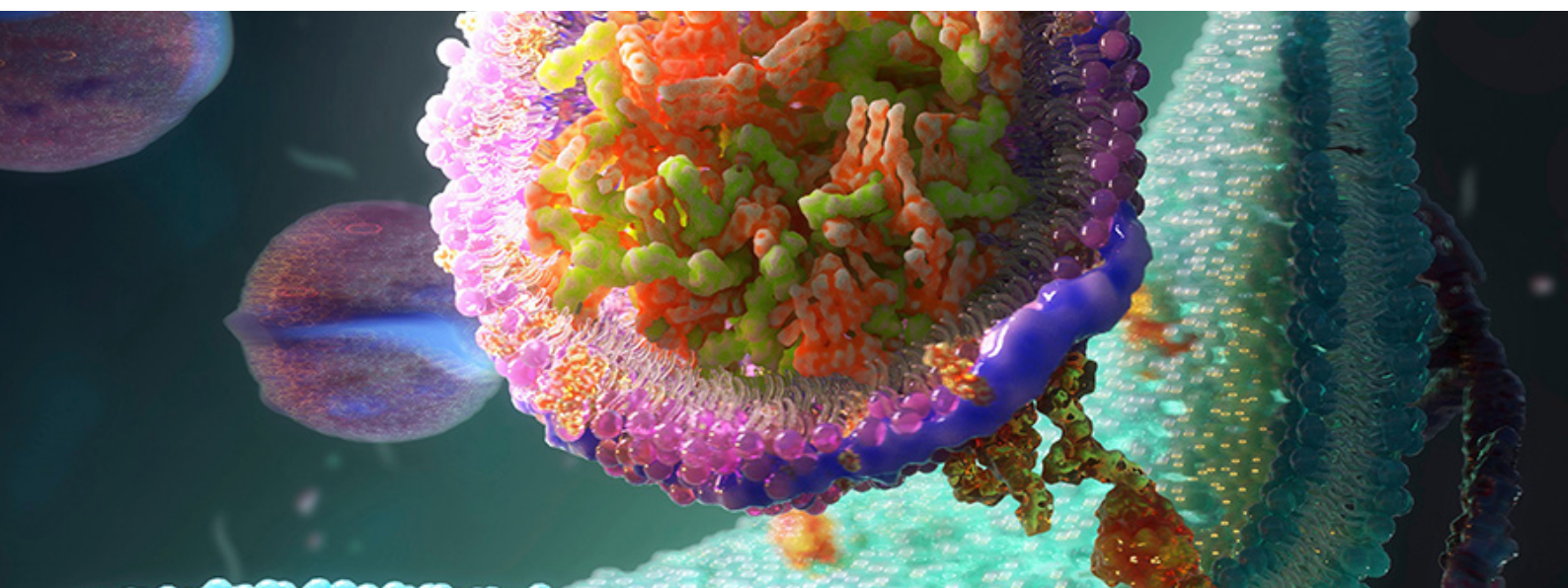


Acido bempedoico: una nuova opzione terapeutica per la gestione delle dislipidemie

dr.ssa Elena Sarugeri
MD, PhD - Medical Writer



La terapia ipolipemizzante e la riduzione del rischio CV

Le patologie cardiovascolari (*Cardiovascular disease*, CVD) sono responsabili di più di 4 milioni di decessi all'anno in Europa, corrispondenti al 45% della mortalità complessiva¹. Il colesterolo contenuto nelle lipoproteine a bassa densità gioca un ruolo chiave nello sviluppo delle patologie cardiovascolari aterosclerotiche (ASCVD)^{2,3} e rappresenta quindi l'obiettivo primario delle strategie di riduzione del rischio cardiovascolare (CV), soprattutto nei pazienti più esposti al rischio di eventi futuri^{4,5}.

