

[LINEE GUIDA] Linee guida sulla gestione della dislipidemia in medicina generale

A cura di Alessandro Battaglia e Saffi Ettore Giustini
SIMG – Comitato Nazionale Clinical Governance
Linee guida sulla gestione della dislipidemia in medicina generale

La gestione della dislipidemia è un aspetto rilevante dell'attività del MMG nell'ambito più vasto della prevenzione cardiovascolare. Esistono numerose e autorevoli linee guida su questo argomento, ma è impossibile per il singolo medico leggerle e confrontarle tutte. Per questo motivo si è realizzata una valutazione critica delle principali linee guida, identificando quella che presenta le migliori caratteristiche metodologiche. Per questo documento si è realizzata una sintesi in italiano, mirata alla realtà del medico di famiglia che opera nel nostro paese.

1. [Raccomandazioni per la gestione dell'ipercolesterolemia. Sintesi per i medici di medicina generale italiani](#)
2. [Quale management del paziente affetto da ipercolesterolemia? Linee guida sul management dell'ipercolesterolemia e del rischio cardiovascolare](#)
3. [LEGENDA EBM \(Evidence Based Medicine\)](#)

Raccomandazioni per la gestione dell'ipercolesterolemia. Sintesi per i medici di medicina generale italiani

(Breve sintesi da "Scottish Intercollegiate Guidelines Network – Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease
A national clinical guideline – February 2007
<http://www.sign.ac.uk/>

Sintesi per i medici di medicina generale italiani
A cura del dott. Bruno Guillaro e Francesco Mundo

In recenti trials controllati e randomizzati di terapia ipolipemizzante, il colesterolo LDL è stato identificato come obiettivo della terapia. Grandi trials hanno valutato la terapia con statine in pazienti con e senza malattia cardiovascolare ed hanno indicato il grado di riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori che può essere raggiunto da una data riduzione del colesterolo LDL. Essi indicano che, per ogni 1% di riduzione dei livelli di colesterolo LDL, il rischio relativo per eventi cardiovascolari maggiori viene ridotto di circa l'1% (1-4).

Nota dei traduttori

In una recente revisione SIMG della letteratura sulla terapia farmacologica con statine è stato però rilevato che non tutti gli studi sperimentali hanno confermato l'esistenza di una relazione lineare tra variazioni della colesterolemia e incidenza di eventi cardiovascolari, mentre esiste ampio accordo sulla necessità di instaurare interventi aggressivi nei confronti dei pazienti caratterizzati dai maggiori profili di rischio (A.Battaglia e S.E.Giustini, www.progettoasco.it)

Statine e riduzione del colesterolo LDL

Soggetti ad alto rischio senza malattia cardiovascolare

Soggetti con malattia cardiovascolare

Valori target del colesterolo Sicurezza della terapia con statine Considerazioni speciali

Diabete

Ipercolesterolemia familiare

Ipertrigliceridemia

Dislipidemia combinata

Gravidanza

Anziani

Altri agenti ipolipemizzanti

Il coinvolgimento del paziente

Statine e riduzione del colesterolo LDL

Una vasta revisione sistematica e meta-analisi che quantifica l'effetto della riduzione del colesterolo sul rischio di eventi vascolari nei pazienti con e senza malattia cardiovascolare ha sottolineato l'importanza della riduzione del colesterolo di per sé piuttosto che della modalità di trattamento (5). L'azione principale delle statine è quella di abbassare il colesterolo LDL, con solo piccoli effetti sull'HDL colesterolo o sui trigliceridi. Una meta-analisi di 164 trials controllati e randomizzati a breve termine con diverse statine ha dimostrato la riduzione del colesterolo LDL associata con diversi dosaggi di diverse statine (cfr. tabella 1) (5). Le riduzioni di LDL colesterolo sono dose-dipendenti e tali che con ogni raddoppio della dose di statina, i livelli di LDL calano di circa il 6%.

Statina	Dose standard	% riduzione LDL	Dose massima	% riduzione LDL
atorvastatina	10 mg	37%	80 mg	55%
fluvastatina	20 mg	21%	80 mg	33%
lovastatina	20 mg	29%	80 mg	45%
pravastatina	20 mg	24%	40 mg	29%
rosuvastatina	20 mg	48%	40 mg	53%
simvastatina	20 mg	32%	80 mg	42%

Tabella 1: Riduzioni di colesterolo LDL stimato da curve dose risposta con dose quotidiana di statina. Le percentuali di riduzione sono indipendenti dalla concentrazione pretrattamento del colesterolo LDL e sono basate su un livello medio di LDL di base di 185,33 mg%.

