

**MasterCardio@MCM2024**  
**MasterCardio@Mediterranean Cardiology Meeting 2024**  
***La pratica clinica al centro***

---

**Venerdì 15 - sabato 16 marzo 2024**

**Gubbio - Park Hotel ai Cappuccini**  
[Via Tifernate, 65 - 06024 Gubbio (PG)]

**EVENTO FORMATIVO RESIDENZIALE: 405175 - Edizione: 1**  
**Provider: Clinical Learning - Id: n.11**

RAZIONALE SCIENTIFICO .....	2
I Sessione interattiva - Paziente di prevenzione secondaria ambulatoriale .....	3
Lettura - Stato dell'arte della terapia antidislipidemica: i pazienti sono tutti uguali? .....	3
Atto primo - Paziente di prevenzione secondaria ambulatoriale .....	3
Lettura - Quali imperativi per il trattamento delle dislipidemie nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto .....	3
II Sessione interattiva - Paziente in fast-track ricoverato IMA in ospedale.....	4
Lettura - Terapia ipolipemizzante aggressiva: per tutti i pazienti con SCA? .....	4
Atto secondo - Paziente in fast-track ricoverato IMA in ospedale .....	5
Lettura - La terapia ipocolesterolemizzante dopo sindrome coronarica acuta, obiettivo: ridurre precocemente il “rischio” nel paziente a “rischio molto alto” .....	5
III Sessione interattiva - Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata .....	6
Lettura - Rischio residuo nel paziente affetto da ASCVD: quali strategie terapeutiche?.....	6
Atto terzo - Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata .....	7
Lettura - Il paziente a rischio “estremo”: quando iniziare la terapia con gli antagonisti dei PCSK9. Dalla fase ospedaliera al territorio .....	7
DESTINATARI, DURATA E CREDITI FORMATIVI DEL CORSO .....	7
OBIETTIVO FORMATIVO.....	8
PROGRAMMA FORMATIVO.....	8
FACULTY DEL RESPONSABILE SCIENTIFICO.....	10
FACULTY DEI RELATORI.....	10

## RAZIONALE SCIENTIFICO

L'iperlipidemia è un importante fattore di rischio modificabile per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (CV), la principale causa di morte e disabilità nel mondo sviluppato. Si stima che fino al 50% della popolazione europea nella fascia di età 35-64 anni abbia un livello di colesterolo totale > 6,5 mmol/L. Un ampio corpo di dati provenienti da contesti di prevenzione sia primaria che secondaria dimostrano che la riduzione del colesterolo totale elevato, del colesterolo lipoproteico non ad alta densità (non HDL-C) e, soprattutto, del colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C), attraverso i trattamenti ipolipemizzanti, riduca il rischio di eventi CV. Inoltre, il grado di riduzione del rischio è proporzionale alla riduzione del C-LDL. Una metanalisi di 21 studi randomizzati controllati sulla terapia con statine in quasi 170.000 pazienti ha indicato che per ogni ~ 1 mmol/L di riduzione del C-LDL il rischio di eventi vascolari maggiori si riduce di ~ 20% in un periodo di circa 5 anni.

La terapia con statine è stata il cardine del trattamento dell'iperlipidemia per diversi decenni. Le Linee Guida raccomandano la somministrazione della più alta dose di statina tollerata fino al raggiungimento del target di LDL-C, con l'aggiunta di trattamenti non statinici per i pazienti che non riescono a raggiungere il target con statine in monoterapia.<sup>1</sup>

Sebbene il rischio di eventi cardiovascolari (CV) sia stato stabilito in pazienti ad alto rischio, il carico di eventi ricorrenti tra pazienti con diversi profili di rischio CV non è chiaro. I dati esistenti derivano principalmente da popolazioni di studi clinici che possono sottostimare le percentuali di eventi a causa della potenziale propensione alla selezione dei pazienti dal reclutamento dello studio o dell'assistenza clinica rigorosa ricevuta dai partecipanti agli studi clinici. In una recente analisi sui dati dello studio FOURIER, nonostante il trattamento con statine ad alta/moderata intensità, gli eventi CV ricorrenti sono prevalenti tra i pazienti ad alto rischio con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), infarto miocardico e stroke ischemico; le percentuali ricorrenti di MACE nel mondo reale erano 2-3 volte più elevate rispetto allo studio, indicando un peso di malattia maggiore per i pazienti e i medici nella pratica.

Esiste ancora un bisogno clinico non soddisfatto per i pazienti ad alto rischio trattati con terapia con statine ad alta o moderata intensità, con la necessità di opzioni terapeutiche aggiuntive e alternative<sup>2</sup>.

Questo bisogno non appare ignoto alla comunità medica mondiale, e le più recenti Linee Guida di prevenzione cardiovascolare (ACC/AHA 2018 ed ESC 2019) cercano di massimizzare l'uso della terapia con statine e abbinare l'intensità del trattamento al livello di rischio. Entrambe le Linee Guida identificano LDL-C come obiettivo primario della terapia, data l'immensa base di evidenze. Risuona un messaggio comune tra le Linee Guida: che LDL-C più basso sia meglio con farmacoterapia e un cambiamento terapeutico dello stile di vita. Le Linee Guida sono simili nell'enfatizzare un abbassamento del 50% o più di LDL-C e anche nell'identificazione di valori specifici di LDL-C per innescare ulteriori azioni cliniche. Se LDL-C rimane non ottimale nonostante la dose massima tollerata di una statina e stile di vita, entrambe le Linee Guida concordano sul concetto che la terapia non statinica può essere considerata negli adulti "ad alto rischio".

