL e il rischio di eventi CV nei pazienti che non possono assumere statine, basando la scelta sull'entità dell'ulteriore riduzione di C-LDL da ottenere ^{4,53,54} .	I	A
L'acido bempedoico è raccomandato per conseguire i valori target di C-LDL nei pazienti che non possono assumere statine ⁴ .	I	B
L'aggiunta di acido bempedoico alla terapia statinica alle dosi massime tollerate, da sola o in associazione ad ezetimibe, dovrebbe essere presa in considerazione per conseguire i valori target di C-LDL nei pazienti a rischio alto o molto alto ^{42,55} .	Ila	C
L'evinacumab dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote di età ≥5 anni che non raggiungono i valori target di C-LDL nonostante terapia ipolipemizzante alle massime dosi tollerate ^{5,50,51} .	Ila	B

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9. Questa tabella integra ma non sostituisce la tabella delle raccomandazioni per la terapia farmacologica di riduzione del C-LDL delle linee guida ESC/EAS 2019.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cEzetimibe, anticorpi monoclonali anti-PCSK9, acido bempedoico.

5. COMBINAZIONE DI TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI DURANTE IL RICOVERO INDICE PER SINDROME CORONARICA ACUTA

Da ormai 20 anni è stato dimostrato chiaramente che nei pazienti che hanno sviluppato una SCA una terapia ipolipemizzante intensiva si associa ad un miglior outcome^{56,57}, deponendo a favore del principio "the lower the better" per la riduzione del C-LDL in questo contesto clinico. La terapia ipolipemizzante rappresenta uno dei principali cardini della gestione di questi pazienti, sia nella fase precoce post-SCA⁵⁸ che nel periodo cronico e di stabilizzazione dopo l'evento⁵⁹. I pazienti che sono andati incontro ad una SCA presentano un rischio particolarmente elevato di eventi CV ricorrenti, soprattutto nei 12 mesi successivi alla dimissione ospedaliera⁶⁰. Dai dati osservazionali emerge un'incidenza cumulativa del 10% di reinfarto, ictus o morte CV entro i primi 100 giorni da un IM⁶¹, che raggiunge il 33% a 5 anni⁶². Persino in uno scenario post-SCA ideale possono trascorrere anche 12 settimane prima che i pazienti ricevano una terapia ipolipemizzante ottimale in base all'attuale approccio graduale raccomandato dalle linee guida ESC/EAS 2019¹. Questo periodo

iniziale post-SCA corrisponde alla fase più vulnerabile dopo un evento coronarico maggiore. I dati osservazionali mostrano che la terapia ipolipemizzante intensiva diretta dalle linee guida viene prescritta raramente, con pochi aggiustamenti posologici dopo la dimissione ospedaliera⁶³, e che la maggior parte dei pazienti non raggiunge i valori target di C-LDL^{17,64,65}. I motivi sono multifattoriali e vanno dall'inerzia prescrittiva (prescrizione di statine a bassa intensità) all'aderenza subottimale del paziente dovuta agli effetti collaterali della terapia ipolipemizzante o alla riluttanza al trattamento con statine⁵⁹, nonché a ritardi o perdite al follow-up dopo la dimissione dal ricovero indice.

Nello studio IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), l'aggiunta di ezetimibe alla terapia con statine (simvastatina 40 mg) entro <10 giorni (mediana 5 giorni) da un evento di SCA ha determinato una riduzione incrementale dei livelli di C-LDL e una modesta ma significativa riduzione degli eventi CV avversi⁶⁶. Studi di piccole dimensioni hanno recentemente dimostrato che una terapia ipolipemizzante più intensiva iniziata nella fase acuta post-SCA è sicura, fattibile ed efficace consentendo ad un maggior numero di pazienti di conseguire gli obiettivi raccomandati di C-LDL⁶⁷⁻⁶⁹. Inoltre, recentemente i dati degli studi HUYGENS⁷⁰ (High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study) e PACMAN-AMI⁷¹ (Effects of the PCSK9 Antibody Alirocumab on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction) hanno documentato un miglioramento delle dimensioni e della composizione della placca coronarica in risposta ad una riduzione acuta e più intensiva del C-LDL nella popolazione vulnerabile post-SCA. È stata descritta una riduzione continua degli eventi CV avversi anche quando la riduzione del C-LDL superava gli attuali obiettivi di trattamento raccomandati dalle linee guida⁷²⁻⁷⁴. Secondo i recenti dati del registro SWEDEHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies), i pazienti che conseguono una riduzione precoce e prolungata dei valori di C-LDL in linea con gli obiettivi raccomandati dopo un IM presentano il rischio più basso di eventi CV. Un approccio graduale alla riduzione del C-LDL dopo IM potrebbe quindi comportare un ritardo nel raggiungere i valori target rispetto ad un'intensificazione precoce del trattamento^{75,76}. L'insieme di questi dati depongono a favore del principio "the sooner, the lower, the better" come strategia terapeutica di riduzione del C-LDL nei pazienti con SCA⁵⁸.

Poiché l'entità di riduzione del C-LDL in risposta agli interventi farmacologici può essere stimabile sulla base dei livelli basali di C-LDL, è ragionevole presumere che una percentuale significativa di pazienti con SCA non raggiungerà l'obiettivo target con il solo trattamento con statine ad alta intensità prescritto alla dimissione⁷⁷. Pertanto, in accordo con le attuali linee guida ESC 2023 per il trattamento dei pazienti con SCA⁵⁸, questa Task Force propone di prendere in considerazione una strategia di riduzione precoce e intensiva del C-LDL in tutti i pazienti con SCA, iniziando subito la terapia statinica e, se necessario, il trattamento combinato con una o più classi di farmaci non statinici dal comprovato beneficio CV, a seconda della terapia ipolipemizzante assunta da ciascun paziente prima dell'evento di SCA. La scelta del farmaco per la terapia di combinazione dovrebbe basarsi sull'entità dell'ulteriore riduzione di C-LDL da conseguire. Sono disponibili diversi farmaci

e combinazioni di farmaci con diversa efficacia e insorgenza d'azione che consentono un tale approccio "strike early and strong" (Figura 2). Nella Tabella 3 delle raccomandazioni sono riportate due nuove raccomandazioni relative a questo contesto clinico per i pazienti con o senza terapia ipolipemizzante preesistente al momento dell'evento di SCA. Oltre al trattamento nella fase acuta della SCA, i livelli di C-LDL devono essere controllati dopo 4-6 settimane dall'inizio del trattamento o dall'intensificazione della terapia ipolipemizzante e si raccomanda fortemente il trattamento a tempo indefinito al fine di portare i livelli di C-LDL ai valori target raccomandati¹.