- In persone senza malattia cardiovascolare, le misure relative allo stile di vita volte a ridurre i livelli di colesterolo dovrebbero essere incoraggiate, a prescindere dalla necessità di trattamento farmacologico.
- Le cause secondarie di dislipidemia dovrebbero essere considerate ed escluse prima di iniziare la terapia farmacologica ipolipemizzante.

Soggetti ad alto rischio senza malattia cardiovascolare

Le evidenze di WOSCOPS e AFCAPS / TexCAPS indicano che il rischio di eventi coronarici maggiori può essere significativamente ridotto da dosi standard di statine (6, 7) Una revisione sistematica di evidenze economiche ha riportato che è costo-efficace dare statine a persone senza evidenza di malattia cardiovascolare, ma con un rischio cardiovascolare a dieci anni del 20% rispetto a misure standard relative a dieta e stile di vita (8).

Tutti gli adulti di età superiore ai 40 anni che sono valutati con rischio di un primo evento cardiovascolare a dieci anni maggiore o uguale al 20% dovrebbero essere considerati per il trattamento con simvastatina 40 mg / die dopo adeguata informazione dei rischi e dei benefici da parte del medico. (Grado della raccomandazione: A) Soggetti con malattia cardiovascolare

Anche se la riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari durante terapia con statine è approssimativamente costante per tutti i livelli basali di colesterolo totale o di colesterolo LDL e del rischio cardiovascolare, la riduzione del rischio assoluto è influenzato dal rischio cardiovascolare globale, nel senso che le persone che sono a più alto rischio globale realizzano la maggiore riduzione di rischio assoluto durante terapia con statine (cfr. tabella 2).

Rischio CV a 10 anni basale	Riduzione rischio relativo	Rischio CV a 10 anni post-trattamento	Riduzione rischio assoluto
10%	33%	6,7%	3,3%
30%	33%	20%	10%

Tabella 2: Esempio di riduzione del rischio assoluto e relativo.

Una metanalisi che includeva 27548 pazienti con malattia cardiovascolare ha confrontato la terapia a dosi standard di statine con una terapia più aggressiva. I livelli di LDL sono stati ridotti da 128,6 mg% a 100 mg% (riduzione del 22%) con le dosi standard e a 74 mg% (riduzione del 42%) con i dosaggi più aggressivi. In quest'ultimo gruppo di pazienti si verificava un 16% di riduzione del rischio relativo dell'end point (morte coronarica ed altri eventi cardiovascolari) rispetto al primo (p minore di 0,0000001) (23).

Tutti i pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare dovrebbero essere presi in considerazione per la terapia più intensa con statine dopo adeguata informazione dei rischi e dei benefici da parte del medico. (Grado della raccomandazione: B)

- Valori target del colesterolo

L'attuale obiettivo di colesterolo totale minore di 193 mg% in individui con malattia cardiovascolare dovrebbe essere considerata come lo standard minimo di assistenza

Nota dei traduttori

Questa indicazione, come standard MINIMO, si inserisce nel contesto del contratto dei General Practitioners inglesi (ove parte dello stipendio è legato al raggiungimento di standard minimi). Uno standard minimo non corrisponde ad un target, per cui, in relazione alla realtà italiana (ed internazionale) il target (l'obiettivo cui tendere) è rappresentato da valori inferiori a 100mg/dl di colesterolo LDL, con la possibilità di valori inferiori in caso di malattia aterosclerotica cardiovascolare (vedi punto precedente)

- Sicurezza della terapia con statine: Pazienti che stanno usando farmaci che influenzano il metabolismo del citocromo P450 dovrebbero evitare l'uso concomitante di atorvastatina o simvastatina. In tali casi, la pravastatina è una terapia ipolipemizzante alternativa accettabile.
- I pazienti che iniziano una statina devono essere avvertiti di riferire inspiegabili dolori muscolari o altri effetti negativi prontamente, soprattutto se associata a febbre o malessere.
- Se tali effetti sono lievi, può essere provata un'altra statina o il dosaggio della statina può essere ridotto dopo aver discusso con il paziente i rischi connessi.
- Se si verificano gravi effetti collaterali la terapia deve essere interrotta.