Numerose evidenze supportano infatti il ruolo della riduzione dei livelli di colesterolo LDL (C-LDL) nel diminuire il rischio di ASCVD, in misura proporzionale all'abbassamento del C-LDL stesso⁶. Nonostante ciò, le strategie di controllo della dislipidemia sono lontane dall'aver raggiunto l'obiettivo: in base ai risultati dell'EUROASPIRE V, sebbene l'80% dei pazienti esaminati fosse in terapia ipolipemizzante (con un approccio intensivo nel 50% dei casi), i valori di C-LDL risultavano entro i *range*

raccomandati solo nel 32% dei casi, sottolineando la necessità di un approccio più aggressivo nel trattamento delle dislipidemie⁷.

A questo proposito, le linee guida 2019 della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Aterosclerosi (ESC/EAS) per la gestione delle dislipidemie hanno stabilito degli obiettivi terapeutici più stringenti per la terapia ipolipemizzante: per i pazienti a elevato rischio CV si raccomanda una riduzione dei livelli di C-LDL $\geq 50\%$, oltre a un livello target $< 1,8$ mmol/L (< 70 mg/dL), mentre per i pazienti a rischio molto elevato si raccomanda una riduzione dei livelli di C-LDL $\geq 50\%$ oltre a un livello target $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL)⁴. Per raggiungere tali target, le linee guida ESC/EAS 2019 raccomandano di intensificare la terapia ipolipemizzante attraverso un maggiore impiego delle combinazioni. Secondo quanto indicato dalle linee guida ESC/EAS 2019, il beneficio clinico atteso del trattamento ipolipemizzante può essere stimato in ogni singolo paziente e dipende, oltre che dai livelli basali di C-LDL e dal rischio basale stimato di ASCVD, anche dall'intensità della terapia. Si passa da una riduzione media stimata dei livelli di C-LDL del 30% con una terapia con statine a intensità moderata a una riduzione del 50% con una terapia con statine ad elevata intensità, fino al 65% con l'aggiunta di ezetimibe⁴. L'aggiunta di un inibitore della PCSK9 alla terapia con statine ad alta intensità, da sola o associata a ezetimibe, può portare la riduzione dei livelli di C-LDL rispettivamente al 75% e all'85% (Tab. 1)⁸.

Tabella 1. Riduzioni dei livelli di C-LDL ottenibili con i diversi farmaci ipolipemizzanti (da Wichaiyo S et al., 2021, mod.⁸).

Agenti ipolipemizzanti	Riduzione media dei livelli di LDL-C
<u>Statine a bassa intensità</u> Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg	<30%
<u>Statine a intensità moderata</u> Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg* Pravastatina 40-80 mg Lovastatina 40-80 mg Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg BID Pitavastatina 1-4 mg	<50%
<u>Statine ad alta intensità</u> Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	$\geq 50\%$
Statine ad alta intensità + ezetimibe	65%
Inibitori della PCSK9	60%
Statine ad alta intensità + Inibitori della PCSK9	75%
Statine ad alta intensità + ezetimibe + Inibitori della PCSK9	85%
C-LDL, colesterolo contenuto nelle lipoproteine a bassa densità; BID, due volte al giorno; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 *Simvastatina 80 mg non è raccomandata perché aumenta il rischio di miopatia	

A questo riguardo, lo studio SANTORINI (*Treatment of high and very high risk dyslipidemic patients for the prevention of cardiovascular events in Europe—a multinational observational study*), condotto in 14 centri in tutta Europa, tra il 2020 e il 2021 (quindi dopo la pubblicazione della versione 2019 del-

le linee guida europee), per documentare l'impiego delle terapie ipolipemizzanti nei pazienti a rischio CV elevato o molto elevato, ha rilevato l'impiego della monoterapia con statine nel 54,2% degli oltre 9000 pazienti inclusi nell'analisi, mentre l'uso della terapia di combinazione è stato registrato solo nel 24% dei casi, sebbene l'80% dei pazienti non avesse raggiunto gli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida ESC/EAS del 2019. Ciò suggerisce quindi che, nonostante le raccomandazioni delle linee guida, l'implementazione delle terapie di combinazione rimane insufficiente a garantire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici necessari per ridurre efficacemente i livelli di C-LDL nelle categorie di pazienti a rischio CV più elevato e deve pertanto essere migliorata⁹.