Il corso "MasterCardio@MCM2024 - *La pratica clinica al centro*" pone l'accento sugli aspetti pratici del trattamento del paziente ad alto rischio cardiovascolare, analizzando alcuni aspetti chiave, quali la differenziazione tra i pazienti, l'individuazione dei candidabili a una strategia "aggressiva", l'obiettivo di riduzione precoce del rischio e la gestione del rischio residuo e del paziente a rischio estremo. Il corso intende coinvolgere tutti i partecipanti in una elaborazione critica dei temi proposti, per sviluppare non solo le conoscenze, ma il metodo per approcciare questi pazienti.

A questo fine la didattica si snoda attraverso tre sessioni tematiche ciascuna dedicata all'approfondimento di una tematica cruciale:

"Paziente di prevenzione secondaria ambulatoriale"; "Paziente in fast-track ricoverato IMA in ospedale"; "Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata". Ogni sessione prevede due letture interattive sulle sfide poste da uno scenario clinico, un ampio spazio di analisi del tema a cura dei partecipanti ed infine una sessione di analisi e debriefing. Le due letture, attraverso l'analisi della letteratura e delle Linee Guida più recenti, esploreranno le medesime tematiche che sono centrali nei momenti successivi, fornendo altresì ai Partecipanti alcuni strumenti teorici utili per affrontare i role playing. Queste stesse letture saranno interattive e richiederanno al discente, non solo la

<sup>1</sup> Ivo Petrov et al. Clinical Management of High and Very High Risk Patients with Hyperlipidaemia in Central and Eastern Europe: An Observational Study. *Adv Ther.* 2019; 36(3): 608–620. doi: 10.1007/s12325-019-0879-1

<sup>2</sup> Lindh M et al. Cardiovascular event rates in a high atherosclerotic cardiovascular disease risk population: estimates from Swedish population-based register data. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019 Jul; 5(3): 225–232.

fruizione passiva dell'ascolto, ma anche delle azioni precise per esprimere degli output laddove richiesto.

Ogni argomento verrà sviluppato a partire da uno scenario clinico ("Atto") specifico - caratterizzato da una vera rappresentazione "teatrale" del caso clinico come vissuto nella vita reale - in cui alcuni membri della Faculty interpreteranno il ruolo del paziente o di uno dei tre medici che lo prendono in cura (gli altri due saranno scelti tra i discenti in sala) e tutti insieme "reciteranno" la propria parte per lo svolgimento del caso clinico. Durante questa attività interattiva si condividerà quindi uno scenario clinico complesso in merito al quale i Discenti saranno invitati ad esprimere il proprio parere analizzando il caso ed elaborando delle proposte diagnostiche terapeutiche che saranno esaminate e valutate dai 3 medici attori. Ogni sessione tematica si conclude con l'analisi e il debriefing del risultato del lavoro svolto durante l'attività interattiva, sotto la guida di Moderatori ed Expert Faculty. L'interattività prevista è pregnante per tutta la durata del corso e finalizzata a stimolare discenti e docenti nel partecipare al processo di apprendimento recitando entrambi un ruolo attivo, scambiandosi esperienze, confrontando i rispettivi pareri, contribuendo entrambi alla formulazione di possibili soluzioni. Tutte le attività interattive saranno gestite tramite device elettronici e software progettati ad hoc.

## ***I Sessione interattiva - Paziente di prevenzione secondaria ambulatoriale***

### ***Letture - Stato dell'arte della terapia antidislipidica: i pazienti sono tutti uguali?***

La figura del paziente a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato è diversificata, perché include soggetti con eventi pregressi o ricorrenti o affetti da ipercolesterolemia familiare o in cui cluster di comorbidità creano un rischio significativamente maggiore di alta mortalità rispetto ai pazienti della stessa età e sesso ma senza precondizioni registrate.<sup>3</sup> I fenotipi della malattia cardiovascolare sono molti e possono essere confondenti e il dato di laboratorio spesso non è sufficiente per una diagnosi, ma va inquadrato in un panorama più ampio del paziente. Queste figure sono talora non riconosciute nella loro complessità e gravità e soprattutto nella possibile evoluzione della loro storia naturale, venendo così perso il quadro complessivo del paziente.

È necessario rendere più chiara l'immagine di questo paziente per consentire un approccio personalizzato al suo rischio cardiovascolare, finalizzato non solo a "rispettare le Linee Guida" ma a creare condizioni di sicurezza complessiva.

### ***Atto primo - Paziente di prevenzione secondaria ambulatoriale***

*Caso per paziente ambulatoriale in prevenzione secondaria*

Il primo scenario riguarda un Paziente con Fibrillazione Atriale in prevenzione secondaria dopo IMA NSTEMI inferiore; il Paziente non raggiunge target TAO dicumarolico e gli sono quindi prescritti NAO, successivamente (2 gg dopo) interviene un episodio di TIA, il paziente trasforma la terapia ipolipemizzante che assumeva. Viene evidenziata una angina da sforzo entro 18 mesi da IMA; il Paziente è posto in terapia medica massimale con NAO + clopidogrel e riprende la terapia ipolipemizzante senza però raggiungere il target lipidico (LDL 126), per tale motivo è decisa l'intensificazione della terapia statinica (rosuvastatina 40) con aggiunta di ezetimibe, cui però seguono mialgia con aumento di CPK e incremento della creatinemia (LDL 58); dopo rechallenge con statina (atorvastatina 40 mg + ezetimibe) segue mialgia con CPK elevato ma creatinemia rientrata (LDL 76). Segue trattamento con atorvastatina 20 mg con aggiunta di ezetimibe, ma il target 40 mg/dl (LDL 106) continua a essere mancato e si decide per l'inserimento di un PCSK9i.

