

SISA LIPID ACADEMY

REPORT DALLA SISA LIPID ACADEMY MODENA 2024

Report From SISA Lipid Academy Modena 2024

**ANTONINA GIAMMANCO¹, CHIARA PAVANELLO², VANESSA BIANCONI³,
DAMIANO D'ARDES⁴**

¹Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica "G. D'Alessandro" (PROMISE), Università degli Studi di Palermo; ²Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; ³Struttura Complessa Medicina Interna, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia; ⁴Centro Regionale di Eccellenza per lo Studio dell'Aterosclerosi, dell'Ipertensione e delle Dislipidemie, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "Gabriele d'Annunzio" di Chieti-Pescara

Il 4-5 luglio 2024 si è tenuto a Modena l'ottavo corso avanzato di lipidologia clinica.

Nella prima giornata il Prof. A.L. Catapano ha introdotto la sessione su terapie innovative in lipidologia, approfondendo la tematica sui nuovi target farmacologici. È stata descritta l'evoluzione delle terapie ipolipemizzanti nel tempo e come l'armamentario terapeutico a disposizione per il controllo delle dislipidemie si sia ampliato grazie all'utilizzo di nuove strategie di trattamento come gli inibitori di PCSK9 ad esempio, gli small interfering, gli ASO, l'acido bempedoico. Pertanto è cambiato anche il focus nella gestione non solo del colesterolo LDL ma anche di altri fattori di rischio lipidici. È stato descritto il meccanismo d'azione dell'acido bempedoico e gli aspetti genetici correlati all'ACLY genetic score. L'argomento è stato poi ampliato considerando anche le terapie che

riducono la trigliceridemia e l'apoB. È stato descritto lo studio PROMINENT e sono stati anche annoverati gli studi REDUCE-IT e STRENGTH. Considerando i trials che hanno valutato l'anti-angiopoietina 3, si è vista una disproporzione nella riduzione di ApoB e dei trigliceridi. Viene anche descritta una metanalisi eseguita sulla riduzione di apoB.

Gli aspetti correlati al meccanismo d'azione dei farmaci innovativi sono stati approfonditi dal Prof. Nicola Ferri, che ha descritto i dati di efficacia e di sicurezza di inclisiran, evidenziando la variabilità di risposta a tale trattamento in un setting di real life sia on top alla terapia statinica che in soggetti in monoterapia; è stato fatto un breve cenno ad Olpasiran, siRNA anti-Lp(a) e poi si è fatto riferimento all'acido bempedoico, al suo meccanismo d'azione epato-selettivo e ai dati di efficacia e sicurezza di tale

Indirizzo per la corrispondenza

Antonina Giammanco
antonina.giammanco@unipa.it

farmaco, considerando gli studi che hanno portato alla sua approvazione e commercializzazione, evidenziando un vantaggio aggiuntivo dell'inibizione dell'ATP citrato liasi, che, a differenza delle terapie basate su statine, non determina l'insorgenza di nuovi casi di diabete.

Il Prof. Marcello Arca ha ulteriormente approfondito i nuovi dati sul trattamento basato su RNA interfering per PCSK9 e Lp(a) mettendone in luce gli aspetti farmacocinetici e l'efficacia a lungo termine (studi ORION-8 e ORION-9) nella riduzione di LDL-C in un setting di prevenzione cardiovascolare anche in pazienti obesi e diabetici. L'impiego della terapia antisenso viene applicata anche nella riduzione di Lp(a): olpasiran, zerlasiran e lepodisiran sono in fase di valutazione e sembrano molto promettenti in base ai dati preliminari degli studi di fase 3 on-going.

Il focus della sessione successiva, moderata dal Prof. Maurizio Averna, è stato quello dell'inibizione di PCSK9 nel paziente ad altissimo rischio cardiovascolare. Il Prof. Claudio Bilato ha trattato "la terapia ipolipemizzante nel post-SCA" evidenziando come gli inibitori di PCSK9 rappresentino l'epilogo di una saga che è ricchissima di aneddoti, intuizioni e scoperte con tantissimi elementi che permettono di raggiungere gli obiettivi terapeutici di LDL-C in pazienti a rischio cardiovascolare estremo. Nel setting post-SCA la triplice terapia con statina, ezetimibe e iPCSK9 e/o acido bempedoico permetterebbe di sostituire l'approccio step-wise con una strategia maggiormente efficace grazie al fast-track. Il punto di vista del cardiologo cambia il paradigma del trattamento ipolipemizzante e vengono descritti i dati provenienti da due registri. Il primo, EYESHOT-2, ha analizzato i dati provenienti da pazienti in 183 unità coronariche: nei pazienti in prevenzione secondaria il 6% all'atto della dimissione è in triplice terapia (statina/ezetimibe/iPCSK9). Altro registro ha coinvolto 189 unità coronariche: anche qui viene evidenziato come sia cambiato il paradigma del trattamento ipolipemizzante grazie al vasto ar-