Considerazioni speciali

Diabete

La terapia con statine nelle persone con diabete sembra essere associata a una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo di diversi endpoint clinici, comprese la mortalità per tutte le cause e l'infarto miocardico fatale e non-fatale (8)

- Individui di età superiore ai 40 anni con diabete dovrebbero essere considerati per la terapia con statine

Ipercolesterolemia familiare

Soggetti con ipercolesterolemia familiare individuati con evidenze cliniche o genetiche dovrebbero essere considerati per un trattamento aggressivo con statine, a prescindere dal loro rischio cardiovascolare calcolato. Il loro colesterolo totale di solito supera 300 mg%, e può essere notevolmente più alto di questo. In generale, questo trattamento deve essere considerato solo in bambini di 12 anni o più, anche se può essere applicato a pazienti più giovani ad alto rischio per la grave ipercolesterolemia se è disponibile adeguato monitoraggio (9, 10). In tali circostanze, possono essere aggiunti alla statina ezetimibe o resine a scambio ionico, al fine di ottenere un'adeguata riduzione del colesterolo.

Nota dei traduttori

criteri diagnostici per ipercolesterolemia familiare sono contenuti nella nota 13; ulteriori dettagli sono disponibili sul sito <http://www.simg.it/areacv/>

Ipertrigliceridemia

I pazienti con ipertrigliceridemia (maggiore di 151 mg%) e / o con bassi livelli di HDL colesterolo (minore di 38,6 mg% negli uomini o minore di 46,3 mg% nelle donne) dovrebbero essere presi in considerazione per il trattamento con un fibrato o con acido nicotico. (Grado della raccomandazione: A)

Dislipidemia combinata

La dislipidemia combinata, caratterizzata da anomalie di tutti i principali tipi di lipoproteine, è associata ad un aumentato rischio di malattia vascolare, che va al di là di quella prodotta dall'aumento del solo colesterolo LDL. I trigliceridi sono elevati, il colesterolo HDL è basso e le particelle LDL sono più piccole, più dense e più

aterogeniche (21, 22). Questo profilo è particolarmente caratteristico della sindrome metabolica e del diabete mellito (dislipidemia diabetica). L'associazione statina / fibrato non è testata, allo stato attuale, su endpoint cardiovascolari, e non è possibile raccomandare questa combinazione come un metodo efficace per ridurre il rischio cardiovascolare. Le statine sono i farmaci di scelta nella gestione dei soggetti diabetici con dislipidemia mista ed elevati livelli di colesterolo LDL. (Grado della raccomandazione: A)

Nota dei traduttori

criteri diagnostici per ipercolesterolemia familiare sono contenuti nella nota 13; ulteriori dettagli sono disponibili sul sito <http://www.simg.it/areacv/>

Gravidanza

Le statine sono controindicate nelle donne in gravidanza o che potrebbero essere in gravidanza (11).

Anziani

Negli anziani, la decisione di iniziare la terapia con statine dovrebbe essere basata sulla stima individuale del rischio cardiovascolare a dieci anni, sull'aspettativa di vita, e sulla qualità della vita. L'età di per sé non è una controindicazione alla terapia (2).

Altri agenti ipolipemizzanti

Una meta-analisi di 58 studi clinici di riduzione dei lipidi con mezzi diversi dalle statine ha mostrato una riduzione del 36% (95% CI 26 al 45%) del rischio di morte coronarica e di infarto miocardico non fatale associata a una riduzione del colesterolo LDL di 38,6 mg% dopo sei anni (5).

Resine a scambio ionico

L'effetto delle statine può essere accentuato dall'associazione con gli agenti che interferiscono con l'assorbimento degli steroidi, come colestiramina e colestipolo. Questi farmaci riducono il colesterolo totale e l'LDL e provocano lievi e transitorie elevazioni dei trigliceridi (12, 13). Questi farmaci in monoterapia in prevenzione primaria, hanno un profilo di tollerabilità (irritazione gastrointestinale, costipazione) che spesso li rende inaccettabili per i pazienti (14). Tuttavia, essi possono essere indicati per il trattamento della ipercolesterolemia se le statine non sono tollerate o sono controindicate; oppure possono essere aggiunti alla terapia con statine per potenziare la riduzione del colesterolo. Infatti il raddoppio della dose di una statina produce solo un sei per cento ulteriore di riduzione del colesterolo LDL, mentre aggiungendo una dose moderata di una resina a una statina si può ulteriormente abbassare il colesterolo LDL del 12-16% (15, 16).