### ***Letture - Quali imperativi per il trattamento delle dislipidemie nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto***

I pazienti con malattia cardiovascolare (CVD) accertata sono a più alto rischio di eventi cardiovascolari, rendendo la prevenzione secondaria un'importante preoccupazione per la salute pubblica. A causa di questo rischio elevato, questi pazienti possono trarre il massimo beneficio dagli interventi per ridurre il numero e la gravità dei fattori di rischio per CVD, ciò include la riduzione dei livelli di LDL-C. Tuttavia, nonostante l'esistenza di terapie efficaci per abbassare il colesterolo, i pazienti spesso non aderiscono in modo ottimale alle terapie esistenti. La survey europea "EUROASPIRE IV" ha mostrato che molti pazienti con malattia coronarica non stavano raggiungendo obiettivi legati allo stile di vita, ai fattori di rischio e alla terapia; in particolare, l'80% dei pazienti in

<sup>3</sup> Haug N, Deischinger C, Gyimesi M, Kautzky-Willer A, Thurner S, Klimek P. High-risk multimorbidity patterns on the road to cardiovascular mortality. BMC Med. 2020 Mar 10;18(1):44. doi: 10.1186/s12916-020-1508-1. PMID: 32151252; PMCID: PMC7063814.

terapia ipolipemizzante presentava livelli di colesterolo LDL superiori a 1,8 mmol / L, quindi c'è ampio spazio per miglioramenti sia nell'aderenza ai farmaci ipolipemizzanti che nell'efficacia di questi interventi. Le recenti introduzioni di nuovi agenti ipolipemizzanti presentano il potenziale per ridurre il colesterolo LDL a livelli precedentemente difficili da raggiungere. Più importante, sono dosati a programmi meno frequenti che possono migliorare la *compliance* e l'aderenza a lungo termine. Pertanto, è possibile che questi nuovi interventi possano avere risultati migliori, in particolare nei pazienti ad alto rischio o scarsamente conformi. Per le persone che hanno subito un evento CV, i benefici sono potenzialmente sostanziali, ma le informazioni sui livelli di LDL, la *compliance* e la persistenza con le attuali terapie non sono ben studiate in questa popolazione.<sup>4</sup>

Il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) è un fattore di rischio causale ben accettato per la malattia cardiovascolare aterosclerotica, come dimostrato in ampi studi epidemiologici, inclusi i dati di randomizzazione mendeliana. Diversi studi randomizzati controllati e metanalisi hanno dimostrato che le terapie ipolipemizzanti, comprese le statine, e più recentemente gli agenti non statinici quali ezetimibe e gli anticorpi monoclonali (mAb) della proproteina convertasi subtilisina Kexin tipo 9 (PCSK9), riducono gli eventi cardiovascolari in un'ampia gamma di livelli basali di LDL-C. Gli studi più recenti che utilizzano nuove combinazioni di trattamenti hanno dimostrato che l'abbassamento del LDL-C al di sotto del target raccomandato è associato a benefici cardiovascolari aggiuntivi. Nel complesso, "meno è meglio", "meno è di più" o "più basso è meglio" sono concetti validi e importanti per gli obiettivi di trattamento del LDL-C e sono supportati da un corpo di evidenze in rapida crescita.<sup>5</sup> In un lavoro pubblicato a inizio 2020, Nelson Wang e colleghi sottolineano questo concetto in una nuova ampia metanalisi<sup>6</sup> che incorpora i risultati di 52 studi randomizzati controllati su farmaci per abbassare il colesterolo con un *endpoint* cardiovascolare composito primario. In tre classi di farmaci meccanicamente distinte - statine, ezetimibe e inibitori della PCSK9 - c'era un'associazione lineare diretta tra abbassamento farmacologico del colesterolo LDL e riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari. Una riduzione di 1 mmol/L del colesterolo LDL corrispondeva a una riduzione del rischio relativo del 19%, indipendentemente dalla concentrazione di colesterolo LDL al basale o dalla classe di farmaci utilizzata. Sebbene l'analisi avesse utilizzato le concentrazioni medie di colesterolo LDL nel trattamento rispetto ai gruppi di controllo, piuttosto che i dati a livello di singolo partecipante, fornisce ancora prove convincenti per il beneficio cardiovascolare della riduzione del colesterolo LDL, senza una soglia inferiore apparente per un beneficio aggiuntivo.<sup>7</sup>

## **Il Sessione interattiva - Paziente in fast-track ricoverato IMA in ospedale**

### **Letture - Terapia ipolipemizzante aggressiva: per tutti i pazienti con SCA?**

Le Linee Guida per la gestione del colesterolo nel sangue sono state aggiornate tra il 2018 e il 2019 negli Stati Uniti e in Europa, riflettendo un approccio più intensivo per ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C). La task force dell'*American College of Cardiology/American Heart Association* sulle Linee Guida pratiche ha pubblicato la Linea Guida 2018 sulla gestione del colesterolo nel sangue per conto di diverse società americane. Circa 9 mesi dopo, la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* ha pubblicato le Linee Guida del 2019 per la gestione delle dislipidemie. Entrambe le Linee Guida hanno somiglianze per la gestione dei pazienti con sindromi coronariche acute. Entrambe enfatizzano la valutazione del rischio dei pazienti come approccio principale per guidare la terapia; quelli a più alto rischio di malattie cardiovascolari hanno un maggiore beneficio clinico di riduzione del LDL-C di almeno il 50%. Entrambe le Linee Guida rafforzano l'indicazione di abbassare il colesterolo LDL come importante fattore di rischio modificabile e considerano l'aggiunta di agenti non statici, come ezetimibe e inibitori della PCSK9, oltre a fornire consigli sullo stile di vita e statine ad alta intensità per ulteriori riduzioni dei livelli di LDL-C.<sup>8</sup> Il beneficio dell'inizio precoce del trattamento intensivo di riduzione dei lipidi è stabilito nei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) e il concetto di inizio precoce delle statine è stato

<sup>4</sup> Danese MD et al. Management of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular events in the UK: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017 May 10;7(5):e013851. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013851.