Sono attualmente in corso alcuni studi clinici, come EVOLVE-MI (EVOLocumab Very Early After Myocardial Infarction; NCT05284747) e AMUNDSSEN-real [Evolocumab normal strategies to reach LDL objectives in acute myocardial infarction upbound to PCI (percutaneous coronary intervention); EUDRACT:20210-005738-0], che stanno valutando il potenziale beneficio dell'introduzione di evolocumab al momento dell'evento di SCA, i cui risultati sono attesi per il 2026-2027.

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con sindrome coronarica acuta (vedi anche Tabella 3 delle evidenze del materiale supplementare online)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di intensificare la terapia ipolipemizzante durante l'ospedalizzazione indice per SCA nei pazienti già in trattamento ipolipemizzante prima del ricovero allo scopo di ridurre ulteriormente i livelli di C-LDL.	I	C
La terapia di combinazione con statine ad alta intensità più ezetimibe durante l'ospedalizzazione indice per SCA dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti naïve al trattamento che non si prevede raggiungano l'obiettivo di C-LDL con la sola terapia statinica ⁶⁶ .	Ila	B

Questa tabella integra ma non sostituisce la tabella delle linee guida ESC/EAS 2019.

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; SCA, sindrome coronarica acuta.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6. LIPOPROTEINA(a)

Studi epidemiologici e genetici depongono fortemente a sostegno di una probabile associazione causale e diretta continua tra elevati livelli plasmatici di Lp(a) e rischio più elevato di ASCVD e stenosi valvolare aortica (SVA)⁷⁸. Dati emergenti indicano che elevati livelli di Lp(a) possono conferire un rischio più elevato di ASCVD e SVA per particella o contenuto di colesterolo rispetto al C-LDL^{37,79-84}. I meccanismi attraverso i quali la Lp(a) e le LDL inducono tale aumento del rischio sembrano quindi essere diversi⁷⁸. Stante ai risultati di studi condotti nel Regno Unito, in Danimarca e negli Stati Uniti, il rischio più elevato si riscontra per l'IM e la SVA, meno elevato invece per l'arteriopatia periferica e lo scompenso cardiaco,

e più basso per l'ictus ischemico e la mortalità CV e da ogni causa^{37,78,79,85-90}. Il rischio correlato ad elevati livelli di Lp(a) aumenta leggermente in presenza di valori compresi tra 30 mg/dl (62 nmol/l) e 50 mg/dl (105 nmol/l), diventando clinicamente rilevante a fronte di valori >50 mg/dl (105 nmol/l), con livelli più elevati associati a un maggior aumento del rischio CV. Più di qualsiasi altra lipoproteina, la concentrazione di Lp(a) è determinata prevalentemente da fattori genetici (>90%) e i livelli variano a seconda dell'etnia⁸³. Elevati livelli di Lp(a) determinano un aumento incrementale del rischio e se non vengono presi in considerazione potrebbe comportare una sostanziale sottostima del rischio (Figura 3)⁷⁸. La misurazione della Lp(a) dovrebbe essere effettuata in tutti i soggetti adulti almeno una volta nella vita¹, al momento della prima valutazione del profilo lipidico oppure successivamente qualora il profilo lipidico sia stato già valutato in precedenza. Lo screening è particolarmente importante nei pazienti più giovani con FH o ASCVD precoce che non presentano altri fattori di rischio identificabili, o con storia familiare di ASCVD precoce o elevati livelli di Lp(a), o in soggetti a rischio moderato o con livelli prossimi alle soglie decisionali di trattamento al fine di migliorare la classificazione del rischio. I livelli di Lp(a) possono aumentare dopo la menopausa ed è quindi ragionevole procedere ad una seconda misurazione, specie se i livelli pre-menopausali erano borderline^{78,91}. Per la misurazione della Lp(a) esiste una sostanziale variabilità tra i diversi test, in parte dovuta alla struttura dell'apolipoproteina(a) e alla variabilità del numero di ripetizioni di Kringle IV, che può teoricamente portare a sottostimare o sovrastimare i livelli di Lp(a). Sebbene sia preferibile la misurazione in unità molari (nmol/l), a fini clinici possono essere utilizzate le unità di massa (mg/dl).

Non esistono evidenze che dimostrino che la misurazione della Lp(a) migliori la predizione del rischio in aggiunta agli score attualmente raccomandati (SCORE2, SCORE2-OP), ma in uno studio che ha incluso una coorte di 8720 soggetti nei quali è stato valutato se la presenza di elevati livelli di Lp(a) potesse migliorare la stima del rischio di IM in aggiunta ai fattori di rischio convenzionali, concentrazioni di Lp(a) >47 mg/dl hanno portato a riclassificare correttamente il 23% dei primi eventi di IM, mentre nessun evento è stato riclassificato in maniera errata⁸⁴.

Resta tuttora da dimostrare se la riduzione dei livelli di Lp(a) diminuisca il rischio di progressione di ASCVD e SVA, così come non è nota l'entità di riduzione necessaria per ottenere un beneficio clinico. Non essendovi terapie specifiche per la riduzione della Lp(a), è ragionevole procedere ad una gestione precoce dei fattori di rischio e ad una riduzione più intensiva del C-LDL, tenendo conto sia del rischio CV assoluto che dei livelli di Lp(a)⁷⁸. Un algoritmo per la stima del rischio e del beneficio in funzione dei livelli di Lp(a) è disponibile online su: https://www.eas-society.org/LPA_risk_and_benefit_algorithm. Studi di piccole dimensioni hanno suggerito che le statine possono determinare un lieve aumento della Lp(a), ma un'analisi di dati individuali derivati da sette studi di outcome randomizzati, controllati vs placebo, non ha evidenziato alcun effetto delle statine sulle concentrazioni di Lp(a)⁹². Pertanto, il processo decisionale clinico dovrebbe essere influenzato dall'entità di innalzamento della Lp(a) e dagli altri fattori di rischio del paziente, e i pazienti con elevati livelli di Lp(a) dovrebbero essere fortemente incoraggiati ad iniziare o continuare il trattamento con statine ad alta intensità qualora presentino un rischio sostanzialmente alto⁹³.