Il trattamento dell'ipercolesterolemia: opzioni farmacologiche disponibili

1. Statine

Le statine inibiscono l'enzima limitante nella biosintesi del colesterolo, l'HMG-CoA reduttasi, determinando una riduzione del colesterolo intracellulare che a sua volta stimola l'*upregulation* dei recettori per le LDL sulla superficie degli epatociti, aumentandone la capacità di *clearance* delle LDL¹⁰. Le statine hanno dimostrato inoltre delle proprietà antinfiammatorie, che contribuiscono a ripristinare la funzione endoteliale e a stabilizzare la placca aterosclerotica¹¹. Secondo i risultati della più ampia metaanalisi disponibile sulla prevenzione secondaria degli eventi CV con le statine, una riduzione di 1 mmol/L dei livelli di C-LDL ottenuta con la terapia statinica si associa a una riduzione del 12% della mortalità per tutte le cause, del 23% della mortalità per infarto miocardico o per patologie coronariche, del 24% della rivascolarizzazione coronarica e del 17% dell'ictus non fatale⁶. La terapia a base di statine si è dimostrata in grado di ridurre gli eventi di ASCVD anche nell'ambito della prevenzione primaria, così come nei pazienti con ipertensione, diabete o aumento dell'infiammazione sistemica. Alla luce di tali evidenze, la terapia con statine è universalmente raccomandata come prima linea in prevenzione primaria e secondaria^{4,5,12,13}.

Le statine rappresentano una delle classi di farmaci più estesamente studiate e presentano un rapporto rischio/beneficio eccellente: nonostante il focus posto su alcuni eventi avversi, quali mialgia e rabdomiolisi, numerosi studi clinici randomizzati hanno rilevato una frequenza simile di questi sintomi nei pazienti trattati con statine o con placebo¹⁴. È comunque raccomandato dalle linee guida di valutare l'eventuale predisposizione del paziente allo sviluppo di tali eventi avversi (età avanzata, traumi, attività fisica intensa), prima di iniziare la terapia con statine. Il monitoraggio dei livelli sierici di creatinasi dopo l'inizio della terapia non è raccomandato di routine nei pazienti con sintomi lievi o moderati in assenza di segni oggettivi di debolezza muscolare⁵.

Sebbene le statine mantengano un ruolo cardine nella gestione delle dislipidemie, il 10-15% dei pazienti trattati presenta un'intolleranza a tali farmaci e richiede quindi il ricorso ad opzioni terapeutiche alternative¹⁵.

2. Ezetimibe

Ezetimibe è un agente ipolipemizzante utilizzato principalmente per ridurre i livelli di C-LDL nei pazienti che non raggiungono i target raccomandati, nonostante la terapia con il massimo dosaggio tollerato di statine, o in quelli intolleranti a tali farmaci. Ezetimibe interferisce con l'assorbimento intestinale del colesterolo tramite l'inibizione della proteina Niemann-Pick C1-like, inibendo l'assorbimento delle micelle contenenti i lipidi assunti con la dieta¹⁶. Ciò provoca una riduzione delle riserve di colesterolo epatiche, con un conseguente aumento dell'espressione dei recettori per le LDL a livello degli epatociti e una riduzione di C-LDL nella circolazione. È importante notare che ezetimibe agisce al meglio in aggiunta alla terapia con statine: poiché infatti l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi da parte delle statine determina un aumento compensatorio intestinale di colesterolo, l'inibizione operata a questo

livello da ezetimibe contribuisce a garantire la riduzione dei livelli circolanti di C-LDL. Analogamente, l'interferenza da parte di ezetimibe con l'assorbimento intestinale del colesterolo determina un aumento compensatorio della sintesi di colesterolo epatico attraverso un incremento dell'attività HMG-CoA reduttasi: in caso di associazione con una statina, questo meccanismo compensatorio viene evitato, migliorando così l'efficacia della terapia ipolipemizzante¹⁷.