<sup>5</sup> Baris Gencer, François Mach. Lipid management in ACS: Should we go lower faster? *Atherosclerosis*. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.871

<sup>6</sup> Wang N, Fulcher J, Abeyurija N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, Wilcox I, Keech A, Rodgers A, Lal S. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jan;8(1):36-49. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2.

<sup>7</sup> Berberich AJ, Hegele RA. LDL cholesterol: lower, faster, younger? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jan;8(1):5-7. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30389-4.

<sup>8</sup> Gencer B, Giugliano RP. Management of LDL-cholesterol after an acute coronary syndrome: Key comparisons of the American and European clinical guidelines to the attention of the healthcare providers. *Clin Cardiol*. 2020 Jul;43(7):684-690. doi: 10.1002/clc.23410.

accettato come un modo per iniziare il trattamento con statine in un paziente con condizioni stabili prima della dimissione dopo un evento SCA indice. Le evidenze attuali supportano fortemente l'inizio precoce dell'abbassamento lipidico intensivo con statina; tuttavia, i tempi non sono stati determinati in modo definitivo: non è chiaro se sia altrettanto efficace iniziare la statina alla dimissione rispetto alla somministrazione al più presto dopo l'evento. Anche se la maggior parte degli studi ammissibili è stata condotta con un piccolo numero di pazienti o con pazienti stabili, una metanalisi di Patti e coll. ha supportato il beneficio dell'inizio pre-procedurale di statine ad alte dosi in pazienti con PCI pianificato. Un'altra metanalisi di studi randomizzati controllati su pazienti con SCA sottoposti a PCI ha dimostrato un'associazione a livello di studio tra i tempi precedenti di inizio della statina e un maggiore beneficio clinico entro 30 giorni.

### **Atto secondo - Paziente in fast-track ricoverato IMA in ospedale**

*Caso con primario e aiuti su paziente allettato con IMA e trattamento precoce PCSK9i*  
Il secondo scenario mostra una Paziente di 55 anni, ipertesa, fumatrice, dislipidemica, con familiarità per cardiopatia ischemica e ipertensione arteriosa e persistente C-LDL elevato (128 mg/dL nonostante simvastatina 20 mg). La Paziente manifesta sintomi aspecifici durante una partita a tennis; sottoposta a TAC coronarica mostra placche non significative su IVA e Cdx ed è posta in terapia con bisoprololo 1,25 mg, ASA 100 mg, simvastatina 20 mg e ramipril 2,5 x 2 oltre a venirle raccomandata una dieta povera di grassi. Dopo questo episodio e l'inizio della terapia la Paziente registra la scomparsa dei sintomi ma il C-LDL continua a non essere controllato (136 mg/dl) e per questo motivo la terapia ipolipemizzante viene intensificata con il passaggio a simvastatina 40 mg + ezetimibe; la PA è stabile, controllata, il Paziente continua a fumare oltre 20 sigarette/die. Dopo 20 giorni, la Paziente incorre in un evento di SCA STEMI Anteriore con FE 40% e IVA chiusa; sono inseriti due stent, su IVA media e IVA distale; si procede all'ottimizzazione della terapia cui è aggiunta DAPT con ASA e ticagrelor 90 x 2; si continua bisoprololo 1.25 mg; si aggiunge pantoprazolo 40 mg la mattina, ramipril 5 mg, si passa ad atorvastatina 40 ed ezetimibe e si inizia evolocumab in fast-track. La Paziente è infine dimessa con LDL 28 mg/dL.

### **Letture - La terapia ipocolesterolemizzante dopo sindrome coronarica acuta, obiettivo: ridurre precocemente il "rischio" nel paziente a "rischio molto alto"**

I Pazienti ad alto rischio cardiovascolare rappresentano, in base alle Linee Guida internazionali, la priorità nell'ambito degli interventi preventivi. Inoltre, proprio a causa dell'elevata probabilità di eventi CV l'uso di terapie non farmacologiche, ma anche e soprattutto farmacologiche, presenta un favorevolissimo rapporto costo (rischio)/efficacia, rendendo quindi l'intervento preventivo una priorità anche da questo punto di vista. Nonostante ciò, i dati a disposizione mostrano chiaramente come nella pratica si faccia molto meno di quanto corrisponda alla buona pratica clinica. Anche pazienti chiaramente identificati come a rischio molto elevato e seguiti, verosimilmente, anche da uno o più specialisti sono trattati in modo inadeguato; a puro titolo d'esempio si ricorda come pazienti contemporaneamente ipertesi, diabetici e affetti da patologia CV ricevono la prescrizione di statine solo nel 50% dei casi. Se sempre in questi pazienti ben identificati e ad altissimo rischio esaminiamo l'aderenza alla terapia (sempre per le statine, come esempio) osserviamo che anche soggetti con pluripatologia assumono mediamente la statina prescritta per poco più del 50% del tempo. Dati analoghi si rilevano anche per l'uso di ASA, con una ipoprescrizione in prevenzione "primaria" e, sorprendentemente, anche dopo infarto miocardico. Pur sapendo che il 100% di prescrizioni e di aderenza non è possibile, è evidente che gli attuali livelli di prevenzione farmacologica sono largamente deficitari e, soprattutto, causa diretta ogni anno di migliaia di eventi CV potenzialmente evitabili.<sup>9</sup>

Quello prescrittivo, nel *management* del paziente post evento non è, in realtà, il problema principale. Sono la presa in carico del paziente, la sua condivisione tra le figure coinvolte e la consapevolezza del ruolo di ognuna di queste figure, i punti chiave su cui in questa parte dell'incontro sarà chiesta ai partecipanti una riflessione attraverso un lavoro in piccoli gruppi, finalizzato all'acquisizione di una strategia di approccio al paziente idonea ad affrontare i problemi che sono ricorrenti in questo ambito.