mamentario terapeutico a disposizione per il raggiungimento del goal di LDL-C anche nei pazienti a rischio cardiovascolare estremo. In tale setting è possibile notare una significativa riduzione della ricorrenza di eventi cardiovascolari grazie ad un più precoce trattamento, che permette anche la modifica del fenotipo della placca (da vulnerabile diventa stabile) (PACMAN-AMI).

Nella stessa sessione, il Prof. Daniele Pastori ha approfondito "la terapia ipolipemizzante nel paziente con PAD". Partendo dalle più recenti linee guida del 2024, una della Società dei Chirurghi Vascolari e l'altra dell'American College of Cardiology, è stato messo in luce il ruolo del trattamento precoce con terapia antiaggregante, anticoagulante ed ipolipemizzante nella gestione delle diverse entità di arteriopatia periferica e nella prevenzione del rischio di rivascolarizzazione e/o amputazione di un arto. Il Prof. Danilo Toni ha successivamente trattato "la terapia ipolipemizzante nel paziente con stroke", ponendo l'accento su rischio emorragico, rischio cognitivo e target di LDL-C in prevenzione secondaria. È stata descritta la più recente metanalisi basata su 37 trials con terapie ipolipemizzanti che ha escluso il rischio di eventi emorragici nei pazienti trattati. Inoltre ha messo in evidenza i dati di una recente metanalisi di 36 studi (di coorte o caso-controllo) su 6 milioni di pazienti trattati che ha dimostrato una riduzione del 20% del rischio di demenza di Alzheimer o di demenza in generale in pazienti trattati con terapie ipolipemizzanti. Viene fatto inoltre un cenno alle linee guida della European Stroke Organization (ESO 2022) e all'importanza del raggiungimento del goal di LDL-C indipendentemente dallo status aterotrombotico nella riduzione di eventi cerebrovascolari ischemici. La terza ed ultima sessione della prima giornata di lavori è stata incentrata sull'"Aterosclerosi subclinica come modifier di rischio cardiovascolare".

La Prof.ssa Rossella Marcucci ha descritto il processo aterosclerotico e aterotrombotico

con le manifestazioni polidistrettuali che richiedono un importante approccio globale nella pratica clinica considerando i casi asintomatici che potrebbero sottovalutare il problema. Ha sottolineato l'importanza della definizione di LEAD (Lower Extremity Artery Disease) così come suggerito dalle linee guida ESC/ESVS 2017 che risulta più chiara rispetto alla definizione di PAD (Peripheral Artery Disease). L'utilizzo dell'ABI index può essere considerato un importante tool in prevenzione primaria che può migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare. Vengono descritti i dati di un registro italiano (START Antiplatelet registry) in cui il rischio di MACE viene modulato dalla presenza di arteriopatia periferica. Pertanto la "polyvascular disease" rappresenta un risk enhancer peggiorando la prognosi.

Andrea De Negri, cardiologo interventista, ha poi trattato "l'imaging nella malattia coronarica" e ha descritto le raccomandazioni ESC 2023 in merito alle lesioni culprit e alle tecniche intracoronariche suggerite: IVUS (ecografia intravascolare) e OCT (Optical Coronary Tomography). La scelta dipende essenzialmente dalla disponibilità nel proprio laboratorio di emodinamica e dall'esperienza, anche se viene preferita l'IVUS per le lesioni del tronco comune e in caso di insufficienza renale in quanto non utilizza mezzo di contrasto. Nella sindrome coronarica acuta è preferibile, invece, l'OCT. Viene inoltre descritto lo studio PROSPECT sul rischio di MACE in base al fenotipo della placca aterosclerotica in pazienti con SCA. In ultima battuta sono state date indicazioni su come trattare le placche vulnerabili: "oggi non trattiamo più la placca, ma trattiamo il paziente" considerando i dati delle valutazioni funzionali a disposizione.