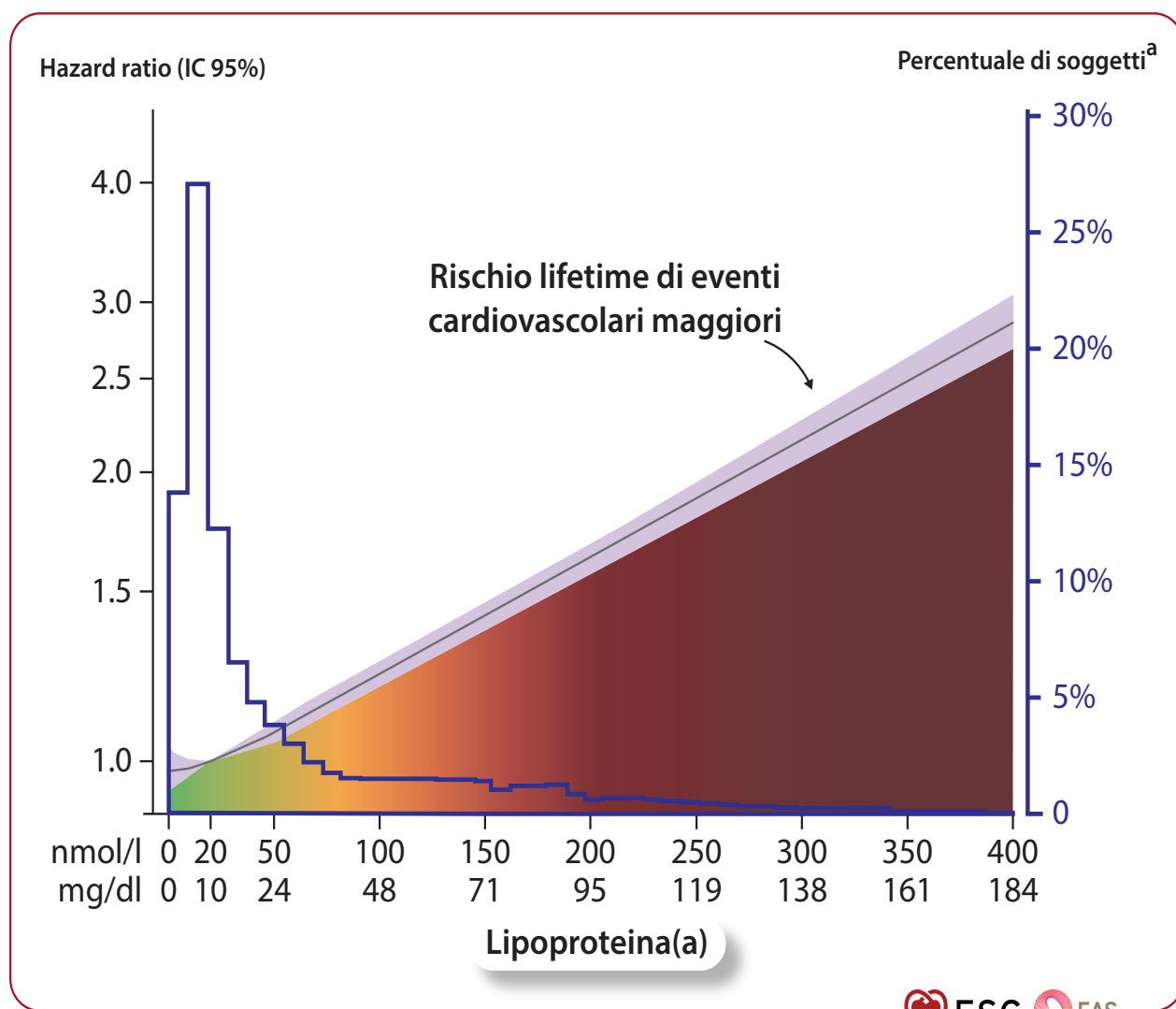


Figura 3. Associazione tra livelli di lipoproteina(a) e rischio lifetime di eventi cardiovascolari maggiori.

CV, cardiovascolare; IC, intervallo di confidenza; Lp(a), lipoproteina(a); MCV, malattia cardiovascolare.

Il rischio di eventi CV maggiori inizia ad aumentare leggermente nei soggetti con livelli di Lp(a) >62 nmol/l (30 mg/dl) fino ad essere più marcato nei soggetti con livelli di Lp(a) ≥105 nmol/l (50 mg/dl). La linea grigia indica l'hazard ratio corretto e attenuato con IC 95% (asse y a sinistra) per il rischio lifetime di eventi CV maggiori in funzione di una determinata concentrazione di Lp(a) rispetto al valore mediano di Lp(a) nella popolazione (dati derivati da una sottoanalisi della United Kingdom Biobank su 415274 individui di razza caucasica)⁷⁸.

^aLa linea azzurra mostra la distribuzione di frequenza dei livelli di Lp(a), con le rispettive percentuali indicate sull'asse y a destra (dati derivati dalla United Kingdom Biobank su 443180 soggetti senza pregressa MCV aterosclerotica)³⁷.

Attualmente sono in corso alcuni studi clinici randomizzati che stanno valutando farmaci specifici per la riduzione dei livelli di Lp(a). Le terapie iniettive basate sull'RNA (oligonucleotidi antisenso o piccoli RNA interferenti) mirate alla produzione di apolipoproteina(a) nell'epatocita riducono le concentrazioni di Lp(a) dell'80-98%⁹⁴⁻⁹⁷. Sono attualmente in corso di valutazione una piccola molecola orale che inibisce la formazione di Lp(a) e un piccolo RNA interferente in grado di ridurre significativamente i livelli di Lp(a)⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Nella Tabella 4 delle raccomandazioni è riportata una nuova raccomandazione relativa all'aumento del rischio CV in presenza di elevati livelli di Lp(a)^a. Al fine di perfezionare la stima del rischio CV nel contesto dell'intero spettro del rischio

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la misurazione della lipoproteina(a) (vedi anche Tabella 4 delle evidenze del materiale supplementare online)

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i soggetti adulti, livelli di Lp(a) >50 mg/dl (105 nmol/l) dovrebbero essere ritenuti un fattore che induce un aumento del rischio CV, con i livelli più elevati di Lp(a) che si associano ad un maggior incremento del rischio ^{37,101} .	IIa	B

CV, cardiovascolare; Lp(a), lipoproteina(a).

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

CV è ragionevole considerare come elevati i livelli di Lp(a) >50 mg/dl (≥ 105 nmol/l) (che si riscontrano in almeno il 20% della popolazione)⁸³; inoltre, questo livello di cut-off dovrebbe essere preso in considerazione come modificatore del rischio per una possibile riclassificazione della categoria di rischio CV specificamente nei soggetti a rischio moderato o con valori prossimi alle soglie decisionali di trattamento (Box 1 e Tabella 1 delle raccomandazioni).

7. IPERTRIGLICERIDEMIA

I valori di trigliceridi sono associati al rischio CV indipendentemente dai livelli di C-LDL¹⁰²⁻¹⁰⁴. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico dell'ipertrigliceridemia, questa Task Force conferma la raccomandazione di utilizzare le statine come terapia di prima scelta per ridurre il rischio di MCV nei pazienti ad alto rischio¹.