Ezetimibe

Ezetimibe è un inibitore di assorbimento di colesterolo, senza significativi effetti collaterali (17). In monoterapia, la sua capacità di abbassare il colesterolo è modesta (una riduzione del 15-20% del colesterolo totale in singola dose di 10 mg), ma ha un ruolo nei pazienti intolleranti alle statine (18, 19). La associazione di ezetimibe con una bassa dose di statina si traduce in una riduzione del colesterolo equivalente a quella prodotta dalla massima dose di statina in monoterapia. La terapia di combinazione può aiutare nella gestione dei pazienti in cui vi è difficoltà a raggiungere una adeguata riduzione del colesterolo nonostante l'uso di statine a dose elevata o che sono intolleranti alle dosi più elevate di statine, o per il trattamento di gravi iperlipidemie geneticamente determinate.

- La terapia di combinazione di una dose standard di statina con una resina a scambio ionico o ezetimibe è indicato nei pazienti che sono intolleranti alle dosi più elevate di statine.

Fibrati

I fibrati sono utilizzati principalmente per ridurre i trigliceridi ed elevare livelli di HDL bassi, perché il loro effetto di riduzione del colesterolo LDL è generalmente limitato al 10% o meno nell'ipercolesterolemia primitiva.

Acido nicotinico

Acido nicotinico, o niacina, è il farmaco attualmente disponibile più efficace nell'elevare l' HDL (20).

- La terapia di associazione di una statina con un fibrato può essere richiesta per la dislipidemia mista.
- Particolare attenzione dovrebbe essere presa quando si associano statine con gemfibrozil.

Il coinvolgimento del paziente

Per ottenere i risultati desiderati occorre, però, la partecipazione consapevole della persona nel rispetto degli stili di vita e della terapia proposta secondo quel modello che gli autori anglosassoni chiamano "empowerment" del paziente ovvero un processo attraverso il quale il paziente acquisisce e mantiene nel tempo le conoscenze, le abilità, il modo di pensare, i comportamenti e l'impegno necessari per affrontare con successo la gestione quotidiana della malattia. La persona in cura diventa l'elemento centrale del

percorso terapeutico, ed il suo pieno coinvolgimento diventa essenziale per la realizzazione del piano di terapia. L'obiettivo che il medico si deve proporre, quindi, non deve essere quello di ottenere la semplice compliance del paziente bensì la sua partecipazione consapevole; deve cioè imparare ad ascoltare, a rispondere e ad accettare il paziente e le sue decisioni, non trovare gratificazione nella cieca obbedienza del paziente ma nella promozione della sua autonomia.

Bibliografia

- 1 – Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22.
- 2 – Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
- 3 – ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998–3007.
- 4 – Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58.
- 5 – Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying the effects of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003;326(7404):1423-29.
- 6 – Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279(20):1615-22.
- 7 – Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(20):1301-7.
- 8 – Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A et al. Statins for the prevention of coronary events. Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence. Sheffield; University of Sheffield, School of Health and Related Research: 2005. [cited 6 Dec 2006] Available from url: <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=261551>
- 9 – Gotto AM. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomised controlled trial. *J Pediatr*. 2005;146(1):144-5.
- 10 – Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2004;292(3):331-7.
- 11 – Joint Formulary Committee. British National Formulary. 52nd ed. London; BMJ Publishing and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain: 2006
- 12 – Superko HR, Greenland P, Manchester RA, Andreadis NA, Schectman G, West NH, et al. Effectiveness of low-dose colestipol therapy in patients with moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1992;70:135-40.
- 13 – Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, Jones P, Samuels J, Weiss S, et al. Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999;159:1893-900.
- 14 – The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. Reduction in the incidence of coronary artery disease. *JAMA* 1984;251(3):351-64
- 15 – Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001;110:352-60.
- 16 – Davidson MH, Toth P, Weiss S, McKenney J, Hunninghake D, Isaacsohn J, et al. Low-dose combination therapy with colesevelam hydrochloride and lovastatin effectively decreases lowdensity lipoprotein cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 2001;24:467-74.
- 17 – Shepherd J. Ezetimibe. In: Webb DJ, Paterson KR, Flockhard DA eds. *The year in therapeutics*. Oxford; Clinical Publishing: 2005. pp269-91.
- 18 – Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1092-7.
- 19 – Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24(8):729- 41.
- 20 – Piepho RW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2000;86(suppl):35L-40L
- 21 – Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J*

Cardiol 1998;81(4A):7B-12B.