<sup>9</sup> Filippi A. I pazienti ad alto rischio cardiovascolare: una priorità per la Medicina Generale. Rivista della Società Italiana di Medicina Generale. 2001;4: 37-42

### III Sessione interattiva - Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata

#### Letture - Rischio residuo nel paziente affetto da ASCVD: quali strategie terapeutiche?

È stato dimostrato che i trattamenti aggiuntivi, come l'ezetimibe e gli inibitori della PCSK9, alla terapia standard di cura riducono il rischio residuo di eventi cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio; le recenti notizie dallo studio REVEAL forniscono ulteriore supporto a questa strategia. Tuttavia, il solo abbassamento dei livelli di LDL-C non è sufficiente. Anche con il raggiungimento dei livelli di C-LDL al di sotto degli obiettivi raccomandati dalle Linee Guida, i Pazienti ad alto rischio continuano a manifestare eventi cardiovascolari. Prove crescenti hanno supportato l'importanza delle lipoproteine aterogene non LDL, in particolare lipoproteine ricche di trigliceridi e dei loro residui, spesso in combinazione con una bassa concentrazione plasmatica di colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL-C), cioè dislipidemia aterogena. La *Residual Risk Reduction Initiative* (R3i) ha evidenziato l'importanza di questa dislipidemia come fattore che contribuisce al rischio cardiovascolare residuo correlato ai lipidi, specialmente in soggetti con condizioni di resistenza all'insulina come il diabete di tipo 2.

Inoltre, gli studi sia osservazionali che genetici sono stati concordi nel dimostrare che il colesterolo residuo è la causa della cardiopatia ischemica. Studi genetici hanno anche mostrato associazioni tra diversi attori nel metabolismo dei trigliceridi, apolipoproteina CIII e angiopoietine-simili 3 e 4 (ANGPTL3, ANGPTL4) e malattia coronarica; l'ultimo rapporto Focus discute i dati recenti per l'inibizione ANGPTL3. Inoltre, dato il ruolo fondamentale del recettore attivato dal proliferatore del perossisoma (PPARα) nel controllare l'espressione di un numero di geni chiave nel metabolismo dei trigliceridi e delle HDL, gli sforzi sono stati diretti a modulare l'esclusivo profilo di legame recettore-cofattore per migliorare la potenza e la selettività dei ligandi di PPARα (il concetto SPPARMα).

Quindi, con una gamma di nuovi agenti in fase di sviluppo, c'è speranza che il targeting del rischio residuo correlato alle lipoproteine ricche di trigliceridi sia alla nostra portata.

Tuttavia, i recenti risultati positivi dello studio CANTOS confermano che l'aterosclerosi è un processo multidimensionale; dobbiamo considerare obiettivi oltre i contributori lipidici al rischio residuo. Forse abbiamo bisogno di rivedere il modo in cui gestiamo il rischio cardiovascolare residuo, tenendo presente che l'aterosclerosi è multifattoriale in eziologia. Come suggerito di recente, non solo dobbiamo considerare il rischio residuo correlato al colesterolo, caratterizzato da livelli residui elevati di LDL-C, ma anche il rischio residuo associato ad alti livelli di lipoproteine ricche di trigliceridi (rischio residuo di trigliceridi) e quello legato all'infiammazione.

Il ruolo causale diretto dell'infiammazione nelle malattie cardiovascolari non è stato formalmente dimostrato fino allo studio CANTOS, che ha arruolato 10.061 partecipanti con una storia di infarto miocardico (IM), LDL-C ottimizzato e hsCRP  $\geq 2$  mg/L e li ha randomizzati alla terapia medica ottimale (OMT) più placebo rispetto a OMT più canakinumab, un anticorpo monoclonale completamente umano mirato all'interleuchina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Studi precedenti hanno dimostrato che canakinumab non ha alcun effetto sul colesterolo LDL. Per l'endpoint primario di efficacia di infarto miocardico (IM) non fatale, ictus non fatale o morte cardiovascolare, è stato osservato un beneficio con la dose di 150 mg (HR 0,85, IC 95% 0,74-0,98,  $p = 0,021$ ) e una dose di 300 mg (0,86 IC 95% 0,75-0,99,  $p = 0,031$ ) di canakinumab rispetto al placebo. È importante sottolineare che l'abbassamento della hsCRP a livelli  $<2$  mg/L porta a una riduzione del 25% degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e una riduzione del 31% della morte cardiovascolare e della mortalità per tutte le cause, senza effetto sul colesterolo LDL.

Vi è un crescente riconoscimento dell'importanza del collegamento tra infiammazione e malattie cardiovascolari. Nelle Linee Guida per la prevenzione primaria dell'*American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA) del 2019, le malattie infiammatorie croniche sono considerate potenziatori dei fattori di rischio e possono essere prese in considerazione quando la valutazione quantitativa, utilizzando fattori tradizionali, sembra sottostimare il rischio di ASCVD. Non ci sono attualmente farmaci antinfiammatori con un'indicazione formale per l'uso nella prevenzione di eventi cardiovascolari, sebbene chiaramente la via infiammatoria sia una strada importante per ulteriori ricerche nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.<sup>10</sup>

Sebbene siano attese prove definitive, un approccio multifattoriale potrebbe aiutare a personalizzare la gestione del rischio vascolare residuo. Dato il crescente carico globale della malattia cardiometabolica, ciò avrebbe senso clinicamente ed economicamente.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> Devinder S Dhindsa, Pratik B Sandesara, Michael D Shapiro, Nathan D Wong. The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management. *Front Cardiovasc Med.* 2020 May 13;7:88. doi: 10.3389/fcvm.2020.00088.