I fibrati attualmente disponibili (gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato) hanno un effetto ipotrigliceridemizzante moderato¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Il fenofibrato e il bezafibrato determinano una lieve riduzione del C-LDL, ma non hanno alcun effetto sul rischio di MACE (IM, ictus ischemico, mortalità CV) e sulla mortalità totale nei pazienti in trattamento con statine. Una riduzione dell'IM non fatale è stata osservata solo nelle analisi per sottogruppi di pazienti con dislipidemia aterogena (bassi livelli di C-HDL ed elevati valori di trigliceridi)^{105,106}. In un'analisi prespecificata per sottogruppi dello studio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), il fenofibrato è risultato associato a un minor rischio di amputazione degli arti inferiori, verosimilmente non mediato da meccanismi correlati al profilo lipidico¹⁰⁸. Recentemente, nello studio PROMINENT (Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes), che ha arruolato 10 497 pazienti con DM2, ipertrigliceridemia lieve-moderata e bassi livelli di C-HDL, il pemafibrato, un modulatore selettivo del recettore attivato da proliferatori dei perossisomi (PPAR- α), non ha determinato alcuna riduzione del rischio di MACE¹⁰⁹; in particolare, il pemafibrato ha comportato un aumento dei livelli di ApoB e C-LDL. Nel complesso, diversamente dalle solide evidenze esistenti a favore della terapia ipocolesterolemizzante per la riduzione del rischio di ASCVD, resta da dimostrare l'efficacia ipotrigliceridemizzante dei fibrati nel ridurre il rischio di ASCVD. Questo Focused update supporta le raccomandazioni di Classe IIb delle linee guida ESC/EAS 2019 per l'uso di fenofibrato o bezafibrato¹. I fibrati non sono indicati per ridurre i livelli sierici di colesterolo o di C-LDL¹¹⁰.

Per quanto riguarda gli acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA), successivamente alla pubblicazione delle linee guida ESC/EAS 2019¹ sono stati resi noti i risultati dello studio STRENGTH, condotto in 13 078 pazienti (70% con diabete, 56% con ASCVD accertata), nel quale una formulazione di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) non ha avuto alcun beneficio in termini di riduzione dell'incidenza di MACE (un composito di morte CV, IM non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile con necessità di ospedalizzazione)⁸.

I motivi che sottendono la divergenza tra i risultati negativi dello studio STRENGTH e quelli positivi del REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial)¹¹¹, pubblicati 2 anni prima, possono essere dovuti a differenze nelle popolazioni in studio, nei composti del trattamento attivo (formulazione mista di EPA e DHA vs icosapent etile ad alte dosi, cioè un estere etilico dell'EPA altamente purificato) o nella formulazione placebo (olio di mais vs placebo a base di olio minerale)¹¹²⁻¹¹⁴. I meccanismi d'azione attraverso i quali l'EPA determinerebbe specificatamente una riduzione del rischio CV derivano dai particolari effetti su ossidazione dei lipidi, infiammazione, struttura/organizzazione della membrana, formazione di depositi di colesterolo e funzione endoteliale^{115,116}. Alla luce delle nuove evidenze derivate dallo studio STRENGTH, in questo Focused update è stata aggiornata la raccomandazione per i PUFA riportando in maniera esplicita che icosapent etile ad alte dosi (come nello studio REDUCE-IT) dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti ad alto o altissimo rischio che, nonostante terapia statinica per la riduzione degli eventi CV, presentano elevati livelli di trigliceridi [135-499 mg/dl (1.52-5.63 mmol/l) a digiuno] (Tabella 5 delle raccomandazioni).

Volanesorsen è un oligonucleotide antisense che agisce direttamente sull'RNA messaggero dell'apolipoproteina epatica C-III (ApoC-III) e che riduce i livelli plasmatici di ApoC-III, trigliceridi e chilomicroni. In uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato di 52 settimane che ha incluso 66 pazienti con sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) e livelli di trigliceridi marcatamente elevati [livelli medi al basale 2209 mg/dl (24.96 mmol/l)], volanesorsen si è dimostrato efficace nel ridurre la trigliceridemia del 77% nell'arco di 3 mesi e il 77% dei pazienti trattati con volanesorsen ha raggiunto livelli <750 mg/dl (<8.48 mmol/l). Gli eventi avversi più comuni sono costituiti da trombocitopenia con necessità di monitoraggio frequente e reazioni al sito di iniezione che si riscontrano nel 60% dei pazienti trattati con volanesorsen⁶. In una metanalisi di dati individuali derivati da tre studi randomizzati controllati che avevano arruolato pazienti con livelli di triglice-

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia farmacologica nei pazienti con ipertrigliceridemia (vedi anche Tabella 5 delle evidenze del materiale supplementare online)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti ad alto o altissimo rischio con elevati livelli di trigliceridi (135-499 mg/dl o 1.52-5.63 mmol/l a digiuno) dovrebbe essere presa in considerazione la terapia combinata con statine e icosapent etile ad alte dosi (2 x 2 g/die) per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari ^{8,111} .	IIa	B
Nei pazienti con grave ipertrigliceridemia (>750 mg/dl o >8.5 mmol/l) dovuta a sindrome da chilomicronemia familiare dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con volanesorsen (300 mg/settimana) per ridurre i livelli di trigliceridi e il rischio di pancreatite ^{6,117} .	IIa	B

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

ridi >500 mg/dl (>5.65 mmol/L) (n=207) è stata evidenziata una riduzione significativa del rischio di pancreatite acuta ad un follow-up mediano di 8.1 mesi¹¹⁷. Volanesorsen è stato approvato dalla European Medicines Agency (EMA) [ma non dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense] come coadiuvante della dieta nei pazienti adulti con FCS confermata geneticamente e ad alto rischio di pancreatite nei quali la risposta alla dieta e alla terapia per la riduzione della trigliceridemia sia risultata inadeguata. Tale farmaco dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con grave ipertrigliceridemia dovuta a FCS (nuova raccomandazione nella Tabella 5 delle raccomandazioni).

Attualmente sono in corso alcuni studi clinici randomizzati che stanno valutando nuovi farmaci per la riduzione dei livelli di trigliceridi. Le terapie iniettive basate sull'RNA (oligonucleotidi antisenso o piccoli RNA interferenti) che agiscono sull'ApoC-III possono ridurre le concentrazioni di trigliceridi fino all'80% a seconda della dose, dell'intervallo, dell'agente specifico e della popolazione di pazienti¹¹⁸⁻¹²¹.