22 – K rauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. Am J Cardiol 1998;81(4A):13B-7B.

23 – Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Metaanalysis of cardiovascular outcome trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006;48(6):438-445.

Quale management del paziente affetto da ipercolesterolemia? Linee guida sul management dell'ipercolesterolemia e del rischio cardiovascolare

**a cura di Alessandro Battaglia e Saffi Ettore Giustini
SIMG – Comitato Nazionale Clinical Governance – Area Farmaco**

Riassunto del documento

Abbiamo cercato tutte le linee guida sul management del rischio cardiovascolare pubblicate dal 2002 al 2007 e abbiamo valutato la loro qualità metodologica attraverso due filtri di qualità. La scelta è caduta sulla linea guida SIGN 2007. Il documento descrive sinteticamente la valutazione critica di questo documento e i suoi contenuti.

Ricerca di linee guida sul management dell'ipercolesterolemia e del rischio cardiovascolare

Abbiamo selezionato i documenti reperibili in letteratura sui principali database di linee guida. Sono stati consultati 6 database bibliografici specifici per Linee Guida (uno di essi, il NCG mette a disposizione link per moltissimi altri siti) sfruttando una strategia di ricerca improntata verso la sensibilità (free text: cholesterol). La selezione dei migliori documenti è stata eseguita utilizzando un filtro di qualità metodologica di rapido impiego [1,2] e, in caso di sostanziale parità nei punteggi raggiunti da due o più documenti, utilizzando anche un filtro più complesso (la check list Agree [3]). In breve, obbedivano ai criteri di inclusione documenti pubblicati tra il 2002 e il 2007, reperibili on line in full text e free (Tabelle 1 e 2). Tra gli 11 documenti reperiti sono state selezionate tre linee guida di ottima qualità:

- a. SIGN: Risk estimation and the prevention of cardiovascular diseases -2007 update [4].
- b. NZGG: The assessment and management of cardiovascular risk -2003 [5].
- c. VA/DOD: clinical practice guideline for the management of dyslipidemia -2006 [6]. Queste tre linee guida sono state sottoposte a seconda valutazione qualitativa attraverso la check-list Agree (tabelle 2,3,4).

La ricerca ha prodotto due ulteriori documenti che in realtà non sono linee guida ma Revisioni Sistematiche della letteratura:

- a. NHS R&D HTA: A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events – 2007.
- b. NHS R&D HTA: Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence – Statins for the Prevention of Coronary Events -2006. Sono in realtà documenti coincidenti (la versione del 2007 rappresenta la forma definitiva della versione 2006); tale fonte di evidenza è stata considerata nel Documento “Dossier statine”.

La nostra scelta è caduta sulla linea guida SIGN 2007, che rappresenta il documento con maggior validità interna (tabelle 2,3,4) e tra l'altro è anche più aggiornato. In Appendice I il nostro critical appraisal è stato esplicitato nei dettagli. In Appendice II è riportata l'ANNEX 1 della Linea Guida, che descrive i principi generali di gestione del rischio cardiovascolare. Infatti, questo documento, i cui contenuti sono estesi alla gestione di tutti i principali fattori di rischio, verrà da noi utilizzato per la parte generale di management del rischio e per la gestione

dell'ipercolesterolemia. Per la gestione del diabete, dell'ipertensione, del fumo di sigaretta e della sedentarietà abbiamo adottato Linee Guida o documenti orientativi specificamente rivolti a questi argomenti.

Tabella 1

(*) Precisione della ricerca = $11/42 = 26\%$

CRITICAL APPRAISAL DI LINEE GUIDA PER IL MANAGEMENT DELLA DISLIPIDEMIA E DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE					
22 luglio 2007					
Database	Documento	Primo filtro di qualità			
		Figure coinvolte	Fonti di evidenza	Grading	Global score
NICE - National Institute of Clinical Excellence – UK	Cardiovascular risk assessment: the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease - Full guideline Consultation Draft - June 2007	nda	nda	nda	nda
SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network – Scotland	Risk estimation and the prevention of cardiovascular diseases -2007 update	3	3	3+	9+
NHS R&D HTA - Health Technology Assessment Programme - UK	A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events - 2007	ndb	ndb	ndb	ndb
NZGG - New Zealand Guidelines Group - New Zeland	The assessment and management of cardiovascular risk -2003	3+	3+	3+	9+++
NGC - National Clearinghouse Guideline	AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease- 2006 Update	1	1	3+	5+
	Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update	1	3	3+	6+
	NHFA/CSANZ position Statement of Lipid Management 2005	1	1	3	5
	Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence - Statins for the Prevention of Coronary Events -2006	nd ^a	nd ^a	nd ^a	nd ^a
	Managing Abnormal Blood Lipids: A Collaborative Approach -2005	1	1	0	2
	VA/DOD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia -2006	3	3	3+	9+
PNLG Piano Nazionale Linee Guida –Istituto Superiore della Sanità	-	-	-	-	-