<sup>11</sup> Fruchart JC, Hermans M, Amarencu P. Targeting residual cardiovascular risk: lipids and beyond... <https://www.r3i.org/editorial-88>

### **Atto terzo - Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata**

*Paziente diabetico con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata*

In questo terzo ed ultimo scenario, durante la seconda giornata di studio, è indagato il caso di un Paziente di 72 anni, con pregresso TIA non cardioembolico, TSA con stenosi 50%, diabetico, in terapia con: con metformina 500mg x 3, nebivololo 5 mg, e ASA 100mg + clopidogrel 75 mg. Il Paziente, dopo sforzo intenso, sperimenta NSTEMI trattato su CDx, gli sono prescritti rosuvastatina 20 mg ed è deciso lo shift clopidogrel – ticagrelor.

Dopo 1 mese, si registra angor da sforzo, alla coronarografia è evidenziata Cdx chiusa, con multiple stenosi <60% su DA e Cx: il C-LDL è 82 mg/dL. Si integrano ranolazina 375 mg x 2 ed ezetimibe nella terapia. Due mesi dopo il Paziente manifesta la comparsa di crampi e dolori alle gambe e sospende quindi arbitrariamente il trattamento con statina + ezetimibe. Si sottopone a controllo con lo Specialista Cardiologo che gli prescrive delle analisi, dalle quali emergono i seguenti valori: C-Tot 209; C-LDL 111. Viene quindi avviata terapia con PCSK9i e, dopo 3 mesi, il valore di C-LDL è stabile a 36 mg/dL.

### **Letture - Il paziente a rischio "estremo": quando iniziare la terapia con gli antagonisti dei PCSK9. Dalla fase ospedaliera al territorio**

È innegabile che, a fianco degli importanti risultati in termini di efficacia, gli inibitori della PCSK9 abbiano sollevato un mai sopito timore su potenziali effetti negativi di una riduzione di LDL-C molto al di sotto dei target "abituali", tendenzialmente senza un termine.

Gli inibitori della PCSK9 hanno spostato il limite dell'abbassamento del LDL-C e sollevato una serie di domande impegnative. I primi risultati dello studio ODYSSEY LONG TERM, in cui alirocumab è stato somministrato sullo sfondo di una terapia con statine massimamente tollerata, sono stati sorprendenti, con i pazienti che hanno raggiunto e mantenuto livelli di LDL-C fino a <15 mg/dL, senza un aumento del rischio di eventi avversi.

Nel contesto dei risultati di recenti studi e analisi, in cui il tasso di mortalità non è stato ridotto in modo statisticamente significativo nel gruppo di pazienti con livello basale di LDL-C <100 mg/dL, l'equilibrio tra i benefici cardioprotettivi del potente abbassamento del LDL-C e le controversie sui livelli estremamente bassi di LDL-C sono stati ampiamente dibattuti.

Le nuove Linee Guida 2019 ESC/EAS sulla terapia ipolipemizzante raccomandano un livello di riduzione del LDL-C ancora maggiore rispetto al passato. Un tale cambiamento potrebbe essere dettato dal profilo clinico e di rischio complessivo del singolo paziente. Nell'analisi JAMA, i pazienti con livelli basali di LDL-C <100 mg/dL non hanno beneficiato di una terapia ipolipemizzante più intensiva in termini di mortalità complessiva e di riduzione della mortalità cardiovascolare. In particolare, tuttavia, la frequenza di rivascolarizzazione, infarto miocardico, incidenti cerebrovascolari e MACE è stata ridotta in modo statisticamente significativo in tutti i sottogruppi di LDL-C al basale, inclusi i pazienti con bassi livelli di LDL-C al basale.<sup>12</sup>

Le domande sono veramente molte e l'assenza di risposte definitive richiede che si torni su questi temi per poter valutare al meglio le strategie ipolipemizzanti anche sulla base del profilo individuale dei pazienti.

### **DESTINATARI, DURATA E CREDITI FORMATIVI DEL CORSO**

Il corso è indirizzato a **Medici Chirurghi specialisti in Allergologia ed immunologia clinica; Anestesia e rianimazione; Angiologia; Cardiocirurgia; Cardiologia; Chirurgia vascolare; Dermatologia e venereologia; Ematologia; Endocrinologia; Epidemiologia; Gastroenterologia; Geriatria; Malattie dell'apparato respiratorio; Malattie infettive; Malattie metaboliche e diabetologia; Medicina del lavoro e sicurezza degli ambienti di lavoro; Medicina dello sport; Medicina di comunità; Medicina e chirurgia di accettazione e di urgenza; Medicina fisica e riabilitazione; Medicina generale (medici di famiglia); Medicina interna; Medicina trasfusionale; Nefrologia; Neurologia; Oncologia; Reumatologia.**

È stimata la partecipazione di circa 50 Operatori sanitari.

La durata complessiva della didattica del corso è di **12 ore**.

All'evento sono stati assegnati **15 crediti formativi**.

<sup>12</sup> Michalina Kotodziejczak. How low should we decrease lipid levels? European Society of Cardiology e-Journal of Cardiology Practice. 2020(19);4. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/how-low-should-we-decrease-lipid-levels>

## OBIETTIVO FORMATIVO

Il corso "MasterCardio@MCM2024 - La pratica clinica al centro" – dando sviluppo all' **obiettivo formativo di sistema 1** relativamente all' **applicazione nella pratica quotidiana dei principi e delle procedure dell'evidence based practice (EBM – EBN – EBP)** – intende favorire, negli Specialisti ai quali è rivolto, l'acquisizione di conoscenze sui mutamenti del panorama della prevenzione cardiovascolare e del trattamento dei pazienti a più alto rischio cardiovascolare alla luce della Letteratura più recente, per favorire al contempo l'efficacia e l'appropriatezza delle azioni cliniche degli operatori sanitari coinvolti nella gestione del paziente.