8. PREVENZIONE PRIMARIA NELLE PERSONE CON INFEZIONE DA VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA UMANA

Le persone affette da HIV (PWH) hanno un rischio due volte più elevato di ASCVD rispetto alla popolazione generale^{17,122}. I meccanismi sottostanti includono l'infiammazione cronica, l'attivazione immunitaria, la dislipidemia causata dalla terapia antiretrovirale (ART) e i tradizionali fattori di rischio CV¹²³. Nelle PWH gli strumenti convenzionali di predizione del rischio tendono spesso a sottostimare il rischio CV¹²⁴. Nelle linee guida ESC/EAS 2019¹ veniva raccomandato di prendere in considerazione la terapia ipolipemizzante (principalmente statine) nei pazienti con HIV con dislipidemia per conseguire gli stessi valori target di C-LDL previsti per i pazienti ad alto rischio (Classe IIa, Livello C). A seguito dei risultati del recente studio REPRIEVE si rende necessario un aggiornamento della raccomandazione per la terapia statinica nelle PWH. Nel REPRIEVE, studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, sono stati arruolati 7769 partecipanti in prevenzione primaria con HIV di età compresa tra 40 e 75 anni con rischio di ASCVD moderato-basso in trattamento con ART, randomizzati a pitavastatina 4 mg/die o placebo⁷. L'endpoint primario era costituito dai MACE, un composito di morte CV, IM, ospedalizzazione per angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio, arteriopatia ischemica periferica, rivascolarizzazione o morte per causa indeterminata. Lo studio è stato interrotto anticipatamente per dimostrata efficacia ad un follow-up mediano di 5.1 anni, evidenziando una riduzione dell'incidenza di MACE del 35% nel gruppo pitavastatina rispetto al gruppo placebo (HR 0.65; IC 95% 0.48-0.90; p=0.002). L'efficacia è risultata analoga nei due sessi – un dato rilevante se si considera che le donne hanno un rischio più elevato di ASCVD associata ad HIV¹²⁵. Di contro, l'incidenza di sintomi muscolari e di diabete di nuova insorgenza è risultata più elevata nelle PWH trattate con pitavastatina (2.4% vs 1.3% e 5.3% vs 4.0%, rispettivamente). Il numero necessario di pazienti da trattare per prevenire un MACE a 5 anni era pari a 106. Nello studio REPRIEVE, la pitavastatina alla dose di 4 mg/die non ha presentato alcuna interazione con i farmaci antiretrovirali. In considerazione del fatto che

la co-somministrazione di alcune statine e di determinati farmaci antiretrovirali può provocare interazioni farmacologiche significative, la scelta della statina deve basarsi sulle potenziali interazioni farmacologiche¹²⁶. La nuova raccomandazione di questo Focused update per la terapia statinica nelle PWH di età ≥40 anni in prevenzione primaria è riportata nella Tabella 6 delle raccomandazioni.

Non esistono studi di outcome che abbiano valutato altre terapie ipolipemizzanti nelle PWH, ma sono invece disponibili dati sulla riduzione dei valori di C-LDL e sulla tollerabilità relativi al trattamento con ezetimibe e anticorpi monoclonali anti-PCSK9.

Nelle PWH in trattamento con ART, ezetimibe in monoterapia o in combinazione con le statine determina una riduzione dei livelli di C-LDL di entità analoga a quella osservata nei soggetti senza HIV ed è ben tollerato, sebbene gli studi disponibili siano limitati¹²⁷⁻¹²⁹. Per quanto riguarda gli inibitori di PCSK9, in uno studio randomizzato in doppio cieco che ha arruolato 464 PWH trattate con ART (35.6% con ASCVD accertata), evolocumab ha determinato una riduzione dei livelli di C-LDL del 56.9% rispetto al placebo ed è stato ben tollerato¹³⁰. Al momento non sono disponibili dati sull'efficacia e sicurezza dell'acido bempedoico e dell'icosapent etile nelle PWH.

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con statine in prevenzione primaria nelle persone con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (vedi anche Tabella 6 delle evidenze del materiale supplementare online)

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
La terapia con statine è raccomandata in prevenzione primaria nelle persone di età ≥40 anni affette da HIV, indipendentemente dal rischio cardiovascolare stimato e dai livelli di C-LDL, allo scopo di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari; la scelta della statina deve basarsi sulle potenziali interazioni farmacologiche ⁷ .	I	B

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; HIV, virus dell'immunodeficienza umana.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9. PAZIENTI CON CANCRO AD ALTO O ALTISSIMO RISCHIO DI TOSSICITÀ CARDIOVASCOLARE CORRELATA ALLA CHEMIOTERAPIA

La chemioterapia con antracicline è una componente fondamentale di diversi regimi chemioterapici per il trattamento di numerose forme tumorali (es. carcinoma mammario o linfoma) e si associa allo sviluppo di scompenso cardiaco nel 20% dei pazienti entro 5 anni, a seconda della dose cumulativa ricevuta¹³¹.

Recentemente, quattro studi randomizzati hanno valutato il ruolo cardioprotettivo delle statine in pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia con antracicline^{9,132-134}. Lo studio STOP-CA, trial multicentrico, in doppio cieco, ran-

domizzato e controllato, ha confrontato il trattamento con atorvastatina 40 mg/die vs placebo in 300 pazienti affetti da linfoma. L'endpoint primario, costituito dal numero di pazienti con un declino assoluto $\geq 10\%$ della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) rispetto al basale a un valore finale $< 55\%$ a 12 mesi, si è verificato più frequentemente nel gruppo placebo rispetto al gruppo atorvastatina (22% vs 9%; $p=0.002$)⁹. Tre studi di più piccole dimensioni hanno riportato risultati contrastanti¹³²⁻¹³⁴ (vedi materiale supplementare online), verosimilmente imputabili a differenze tra popolazioni di pazienti, rischio CV, dimensioni campionarie, outcome e durata del follow-up. Sebbene le evidenze a favore dell'utilizzo delle statine come trattamento cardioprotettivo per la cardiotoxicità indotta da antracicline non siano inequivocabili, questo Focused update condivide la raccomandazione di Classe IIa introdotta nelle linee guida ESC 2022 sulla cardio-oncologia¹³⁵ per il trattamento con statine nei pazienti ad alto o altissimo rischio di sviluppare tossicità CV correlata alla terapia antitumorale (nuova raccomandazione nella Tabella 7 delle raccomandazioni). Ciò si basava sui risultati positivi netti del più ampio di questi studi (STOP-CA) e su due metanalisi di studi randomizzati (inclusi quelli non in cieco)^{136,137}, unitamente alla sicurezza complessiva delle statine per le quali in questo contesto non è stato riportato un aumento del rischio di epatotossicità o miopatia^{9,132-134}.