Tabella 2

- il documento è ancora in draft
- non è una linea guida ma una revisione sistematica (vedi score di Oxman)
- non è una linea guida ma una revisione sistematica (vedi score di Oxman)
- non è una linea guida ma una revisione sistematica (vedi score di Oxman)

Analisi Agree Linea guida NZGG - The Assessment and management of cardiovascular Risk -2003 AGREE Score % Max Attribuibile	
AREA 1 – Obiettivi	94
AREA 2 - Coinvolgimento delle parti	57
AREA 3 - Rigore della elaborazione	43
AREA 4 - Chiarezza	76
AREA 5 – Applicabilità	32
AREA 6 - Indipendenza editoriale	42

Tabella 3

Analisi Agree Linea guida VA/DOD Clinical practice guideline for the management of dyslipidemia -2006 AGREE Score % Max Attribuibile	
AREA 1 –Obiettivi	100
AREA 2 -Coinvolgimento delle parti	42
AREA 3 - Rigore della elaborazione	71
AREA 4 –Chiarezza	83
AREA 5 –Applicabilità	22
AREA 6 - Indipendenza editoriale	0

Tabella 4

Analisi Agree Linea guida SIGN Scotland Risk estimation and the prevention of cardiovascular diseases -2007 update AGREE Score % Max Attribuibile	
AREA 1 –Obiettivi	100
AREA 2 -Coinvolgimento delle parti	67
AREA 3 - Rigore della elaborazione	76
AREA 4 –Chiarezza	92
AREA 5 –Applicabilità	33
AREA 6 - Indipendenza editoriale	17

Tabella 5

¹ Le LINEE GUIDA SIGN [29] consigliano da due a quattro controlli all'anno per pazienti ad alto rischio in prevenzione secondaria; da una a due volte all'anno per pazienti ad alto rischio CVD (>20% in dieci anni) in prevenzione primaria; da un controllo all'anno a un controllo ogni cinque anni per pazienti a medio rischio (10-20%); un controllo ogni cinque anni in pazienti a basso rischio (<10%). Per pazienti in compenso clinico abbiamo utilizzato i limiti inferiori di questi range; per i pazienti in scompenso clinico i limiti superiori.

² L'intervento di personale paramedico (infermiere o dietiste) si è dimostrato più efficace dell'intervento del medico nell'implementare abitudini di vita corrette [4].

Appendice I

SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network – Scotland Risk estimation and the prevention of cardiovascular diseases -2007 update – CRITICAL APPRAISAL

La linea guida è stata allestita allo scopo di fornire precise indicazioni per il calcolo del Rischio Cardiovascolare e per la prevenzione di eventi CVD e propone strategie di gestione del rischio tarate sia su un approccio "High Baseline Risk Based" che su un approccio "Population based". I vantaggi correlati alla prevenzione degli eventi CVD in un Paese come la Scozia sono commentati in modo esauriente e dettagliato nella parte iniziale. I problemi clinici affrontati sono descritti nei dettagli e sono fornite indicazioni precise per ogni argomento svolto. Gli autori rilevano che il concetto di "prevenzione primaria" o "secondaria" deve essere superato perchè esiste un continuum tra la fase preclinica e la fase clinica della malattia CVD che rende più ragionevole classificare i