## PROGRAMMA FORMATIVO

Prima giornata – venerdì 15 marzo 2024				
Inizio	Fine	Durata	Intervento/Attività	Relatore/Moderatore
08.30	09.00	0.30	Benvenuto, apertura dei lavori e rationale scientifico delle due giornate	<b>Michele Massimo Gulizia</b>
			<b>I SESSIONE INTERATTIVA PAZIENTE DI PREVENZIONE SECONDARIA AMBULATORIALE</b>	<b>Furio Colivicchi Michele Massimo Gulizia</b>
09.00	09.20	0:20	<b>Letture *</b> : Stato dell'arte della terapia antidislipidemica: i pazienti sono tutti uguali?	<b>Giovanna Geraci</b> C. Bilato / F.Colivicchi / M.Gabriele / M.M.Gulizia /
09.20	11.00	1.40	<b>ATTO PRIMO *</b> Paziente di prevenzione secondaria ambulatoriale	<b>Paziente: Claudio Bilato /</b> F.Colivicchi / M. Gabriele / M.M.Gulizia / <b>Medici: Giovanna Geraci /</b> F.Colivicchi / M. Gabriele / M.M.Gulizia / e 2 Discenti
11.00	11.15		<i>Interruzione lavori</i>	
11.15	11.30	0:15	<b>Letture *</b> : Quali imperativi per il trattamento delle dislipidemie nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto?	<b>Claudio Bilato /</b> R. Ceravolo / F.Colivicchi / M. Gabriele / G.Geraci / M.M.Gulizia
11.30	13.00	1:30	Analisi e debriefing *	<i>Moderatori:</i> <b>Furio Colivicchi, Michele Massimo Gulizia</b> <i>Expert Faculty:</i> <b>Claudio Bilato, Michele Gabriele, Giovanna Geraci,</b>
13.00	14.30		<i>Interruzione lavori</i>	
14.30	14.40		<i>Rientro in sala</i>	
			<b>II SESSIONE INTERATTIVA PAZIENTE IN FAST-TRACK RICOVERATO IMA (Infarto Miocardico Acuto) IN OSPEDALE</b>	<b>Roberto Ceravolo, Fabiana Lucà</b> / M.M.Gulizia
14.40	15.00	0:20	<b>Letture *</b> : Terapia ipolipemizzante aggressiva: per tutti i pazienti con SCA (Sindrome Coronarica Acuta)?	<b>Giuseppe Musumeci /</b> R. Ceravolo / M. Del Pinto / M.M.Gulizia / F.Lucà / E.Tizzani
15.00	16.30	1:30	<b>ATTO SECONDO *</b> Paziente in fast track ricoverato IMA (Infarto Miocardico Acuto) in ospedale	<b>Paziente: Emanuele Tizzani /</b> R. Ceravolo / M. Del Pinto/ M.M.Gulizia /F.Lucà <b>Medici: Giuseppe Musumeci /</b> R. Ceravolo / M. Del Pinto/ M.M.Gulizia /F.Lucà e 2 Discenti
16.30	16.45		<i>Interruzione lavori</i>	
16.45	17.00	0:15	<b>Letture *</b> : La terapia ipocolesterolemizzante dopo sindrome coronarica acuta, obiettivo: ridurre precocemente il "rischio" nel paziente a "rischio molto alto"	<b>Emanuele Tizzani /</b> R. Ceravolo / M. Del Pinto/ M.M.Gulizia / F.Lucà / G.Musumeci

17.00	18.30	1:30	Analisi e debriefing *	Moderatori: <b>Roberto Ceravolo</b> <b>Fabiana Lucà</b> Expert Faculty: <b>Maurizio Del Pinto,</b> <b>Giuseppe Musumeci,</b> <b>Emanuele Tizzani</b> M.M.Gulizia
18.30	18.40	0:10	Conclusione dei lavori della prima giornata	<b>Michele Massimo Gulizia</b>
<b>Seconda giornata - sabato 16 marzo 2024</b>				
<b>Inizio</b>	<b>Fine</b>	<b>Durata</b>	<b>Intervento/Attività</b>	<b>Relatore/Moderatore</b>
09.00	09.05	0:05	Benvenuto, apertura dei lavori della seconda giornata	<b>Michele Massimo Gulizia</b>
			<b>III SESSIONE INTERATTIVA</b> <b>MALATTIA CARDIOVASCOLARE ATROSCLEROTICA ACCERTATA</b>	<b>Domenico Gabrielli</b> <b>Federico Nardi /</b> M.M.Gulizia
09.05	09.25	0:20	<b>Letture *</b> : Rischio residuo nel paziente affetto da ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease): quali strategie terapeutiche?	<b>Giuseppe Patti /</b> A.Aiello / D.Gabrielli / M.M.Gulizia F.Nardi / G. Patti / C.Riccio
09.25	10.55	1:30	<b>ATTO TERZO *</b> Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata	<b>Paziente: Carmine Riccio /</b> D.Gabrielli / M.M.Gulizia / F.Nardi / G.Patti <b>Medici: Alessandro Aiello /</b> M.M.Gulizia / e 2 Discenti
10.55	11.10	0:15	<b>Letture *</b> : Il paziente a rischio "estremo": quando iniziare la terapia con gli antagonisti dei PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9). Dalla fase ospedaliera al territorio	<b>Carmine Riccio /</b> A.Aiello / D.Gabrielli / M.M.Gulizia / F.Nardi / G.Patti
11.10	12.40	1:30	Analisi e debriefing *	Moderatori: <b>Domenico Gabrielli</b> <b>Federico Nardi /</b> M.M.Gulizia / Expert Faculty: <b>Alessandro Aiello,</b> <b>Giuseppe Patti, Carmine Riccio</b> M.M.Gulizia
12.40	12.45	0:05	Take home message e conclusione del corso	<b>Michele Massimo Gulizia</b>
12.45	13.00	0:15	Consegna e compilazione del questionario per la valutazione degli apprendimenti	