Non esistono studi che abbiano valutato gli effetti delle terapie ipolipemizzanti non statiniche sulla FEVS o su altri outcome CV nei pazienti sottoposti a terapia antitumorale.

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con statine nei pazienti sottoposti a terapia antitumorale (vedi anche Tabella 7 delle evidenze del materiale supplementare online)

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
La terapia con statine dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti adulti ad alto o altissimo rischio di sviluppare tossicità cardiovascolare correlata alla chemioterapia ^c per ridurre il rischio di disfunzione cardiaca indotta dal trattamento con antracicline ^{9,132-134} .	IIa	B

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer i dettagli sulla stratificazione del rischio di tossicità cardiovascolare al basale si rimanda alle linee guida ESC 2022 sulla cardio-oncologia.

10. SUPPLEMENTAZIONI DIETETICHE

Il ruolo di una sana alimentazione nel ridurre i livelli di lipidi aterogeni e il rischio CV è discusso dettagliatamente nelle linee guida ESC/EAS del 2019¹. Per una sana alimentazione si intende generalmente un modello alimentare a basso contenuto di grassi saturi, in particolare a base di prodotti integrali, verdura, frutta e pesce¹. Tuttavia, relativamente alle supplementazioni dietetiche, non esistono evidenze certe che possano ridurre il rischio CV. Per le preparazioni di riso rosso fermentato è stato riportato un effetto ipoco-

lesterolemico clinicamente rilevante con specifiche preparazioni (purificate, ad alto dosaggio), ma non esistono solide evidenze che ne dimostrino un beneficio clinico, così come non esistono evidenze a favore dell'efficacia della supplementazione di PUFA nel ridurre i livelli di C-LDL e il rischio di eventi CV, fatta eccezione per l'icosapent etile purificato ad alte dosi utilizzato nel contesto dell'ipertrigliceridemia. Allo stesso modo, il recente studio OMEMI, che ha valutato i PUFA (DHA+EPA) in pazienti anziani (età 70-82 anni) senza elevati livelli di trigliceridi con recente IM acuto (2-8 settimane), non ha mostrato una riduzione degli eventi clinici rispetto al placebo¹¹. Nel recente studio SPORT, trial monocentrico, randomizzato, in singolo cieco in soggetti senza storia di ASCVD e ad aumentato rischio di ASCVD a 10 anni, i partecipanti (n=199) sono stati randomizzati a rosuvastatina 5 mg/die, placebo, olio di pesce, cannella, aglio, curcuma, steroli vegetali o riso rosso fermentato. A 28 giorni, la riduzione del C-LDL (endpoint primario dello studio) è stata maggiore con rosuvastatina rispetto a tutte le supplementazioni o al placebo e nessuna delle supplementazioni dietetiche ha portato a una riduzione significativa del C-LDL rispetto al placebo¹⁰. I fitosteroli riducono l'assorbimento del colesterolo nel lume intestinale e aumentano l'escrezione di colesterolo e, a dosi di 2 g/die, riducono i livelli di C-LDL di circa il 10% senza segnalazione di eventi avversi. Non esistono studi che dimostrino il beneficio dei fitosteroli sull'outcome CV¹³⁸. Nel giugno 2022 il Parlamento Europeo e la Commissione Europea hanno vietato la commercializzazione di integratori alimentari contenenti ≥ 3 mg/die di monacoline da riso rosso fermentato. Di fatto, questo si traduce nel divieto delle monacoline da riso rosso fermentato alla dose di ≥ 3 mg/die, mentre dosi più basse di questi integratori sono soggette a restrizioni (avvertenze) e al controllo dell'Unione Europea¹³⁹.

Sulla base dell'insieme delle evidenze disponibili e alla luce dei nuovi studi pubblicati dopo il 2019^{10,11}, questo Focused update non supporta l'uso di supplementazioni dietetiche o vitaminiche senza comprovata sicurezza e significativa efficacia ipolipemizzante per ridurre il rischio di ASCVD (nuova raccomandazione nella Tabella 8 delle raccomandazioni).

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le supplementazioni dietetiche (vedi anche Tabella 8 delle evidenze del materiale supplementare online)

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Le supplementazioni dietetiche o vitaminiche senza comprovata sicurezza e significativa efficacia ipolipemizzante non sono raccomandate per ridurre il rischio di ASCVD ^{10,11} .	III	B

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

11. TABELLE DELLE EVIDENZE

Le tabelle delle evidenze sono disponibili online sul sito dello *European Heart Journal*.