pazienti “ad alto” o “ a basso rischio” indipendentemente dalla presenza o meno di danno CVD. Il documento è stato elaborato da un “Guideline development Group” rappresentato da varie professionalità che sono specificate in modo chiaro (medici di medicina generale, medici specialisti, amministratori, economisti, psicologi, biochimici, fisioterapisti, esperti in questioni legali). Un gruppo di lavoro a parte è stato costituito con il compito di individuare metodi atti a valutare il profilo di rischio cardiovascolare (i membri erano medici di medicina generale, specialisti, ricercatori, economisti, statistici, epidemiologi, laureati con compiti di coordinazione, rappresentanti dei pazienti). Uno Steering Group formato da esperti con varie competenze aveva inoltre il compito di vigilare su tutto il processo di elaborazione della linea guida. Sono stati coinvolti nella produzione del documento anche rappresentanti dei pazienti (in particolare, nel gruppo di lavoro destinato ad individuare i metodi atti a valutare il profilo di rischio). La linea guida è disponibile on line anche in una versione destinata in modo specifico ai pazienti. Il documento è indirizzato in modo generale a tutti i “professionisti della salute”. Non risulta che la linea guida sia stata sperimentata in un progetto pilota. I data base esplorati per la ricerca di evidenze scientifiche erano Medline, Embase, Cochrane Library, Cinhal, PsychINFO. La ricerca è stata estesa anche a sette siti web appartenenti a organizzazioni sanitarie statali e a organizzazioni addette alla produzione di linee guida; le evidenze sono state inoltre recuperate anche attraverso materiale fornito personalmente dai singoli autori. La linea guida rimanda per i dettagli della query di ricerca al sito SIGN. La valutazione critica delle evidenze recuperate è stata eseguita in doppio attraverso check-list. Non è chiaro se anche l’inclusione degli articoli nella revisione sia stata eseguita in doppio a garanzia di evitare bias di selezione. Gli autori non riportano tecniche rivolte ad indagare la presenza di publication bias. Non risulta che gli autori abbiano adottato restrizioni di linguaggio. Gli articoli recuperati erano: altre Linee guida, Revisioni sistematiche, RCT e, quando appropriato, anche studi osservazionali e/o diagnostici. L’arco temporale considerato per la pubblicazione di questi documenti andava dal 1999 al 2005. Non sono forniti altri dettagli sui criteri di inclusione e di esclusione utilizzati per la revisione sistematica della letteratura. La linea guida non descrive in dettaglio i metodi formali utilizzati per la ricerca del consenso all’interno del pool e/o per consultare esperti estranei al pool. Tuttavia gli autori specificano che per un certo periodo il documento in draft è rimasto a disposizione sul sito SIGN per chiunque desiderasse formulare osservazioni. In data 16 settembre 2005 il contenuto della linea guida è stato inoltre presentato in forma assembleare per eventuali emendamenti in un National Open Meeting a cui hanno partecipato 600 esperti. La linea guida dedica quattro capitoli (annex 3,4,5,6) alla discussione della safety della terapia a base di statine in diverse circostanze cliniche. Ciascuna raccomandazione è chiaramente associata alle evidenze utilizzate per assemblarla. Ogni argomento clinico è stato affrontato per paragrafi e il titolo di questi paragrafi consente con chiarezza la sua identificazione. Più in dettaglio, ogni paragrafo si apre con una descrizione dettagliata delle evidenze e si conclude con raccomandazioni la cui forza è espressa da un preciso metodo di grading. Il metodo, basato sulla determinazione di un livello qualitativo di evidenza e su un livello di forza tarato su questo livello, è descritto nei dettagli all’inizio del documento. La linea guida è stata revisionata da un gruppo di esperti estranei al gruppo di progetto (specialist review) costituito da ricercatori, biochimici, medici specialisti, infermieri, fisioterapisti, dentisti, psicologi, metodologi, amministratori, legali e da un “SIGN editorial group” che aveva il compito di assicurare un controllo finale di qualità. Il documento, elaborato nel 2007, sarà aggiornato ogni tre anni salvo eventuali novità. Le raccomandazioni forniscono indicazioni precise e inequivocabili in ogni circostanza. Vengono identificate con chiarezza tutte le opzioni decisionali pertinenti i diversi argomenti clinici e le raccomandazioni più importanti sono descritte in un capitolo a parte (appendix 1). Il documento dedica un capitolo intero all’implementazione e all’audit ma questo tema viene discusso in modo molto generico e in particolare non vengono forniti indicatori atti a verificare la adesione operativa alle raccomandazioni da parte dei destinatari del documento. La linea guida ha affrontato con attenzione i problemi di safety e ha dedicato un intero capitolo alla valutazione del rapporto costo-efficacia della terapia a base di statine (annex 2). Il documento è stato prodotto da un Ente Governativo, però non viene fatto alcun cenno all’esistenza di eventuali fonti di finanziamento esterne. Il problema dell’esistenza di conflitti di interesse viene affrontato senza fornire alcun dettaglio (il lettore può a richiesta richiedere l’attestazione di esistenza o meno di conflitti di interesse da parte degli autori utilizzando il sito SIGN).