\* Per la descrizione dettagliata della meccanica delle Sessioni interattive: "Atti" primo, secondo e terzo, letture e attività di Analisi e debriefing, consultare le pagine 2 e 3 del presente documento

## FACULTY DEL RESPONSABILE SCIENTIFICO

TITOLO	COGNOME	NOME	QUALIFICA PROFESSIONALE	LAUREA	QUALIFICA SCIENTIFICA (Specializzazione)	SEDE SVOLGIMENTO ATTIVITÀ
PROF.	GULIZIA	MICHELE MASSIMO	DIRETTORE UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI CARDIOLOGIA	MEDICINA E CHIRURGIA	- CARDIOLOGIA; - MEDICINA DELLO SPORT	ARNAS GARIBALDI, OSPEDALE GARIBALDI-NESIMA, CATANIA

## FACULTY DEI RELATORI

TITOLO	COGNOME	NOME	QUALIFICA PROFESSIONALE	LAUREA	QUALIFICA SCIENTIFICA (Specializzazione)	SEDE SVOLGIMENTO ATTIVITÀ
DOTT.	AIELLO	ALESSANDRO	DIRIGENTE MEDICO CARDIOLOGIA CLINICA E RIABILITATIVA	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	P.O. SAN FILIPPO NERI – ASL ROMA 1, ROMA
DOTT.	BILATO	CLAUDIO	DIRETTORE UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI CARDIOLOGIA	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	OSPEDALI DELL' OVEST VICENTINO, ARZIGNANO (VI)
DOTT.	CERAVOLO	ROBERTO	DIRETTORE DELLA STRUTTURA COMPLESSA DI CARDIOLOGIA CON UTIC	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	PRESIDIO OSPEDALIERO GIOVANNI PAOLO II, LAMEZIA TERME (CZ)
PROF.	COLIVICCHI	FURIO	DIRETTORE F.F. UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI CARDIOLOGIA CLINICA E RIABILITATIVA	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	P.O. SAN FILIPPO NERI - ASL ROMA 1, ROMA
DOTT.	DEL PINTO	MAURIZIO	DIRETTORE STRUTTURA SEMPLICE UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA CARDIOLOGIA	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA, OSPEDALE S. MARIA DELLA MISERICORDIA, PERUGIA
DOTT.	GABRIELE	MICHELE	DIRETTORE UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI CARDIOLOGIA E CENTRO DI CARDIOSTIMOLAZIONE	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	P.O. ABELE AJELLO, MAZARA DEL VALLO (TP)
PROF.	GABRIELLI	DOMENICO	DIRETTORE UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI CARDIOLOGIA	MEDICINA E CHIRURGIA	- CARDIOLOGIA; - MEDICINA LEGALE E DELLE ASSICURAZIONI	AZIENDA OSPEDALIERA SAN CAMILLO-FORLANINI, ROMA
DOTT. SSA	GERACI	GIOVANNA	DIRIGENTE MEDICO UNITÀ OPERATIVA DI CARDIOLOGIA	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA-CERVELLO PALERMO
PROF.	GULIZIA	MICHELE MASSIMO	DIRETTORE UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI CARDIOLOGIA	MEDICINA E CHIRURGIA	- CARDIOLOGIA; - MEDICINA DELLO SPORT	ARNAS GARIBALDI, OSPEDALE GARIBALDI-NESIMA, CATANIA
DOTT. SSA	LUCÀ	FABIANA	DIRIGENTE MEDICO UNITÀ OPERATIVA DI CARDIOLOGIA	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO BIANCHI-MELACRINO-MORELLI, REGGIO CALABRIA
DOTT.	MUSUMECI	GIUSEPPE	DIRETTORE STRUTTURA COMPLESSA DI CARDIOLOGIA	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	AZIENDA OSPEDALIERA ORDINE MAURIZIANO, TORINO (TO)
DOTT.	NARDI	FEDERICO	DIRETTORE STRUTTURA COMPLESSA DI CARDIOLOGIA	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	OSPEDALE SANTO SPIRITO, CASALE MONFERRATO (AL)

PROF.	PATTI	GIUSEPPE ROCCO SALVATORE	DIRETTORE STRUTTURA COMPLESSA A DIREZIONE UNIVERSITARIA DI CARDIOLOGIA 1; PROFESSORE ORDINARIO DI MALATTIE DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	OSPEDALE MAGGIORE DELLA CARITÀ NOVARA; UNIVERSITÀ PIEMONTE ORIENTALE
PROF.	RICCIO	CARMINE	RESPONSABILE UOSD FOLLOW UP DEL PAZIENTE POST ACUTO	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	AZIENDA OSPEDALIERA S. ANNA E S. SEBASTIANO, CASERTA
DOTT.	TIZZANI	EMANUELE	DIRIGENTE MEDICO STRUTTURA COMPLESSA DI CARDIOLOGIA	MEDICINA E CHIRURGIA	CARDIOLOGIA	OSPEDALE DEGLI INFIRMI ASL TORINO 3 RIVOLI (TO)