12. 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;41:111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
3. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42:2455–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
4. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
5. Raal FJ, Resenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:711–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>
6. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in Familial Chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2019;381:531–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>
7. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med* 2023;389:687–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304146>
8. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268–80. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
9. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobnj ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for anthracycline-associated cardiac dysfunction: the STOP-CA randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:528–36. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11887>
10. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, Brennan DM, McElean E, Jacoby DS, et al. Comparative effects of low-dose rosuvastatin, placebo, and dietary supplements on lipids and inflammatory biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.013>
11. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2021;143:528–39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209>
12. 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;38:2459–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
13. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; 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;376:1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
14. Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)
15. Mendieta G, Pocock S, Mass V, Moreno A, Owen R, Garcia-Lunar I, et al. Determinants of progression and regression of subclinical atherosclerosis over 6 years. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2069–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.814>
16. Oyama K, Giugliano RP, Tang M, Bonaca MP, Saver JL, Murphy SA, et al. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories: results from the FOURIER trial. *Eur Heart J* 2021;42:4821–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab604>
17. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
18. van Trier TJ, Snaatser M, Boekholdt SM, Scholte Op Reimer WJM, Hageman SHJ, Visseren FLJ, et al. Validation of systematic coronary risk evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-older persons in the EPIC-Norfolk prospective population cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2024;31:182–9. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad318>
19. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Oliva B, Garcia-Lunar I, Garcia I, Moreno-Arciniegas A, et al. Association between subclinical atherosclerosis burden and unrecognized myocardial infarction detected by cardiac magnetic resonance in middle-aged low-risk adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024;25:968–75. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeae044>
20. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320:281–97. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4242>
21. Dzaye O, Razavi AC, Michos ED, Mortensen MB, Dardari ZA, Nasir K, et al. Coronary artery calcium scores indicating secondary prevention level risk: findings from the CAC consortium and FOURIER trial. *Atherosclerosis* 2022;347:70–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.006>
22. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J* 2018;39:2401–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy217>
23. Mehta A, Pandey A, Ayers CR, Khera A, Sperling LS, Szklo MS, et al. Predictive value of coronary artery calcium score categories for coronary events versus strokes: impact of sex and race: MESA and DHS. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010153. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010153>
24. Peng AW, Dardari ZA, Blumenthal RS, Dzaye O, Obisesan OH, Iftekhar Uddin SM, et al. Very high coronary artery calcium (≥ 1000) and association with cardiovascular disease events, non-cardiovascular disease outcomes, and mortality: results from MESA. *Circulation* 2021;143:1571–83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050545>
25. Peng AW, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Osei AD, Dardari Z, Dzaye O, et al. Long-term all-cause and cause-specific mortality in asymptomatic patients with CAC $\geq 1,000$: results from the CAC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:83–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.02.005>
26. Valenti V, Ó Harthaigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:900–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.01.025>
27. Hageman SHJ, Petitjaen C, Pennells L, Kaptoge S, Pajouheshnia R, Tillmann T, et al. Improving 10-year cardiovascular risk prediction in apparently healthy people: flexible addition of risk modifiers on top of SCORE2. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:1705–14. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad187>
28. Fuchs A, Kuhl JT, Sigvardsen PE, Afzal S, Knudsen AD, Moller MB, et al. Subclinical coronary atherosclerosis and risk for myocardial infarction in a Danish cohort: a prospective observational cohort study. *Ann Intern Med* 2023;176:433–42. <https://doi.org/10.7326/M22-3027>
29. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1475–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.015>
30. van Rosendaal AR, van den Hoogen IJ, Gianni U, Ma X, Tantawy SW, Bax AM, et al. Association of statin treatment with progression of coronary atherosclerotic plaque composition. *JAMA Cardiol* 2021;6:1257–66. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.055>
31. Marx N, Federici M, Schütt K, Muller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
32. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;44:2544–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
33. Mortensen MB, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Statin eligibility for primary prevention of cardiovascular disease according to 2021 European Prevention Guidelines compared with other international guidelines. *JAMA Cardiol* 2022;7:836–43. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1876>
34. Domanski MJ, Wu CO, Tian X, Hasan AA, Ma X, Huang Y, et al. Association of incident cardiovascular disease with time course and cumulative exposure to multiple risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1151–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.024>
35. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2019;322:1381–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>
36. Fuster V, Garcia-Alvarez A, Devesa A, Mass V, Owen R, Quesada A, et al. Influence of subclinical atherosclerosis burden and progression on mortality. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:1391–403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.045>
37. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, et al. Lp(a) (lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:465–74. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315291>
38. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
39. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
40. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic acid: for whom and when. *Curr Atheroscler Rep* 2022;24:791–801. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01054-2>
41. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
42. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al.

FOCUSED UPDATE 2025 DISLIPIDEMIE

- Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
43. Bays HE, Baum SJ, Brinton EA, Plutzky J, Hanselman JC, Teng R, et al. Effect of bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination vs ezetimibe or placebo on low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia not treated with statins. *Am J Prev Cardiol* 2021;8:100278. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100278>
 44. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:593–603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
 45. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR outcomes randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:19–28. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00316-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00316-9)
 46. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:1033–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806747>
 47. Lincoff AM, Ray KK, Sasiela WJ, Haddad T, Nicholls SJ, Li N, et al. Comparative cardiovascular benefits of bempedoic acid and statin drugs. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:152–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.048>
 48. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
 49. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus statement on homozygous familial hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;44:2277–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>
 50. Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J* 2024;45:2422–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae325>
 51. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charnig MJ, et al. Evinacumab for pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2024;149:343–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529>
 52. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019;140:992–1003. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415>
 53. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolucumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1580–90. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3608>
 54. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
 55. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bleodent LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1780–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>
 56. de Lemos JA, Blazing MA, Wiwioti SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–16. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1307>
 57. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077>
 58. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
 59. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415–537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
 60. Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, Van de Werf F, Danchin N, Annemans L, et al. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol* 2019;42:111–9. <https://doi.org/10.1002/clc.23116>
 61. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505>
 62. Steen DL, Khan I, Andrade K, Koumas A, Giugliano RP. Event rates and risk factors for recurrent cardiovascular events and mortality in a contemporary post acute coronary syndrome population representing 239 234 patients during 2005 to 2018 in the United States. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e022198. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022198>
 63. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2021;42:243–52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1011>
 64. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrahimov E, Reiner Z, Ryden L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019;285:135–46. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>
 65. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279–89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
 66. 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;372:2387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
 67. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2452–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>
 68. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, Lai H, et al. Effect of evolucumab on atherogenic lipoproteins during the peri- and early postinfarction period: a placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 2020;142:419–21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046320>
 69. Makhmudova U, Samadifar B, Maloku A, Haxhikadrija P, Geiling JA, Romer R, et al. Intensive lipid-lowering therapy for early achievement of guideline-recommended LDL-cholesterol levels in patients with ST-elevation myocardial infarction (“Jena auf Ziel”). *Clin Res Cardiol* 2023;112:1212–9. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02147-3>
 70. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of evolucumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1308–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>
 71. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Haner JD, Lonborg J, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:1771–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>
 72. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: a propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation* 2021;143:1109–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447>
 73. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolucumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
 74. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Bujas-Bobanovic M, Diaz R, et al. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J* 2023;44:1408–17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad144>
 75. Schubert J, Leosdottir M, Lindahl B, Westerbergh J, Melhus H, Modica A, et al. Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDHEART registry. *Eur Heart J* 2024;45:4204–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae576>
 76. Leosdottir M, Hagstrom E, Hadziioannidis N, Norhammar A, Lindahl B, Hambraeus K, et al. Temporal trends in cardiovascular risk factors, lifestyle and secondary preventive medication for patients with myocardial infarction attending cardiac rehabilitation in Sweden 2006–2019: a registry-based cohort study. *BMJ Open* 2023;13:e069770. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069770>
 77. Allahyari A, Jernberg T, Hagstrom E, Leosdottir M, Lundman P, Ueda P. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J* 2020;41:3900–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa034>
 78. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society Consensus Statement. *Eur Heart J* 2022;43:3925–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
 79. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J* 2019;40:2760–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy902>
 80. Bjornson E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Lipoprotein(a) is markedly more atherogenic than LDL: an apolipoprotein B-based genetic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;83:385–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.039>
 81. Marston NA, Melloni GEM, Murphy SA, Morze J, Kamanu FK, Ellinor PT, et al. Per-particle cardiovascular risk of lipoprotein(a) vs non-Lp(a) apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:470–2. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.836>
 82. Welsh P, Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Ho FK, Ferguson LD, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions. *Eur J Prev Cardiol* 2022;28:1991–2000. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa063>
 83. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet* 2024;404:1255–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01308-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01308-4)
 84. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1146–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023>
 85. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated lipoprotein(a)