Apendice II

The recommended interventions, goals and follow-up based on cardiovascular risk assessment (ANNEX 1 SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network – Scotland Risk estimation and the prevention of cardiovascular diseases -2007 update)				
Rischio cardiovascolare	Stili di vita	Terapia farmacologica	Goals	Follow-up
Rischio CVD > 20% in dieci anni in prevenzione secondaria (pazienti che hanno subito un evento cardiovascolare come angina, infarto miocardico, angioplastica, by pass aortocoronarici, TIA, stroke, vasculopatia periferiche oppure pazienti con dislipidemie monogenetiche oppure pazienti diabetici che hanno superato i 40 anni di età).	<p>Interventi intensivi sulle abitudini alimentari, mediati da personale paramedico a ciò addetto.</p> <p>Interventi intensivi sulla disassuefazione al fumo.</p> <p>Interventi intensivi contro la sedentarietà.</p> <p>Interventi intensivi sulle abitudini alimentari, mediati da personale paramedico a ciò addetto.</p> <p>Interventi intensivi sulla disassuefazione al fumo.</p> <p>Interventi intensivi contro la sedentarietà.</p>	<p>Tutti i pazienti devono essere trattati con ASA o con altri antiaggreganti se non indicati.</p> <p>Tutti i pazienti devono essere trattati con statine a dosi piene.</p> <p>I pazienti con CHD (danno coronarico) devono essere trattati con un'ACEi.</p> <p>I pazienti che hanno subito un infarto devono essere trattati con un betabloccante.</p> <p>I pazienti ipertesi devono essere trattati farmacologicamente in presenza di valori pressori $\geq 140/90$.</p> <p>I pazienti ipertesi diabetici con complicanze o con nefropatia e con danno d'organo devono essere trattati farmacologicamente in presenza di valori pressori $\geq 130/80$.</p>	<p>ASA 75 mg/die indefinitivamente</p> <p>Terapia intensiva contro la dislipidemia.</p> <p>Ridurre la pressione al di sotto di 140/90.</p>	Monitoraggio dei fattori di rischio da due a quattro volte all'anno.
Rischio CVD > 20% in dieci anni in prevenzione primaria.	<p>Interventi intensivi sulle abitudini alimentari, mediati da personale paramedico a ciò addetto.</p> <p>Interventi intensivi sulla disassuefazione al fumo.</p> <p>Interventi intensivi contro la sedentarietà.</p> <p>Interventi intensivi sulle abitudini alimentari, mediati da personale paramedico a ciò addetto.</p> <p>Interventi intensivi sulla disassuefazione al fumo.</p> <p>Interventi intensivi contro la sedentarietà.</p>	<p>ASA</p> <p>40 mg die simvastatina (o dosi equivalenti di pravastatina se la simvastatina è controindicata dall'uso concomitante di farmaci che agiscono sul citocromo P450.</p> <p>Terapia antiipertensiva in pazienti ipertesi.</p>	<p>ASA 75 mg/die indefinitivamente</p> <p>Simvastatina 40 mg die indefinitamente</p> <p>Ridurre la pressione al di sotto di 140/90.</p>	Monitoraggio dei fattori di rischio da una a due volte all'anno.

Bibliografia

- [1] Grilli, R., N. Magrini, et al. (2000). "Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal." *Lancet* 355 (9198): 103-6.
- [2] Battaglia, A. et al (gruppo EQM) Capitolo «Linee Guida per la prevenzione cardiovascolare» nel libro "Prevenzione Cardiovascolare in Medicina Generale", Hippocrates – Milano – 2005 ISBN 88-89297-14-X.
- [3] AGREE Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation – AGREE instrument EU BIOMED 2 Programme – Sept. 2001 <http://www.agreecollaboration.org/>
- [4] SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network – Scotland Risk estimation and the prevention of cardiovascular diseases -2007 update <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>.
- [5] NZGG – New Zealand Guidelines Group – New Zealand The assessment and management of cardiovascular risk -2003 <http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?>

[fuseaction=fuseaction_10&fusesubaction=docs&documentID=22.](#)

[6] VA/DOD Clinical practice guideline for the management of dyslipidemia - 2006 http://www.oqp.med.va.gov/cpg/htn04/htn_base.htm.

[7] Palmieri L et al per il Gruppo di Ricerca del Progetto Cuore. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto Cuore. Ann Ist Sup Sanità 2004 40(4):393-399.