Ultimo intervento della sessione è stato a cura di Arturo Cesaro, Cardiologo presso l'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", che ha trattato la relazione dal titolo "Stenosi aortica: aging e/o colesterolo", mettendo in evidenza come si tratti di una pa-

tologia degenerativa per la quale non esistono delle strategie di prevenzione. Quasi sempre il trattamento richiede la sostituzione valvolare con approccio chirurgico completo o con approccio transcatetico. "Non si conosce come e quanto impatti il colesterolo sia nell'inizio della malattia che nella sua progressione". Sono stati descritti i dati del trial ASTRONOMER che ha valutato l'utilizzo di rosuvastatina 40 mg in pazienti affetti da stenosi aortica lieve-moderata. In un periodo follow up a 5 anni, la riduzione del colesterolo LDL del 50% non ha ridotto il gradiente di picco né tantomeno la progressione di severità della stenosi aortica. Allo stesso modo, nel trial SEAS che ha valutato pazienti in trattamento di associazione simvastatina/ezetimibe non vi è stata una riduzione di progressione di malattia aortica. Lo studio CANHEART ha arruolato oltre 1 milione di pazienti di cui 21000 erano affetti da stenosi aortica e ha dimostrato come il colesterolo LDL influenzi l'insorgenza della stenosi aortica, ma non è possibile controllarne la progressione. Questi dati emergono in modo più chiaro e vengono confermati anche in studi di randomizzazione mendeliana, nei quali soggetti con livelli estremamente bassi di LDL-C non sviluppano stenosi aortica. Lp(a) viene riconosciuto come fattore di rischio per lo sviluppo di malattia valvolare aortica e scompenso cardiaco, come evidenziato in una recente review. Pertanto Lp(a) può configurarsi come possibile target terapeutico per la prevenzione di stenosi aortica.

Venerdì 5 luglio i lavori congressuali si sono aperti con la discussione interattiva di quattro casi clinici selezionati tra quelli proposti da ciascuno dei partecipanti al momento dell'iscrizione:

- 1) "Lomitapide ed Evinacumab in un paziente pediatrico affetto da Ipercolesterolemia Familiare Omozigote: a lower LDL cholesterol for a better quality of life" presentato da Camilla Portinari,
- 2) "Paziente ad alto rischio cardiovascolare

con parziale intolleranza alle statine trattata con triplice terapia ipolipemizzante orale con posologia alternativa” presentato da Artenca Shehu,

- 3) “Paziente affetta da verosimile FH eterozigote, intollerante alle statine e PCSK9i non responder” presentato da Gerarda Scaglione,
- 4) “Una dubbia diagnosi differenziale di ipertrigliceridemia severa” presentato da Davide Nilo. Alla presentazione dei contenuti dei casi clinici da parte dei quattro partecipanti è seguita la discussione collettiva moderata da Francesco Angelico, Francesca Carubbi, Laura D’Erasmus e Cristina Pederiva; complessivamente, le criticità emerse in questo spazio sono risultate particolarmente utili per le finalità formative dell’evento.

Nella sessione successiva, intitolata “Pillole”, i partecipanti all’evento sono stati suddivisi in quattro gruppi di lavoro, incaricati di discutere quattro temi selezionati di lipidologia clinica sui quali preparare una presentazione da riportare in plenaria per la discussione collettiva. I temi di discussione sono stati: “Come gestire il paziente ad altissimo rischio intollerante alle statine”, “Il ruolo del laboratorio nella prevenzione cardiovascolare”, “Il trattamento ipocolesterolemizzante nel post-SCA”, e “Le strategie di identificazione precoce del paziente FH”. Alla guida dei quattro gruppi di lavoro elencati si sono trovati, in qualità di tutors, Vanessa Bianconi, Chiara Pavanello, Damiano D’Ardes e Antonina Giammanco. La partecipazione attiva dei discenti alla preparazione delle presentazioni, con l’integrazione di diverse conoscenze ed esperienze, ha permesso di rafforzare le competenze individuali in lipidologia clinica. Inoltre, la discussione in plenaria dei temi selezionati, guidata dalla moderazione di Arturo Cesaro, ha permesso di toccare diversi aspetti critici della comune pratica clinica in ambito lipidologico, favorendo al tempo stesso un vivace scambio di nozioni, punti di vista e spunti per prospettive future.

I lavori sono poi andati avanti con la sessione “Knowledge hub” dedicata ad aspetti metodologici della ricerca scientifica. Nell’ambito di questa sessione, moderata da Matteo Pirro, si è tenuta la lettura di Aldo Pietro Maggioni dal titolo “L’importanza della lettura critica dei grandi trial”. Tale intervento ha rappresentato un’occasione per chiarire diversi aspetti critici relativi alla produzione e alla comprensione delle evidenze scientifiche, tra cui:

- 1) la scelta dell’endpoint primario,
- 2) la descrizione dei risultati,
- 3) l’interpretazione delle analisi per sottogruppi,
- 4) alcune novità metodologiche (es. win ratio, registry based randomized trial, e studi adattativi).