- and risk of ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:54–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.524>
86. Mehta A, Vasquez N, Ayers CR, Patel J, Hooda A, Khera A, et al. Independent association of lipoprotein(a) and coronary artery calcification with atherosclerotic cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:757–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.058>
87. Hedegaard BS, Bork CS, Kalsoff M, Klausen IC, Schmidt EB, Kamstrup PR, et al. Equivalent impact of elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1998–2010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.021>
88. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) is linked to atherothrombosis and aortic valve stenosis independent of C-reactive protein. *Eur Heart J* 2023;44:1449–60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad055>
89. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and risks of peripheral artery disease, abdominal aortic aneurysm, and major adverse limb events. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2265–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.009>
90. Kraaijenhof JM, Nurmohamed NS, Nordestgaard AT, Reeskamp LF, Stroes ESG, G Kees Hovingh, et al. Low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and lipoprotein(a) universal one-time screening in primary prevention: the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J* 2025. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf209>
91. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: the Copenhagen general population study. *Atherosclerosis* 2022;355:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>
92. de Boer LM, Oortuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:779–92. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab171>
93. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018;392:1311–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31652-0)
94. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tarif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020;382:244–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>
95. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, Lopez JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2022;387:1855–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>
96. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA* 2022;327:1679–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>
97. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a): a randomized dose-ascending clinical trial. *JAMA* 2023;330:2075–83. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.21835>
98. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:1042–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503>
99. Nicholls SJ, Ni W, Rhodes GM, Nissen SE, Navar AM, Michael LF, et al. Oral muvalaplin for lowering of lipoprotein(a): a randomized clinical trial. *JAMA* 2025;333:222–31. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.24017>
100. Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, Navar AM, Ray KK, Schwartz GG, et al. Zerlasiran—a small-interfering RNA targeting lipoprotein(a): a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2024;332:1992–2002. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.21957>
101. Berman AN, Biery DW, Besser SA, Singh A, Shiyovich A, Weber BN, et al. Lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in patients with or without baseline atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:873–86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.031>
102. Wadstrom BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023;44:1432–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac822>
103. Balling M, Afzal S, Davey Smith G, Varbo A, Langsted A, Kamstrup PR, et al. Elevated LDL triglycerides and atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:136–52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.019>
104. Raposeiras-Roubin S, Rossello X, Oliva B, Fernandez-Friera L, Mendiguren JM, Andres V, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:3031–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.059>
105. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD009580. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009580.pub2>
106. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
107. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2)
108. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1780–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60698-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60698-X)
109. Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;387:1923–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
110. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bosson E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;45:3538–700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>
111. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
112. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, Philip S, Jiao L, Doyle RT Jr, et al. Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl* 2020;22(Suppl J):J34–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa117>
113. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, Glynn RJ, Jiao L, Steg PG, et al. Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1beta, interleukin-6, C-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein(a), and lipoprotein-associated phospholipase A2: a REDUCE-IT biomarker substudy. *Circulation* 2022;146:372–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410>
114. U.S. Food & Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedindex.cfm?cfgridkey=480815> (22 October 2024, date last accessed).
115. Sherratt SCR, Libby P, Dawoud H, Bhatt DL, Mason RP. Eicosapentaenoic acid improves endothelial nitric oxide bioavailability via changes in protein expression during inflammation. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e034076. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.034076>
116. Sherratt SCR, Libby P, Bhatt DL, Mason RP. A biological rationale for the disparate effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2022;182:102450. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2022.102450>
117. Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Prohaska TA, Li L, Geary RS, Gouni-Berthold I, et al. Volanesorsen to prevent acute pancreatitis in hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2024;390:476–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306575>
118. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimmerman A, Moura FA, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2024;390:1770–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402309>
119. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al. Olezarsen, acute pancreatitis, and Familial Chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2024;390:1781–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400201>
120. Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, Goldberg IJ, Gallo A, Mertens A, et al. Plozasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk. *N Engl J Med* 2025;392:127–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409368>
121. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, Clifton P, Rosenson RS, Chang T, et al. Plozasiran, an RNA interference agent targeting APOC3, for mixed hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2024;391:899–912. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404143>
122. Shah ASV, Stelzel D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2018;138:1100–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369>
123. Ntekeh M, Baker JV. Cardiovascular disease among persons living with HIV: new insights into pathogenesis and clinical manifestations in a global context. *Circulation* 2023;147:83–100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057443>
124. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. *Circulation* 2018;137:2203–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028975>
125. Kentoffio K, Temu TM, Shakil SS, Zanni MV, Longenecker CT. Cardiovascular disease risk in women living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2022;17:270–8. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000756>
126. University of Liverpool. HIV Drug Interactions. <https://www.hiv-druginteractions.org/> (27 July 2024, date last accessed).
127. Negro E, Molto J, Puig J, Cinquegrana D, Bonjoch A, Perez-Alvarez N, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006;20:2159–64. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000247573.95880.db>
128. Chow D, Chen H, Glesby MJ, Busti A, Souza S, Andersen J, et al. Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2009;23:2133–41. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833068e3>
129. Saeedi R, Johns K, Frohlich J, Bennett MT, Bondy G. Lipid lowering efficacy and safety of ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients. *Lipids Health Dis* 2015;14:57. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0054-x>
130. Boccardo F, Kumar PN, Caramelli B, Calmy A, Lopez JAG, Bray S, et al. Evolocumab in HIV-infected patients with dyslipidemia: primary results of the ran-

FOCUSED UPDATE 2025 DISLIPIDEMIE

domized, doubleblind BEIJERINCK study. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2570–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.025>

131. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004;22:1864–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.033>

132. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of rosuvastatin in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;24:233–41. <https://doi.org/10.1177/1074248418821721>

133. Hundley WG, D’Agostino R Jr, Crotts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, et al. Statins and left ventricular ejection fraction following doxorubicin treatment. *NEJM Evid* 2022;1:10. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200097>

134. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, Kei T, Saha S, Runeckles K, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023;9:515–25. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad031>

135. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International

Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

136. D’Amario D, Laborante R, Bianchini E, Galli M, Ciliberti G, Mennuni M, et al. Statins as preventive therapy for anthracycline cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2023;391:131219. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131219>

137. Felix N, Nogueira PC, Silva IM, Costa TA, Campello CA, Stecca C, et al. Cardio-protective effects of statins in patients undergoing anthracycline-based chemotherapy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2024;126:43–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.04.007>

138. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009;139:271–84. <https://doi.org/10.3945/jn.108.095125>

139. The European Commission. Commission Regulation (EU) 2022/860 of 1 June 2022 Amending Annex III to Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as Regards Monacolins From Red Yeast Rice. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/860/oj> (17 August 2024, date last accessed).