L'efficacia clinica del trattamento con ezetimibe è stata valutata nell'ambito di numerosi studi clinici: tra questi, in particolare, il trial IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International*), condotto su oltre 18.000 pazienti con un pregresso infarto miocardio (IM), ha dimostrato che l'aggiunta di ezetimibe a simvastatina determina una riduzione aggiuntiva del 24% dei livelli di C-LDL, oltre a indurre un calo assoluto del 2% degli eventi CV¹⁸. Nei pazienti con diabete o con pregresso by-pass coronarico la riduzione del rischio è risultata pari rispettivamente al 14 e al 20%, mentre nei pazienti con pregresso ictus è stata osservata una diminuzione del rischio di un nuovo ictus del 40%¹⁸. Un'analisi secondaria dello studio IMPROVE-IT ha dimostrato inoltre una riduzione del rischio di eventi CV in pazienti con un pregresso infarto miocardio acuto (IMA), indipendentemente dai valori basali di C-LDL¹⁹.

Numerosi studi hanno dimostrato un profilo di sicurezza favorevole per ezetimibe, la cui associazione alla terapia con statine non ha determinato un aumento della frequenza di mialgia, rabdomiolisi o di effetti gastrointestinali, né un aumento delle transaminasi o dei livelli di creatinichinasi²⁰.

Sulla base dei dati disponibili, le linee guida americane (AHA/ACC) raccomandano l'aggiunta di ezetimibe nei pazienti con CVD a rischio molto elevato e con livelli di C-LDL ≥ 70 mg/dL, nonostante il trattamento con la massima dose tollerata di statine, e in quelli candidabili al trattamento con un inibitore della PCSK9⁵. Le linee guida europee (ESC/EAS) sono più aggressive, raccomandando l'aggiunta di ezetimibe alla massima dose tollerata di statine in tutti i pazienti che non raggiungono i livelli target di C-LDL⁴.

Sebbene ezetimibe sia riconosciuto come un valido agente ipolipemizzante in associazione alla terapia con statine, rimangono da valutare i suoi effetti in termini di riduzione degli *outcome* CV in prevenzione primaria¹⁷.

3. PCSK9: anticorpi monoclonali e inibitori

L'introduzione degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 ha migliorato in misura sostanziale la capacità terapeutica di ridurre i livelli di C-LDL e di raggiungere i valori target raccomandati^{21,22}. Questi farmaci agiscono inibendo la PCSK9, una molecola normalmente deputata al trasporto dei recettori per le LDL ai lisosomi, dove vengono degradati. L'inibizione della PCSK9 favorisce quindi il ricircolo dei recettori per le LDL a livello della superficie degli epatociti, aumentandone in tal modo la capacità di *clearance* delle LDL dal circolo¹⁷.

Studi randomizzati hanno dimostrato la capacità degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 di ridurre il rischio di eventi associati alla ASCVD. In particolare, lo studio FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*), condotto su oltre 27.000 pazienti con ASCVD nota già in terapia con statine, randomizzati al trattamento con evolocumab o con placebo, ha rilevato una riduzione mediana dei livelli di C-LDL del 59% rispetto al basale, associata a una riduzione del 20% (statisticamente significativa) del rischio di morte CV, ictus e IM²³. Risultati simili sono stati ottenuti dallo studio ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab Trial*), condotto su oltre 18.000 pazienti con una pregressa sindrome coronarica acuta (entro 12 mesi), già in terapia con statine ad alta intensità, randomizzati al trattamento con alirocumab o con placebo²⁴. Lo studio ha rilevato una riduzione sostanziale dei livelli di C-LDL, pari al 62,7%, 61% e 54,7% rispettivamente a 4, 12 e 48 mesi, così come una riduzione dell'*endpoint* primario di morte CV, IM non fatale, ictus non

fatale o ospedalizzazione per angina instabile con alirocumab rispetto al placebo (9,5% vs 11,1%). La mortalità per tutte le cause è risultata del 17% più bassa nel gruppo trattato, con una riduzione degli eventi CV non fatali del 13%²⁵.