La sessione successiva, “Novità in tema di terapia ipocolesterolemizzante”, è stata moderata da Maurizio Averna e ha visto l’intervento di Natale Daniele Brunetti con la relazione “Alirocumab mensile: la nuova soluzione ipolipemizzante per una gestione intensiva e precoce dei pazienti a rischio CV molto alto”. Anche in questo caso, l’intervento è stato seguito da una animata discussione, occasione per affrontare ed in parte chiarire diverse questioni controverse in ambito lipidologico.

La mattinata congressuale si è conclusa con una sessione dedicata alla scienza di base, introdotta dalla Prof.ssa Patrizia Tarugi. Questa sessione, una novità per la Lipid Academy, è stata inaugurata dalla lettura di Chiara Pavanello su ‘HDL e Alzheimer’. Durante l’intervento, è stata introdotta la fisiopatologia delle “HDL-like particles” identificate nel sistema nervoso centrale, con una discussione sulle alterazioni del loro metabolismo, in particolare sulla loro esterificazione, rilevate nella malattia di Alzheimer. È stato inoltre evidenziato un potenziale ruolo di queste particelle nella patogenesi della malattia e i nuovi approcci terapeutici volti a potenziare l’effetto protettivo delle HDL. Successivamente, Giulia Chiesa, nella sua lettura su “Biologia della Lp(a)”, ha illustrato la rilevanza

biologica e clinica della lipoproteina(a). A partire dalla genetica di questa lipoproteina, sono stati approfonditi il suo potenziale ruolo fisiologico, i meccanismi patogenetici e gli aspetti ancora da chiarire relativi alla sua sintesi e al suo metabolismo.

La sessione pomeridiana si è aperta con una ricca ed interessante sessione sulle “Dislipidemie e il rischio cardiovascolare”. La prima relazione, riguardante il rischio residuo infiammatorio, è stata tenuta da Alberto Zambon che ha ribadito come l’infiammazione giochi un ruolo fondamentale nello sviluppo dell’aterosclerosi e sia un protagonista del rischio cardiovascolare; questo è emerso chiaramente anche da alcuni recenti studi e trials che sono stati dettagliatamente illustrati nel corso della relazione. Successivamente, Angelo Avogaro ha effettuato una completa e ampia disamina dei nuovi e rivoluzionari approcci terapeutici all’obesità ormai dilagante in maniera incontrollata in tutti i paesi e definita non a caso “Globesity”. Ultimo relatore della sessione è stato infine Francesco Angelico che ha trattato in maniera approfondita la cosiddetta “MASLD” ovvero la malattia epatica associata a disfunzione metabolica, come è stata recentemente definita, ricordandone i criteri diagnostici e la storia nosologica con tutte le evoluzioni della terminologia che hanno caratterizzato questa condizione clinica, anticipando all’uditorio anche le strategie terapeutiche che si stanno delineando all’orizzonte e che potrebbero stravolgere l’evoluzione della malattia.

A seguire, la sessione “Percorsi terapeutici delle dislipidemie”, moderata da Barbara Predieri, ha affrontato la diagnosi e il trattamento dell’ipercolesterolemia in due popolazioni speciali, il bambino e l’anziano. Cristina Pederiva, nella lettura “Come identificare l’FH in età prenatale e pediatrica” ha mostrato l’importanza di una diagnosi quanto più precoce di ipercolesterolemia, che si può attuare mediante diversi approcci di screening (es. screening a cascata, reverse screening, ecc) e ha indicato i criteri diagnostici per l’ipercolesterolemia nei bambini. Barbara Predieri nella lettura “Terapie ipocolesterolemizzanti nel bambino FH eterozigote” ha completato la discussione sul paziente pediatrico illustrando l’armamentario terapeutico e la strategia di intervento per la riduzione del colesterolo in questa popolazione. Nella successiva lettura “Quando e come ridurre il colesterolo nell’anziano” Marco Bertolotti ha infine descritto la gestione dell’ipercolesterolemia nel paziente anziano, mostrando l’impatto della colesterolemia sul rischio cardiovascolare in questa popolazione e passando in revisione le evidenze cliniche del beneficio dell’intervento ipocolesterolemizzante in età avanzata.

L’edizione di quest’anno della Lipid Academy si è conclusa con una presentazione dedicata a “Il registro italiano delle dislipidemie genetiche” da parte Prof. Maurizio Averna. È stato descritto il ruolo dei registri nazionali e mondiali delle dislipidemie, con un focus sul registro LIPIGEN, dalla sua fondazione ai futuri sviluppi.