Oltre all'efficacia, gli studi FOURIER e ODYSSEY hanno dimostrato anche la sicurezza degli anticorpi anti-PCSK9, rilevando una frequenza di eventi avversi nei pazienti trattati simile a quelli ricevuti placebo¹⁷.

Sulla base di queste evidenze, gli anticorpi anti-PCSK9 rappresentano una valida opzione terapeutica per i pazienti intolleranti alle statine¹⁷. Nell'ambito dello studio GAUSS (*Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects*), evolocumab ha indotto una riduzione marcata (dal 41% al 63%) dei livelli di C-LDL in pazienti intolleranti alle statine, senza alcun aumento degli eventi avversi²⁶. Questi risultati sono stati confermati anche dallo studio ODYSSEY ALTERNATIVE, nel quale alirocumab è stato confrontato a ezetimibe e atorvastatina: il trattamento con alirocumab ha indotto una riduzione dei livelli di C-LDL maggiore rispetto a ezetimibe (45% vs 15%) ed è risultato associato a una minor frequenza di effetti collaterali di tipo muscolare rispetto ad atorvastatina²⁷.

L'inibizione della PCSK9 si può ottenere, oltre che tramite gli anticorpi monoclonali, tramite l'impiego di inclisiran, un RNA sintetico interferente (siRNA) che induce l'idrolisi dell'mRNA per la PCSK9, inibendone l'espressione¹⁷. Studi di fase I hanno dimostrato la capacità del farmaco di indurre una riduzione del 70% dei livelli circolanti di PCSK9 e del 40% dei livelli di C-LDL rispetto al placebo²⁸. Rispetto agli anticorpi monoclonali, che devono essere somministrati ogni 2-4 settimane, inclisiran si è dimostrato efficace con due somministrazioni annuali²⁹. L'effetto del trattamento con inclisiran sugli eventi CV è in corso di valutazione nell'ambito dello studio ORION-4, comprendente circa 15.000 pazienti con una pregressa ASCVD, randomizzati al trattamento con inclisiran o con placebo³⁰.

Gli inibitori della PCSK9 sono raccomandati dalle attuali linee guida americane⁵ ed europee⁴ in alternativa o in aggiunta alla terapia con statine ed ezetimibe nei pazienti che non raggiungono i target terapeutici, garantendo una maggiore riduzione dei livelli di C-LDL: in particolare, l'impiego di questi farmaci in associazione alle statine consente di ottenere una riduzione aggiuntiva del 43-64% dei livelli di C-LDL^{31,32}.

Sebbene gli inibitori della PCSK9 rappresentino una classe di farmaci in grado di contribuire sostanzialmente alla gestione delle dislipidemie e alla riduzione del rischio CV, alcuni aspetti, quali il costo elevato e la somministrazione sottocutanea, potrebbero ostacolarne l'utilizzo su larga scala³³.

4. Acido bempedoico

L'acido bempedoico è un nuovo agente ipolipemizzante che inibisce la sintesi del colesterolo a livello dell'ATP citrato-liasi (ACLY), enzima che agisce a monte rispetto all'HMG-CoA reduttasi³⁴. L'acido bempedoico è un profarmaco che viene convertito nella sua forma attiva solo a livello del fegato, evitando in tal modo gli effetti collaterali di tipo muscolare spesso associati alla terapia con statine¹⁷. Il farmaco si è dimostrato efficace sia in aggiunta alle statine nei pazienti non a target, sia in monoterapia o in associazione con ezetimibe nei pazienti intolleranti alle statine, oltre a garantire una riduzione degli eventi CV (vedi oltre).

L'acido bempedoico: trattamento first in class

1. Meccanismo d'azione

L'acido bempedoico inibisce l'azione dell'enzima ACLY, che svolge un ruolo chiave nella sintesi dei lipidi, convertendo il citrato in acetil-CoA³⁵. Si tratta di un profarmaco, che dopo la somministrazio-

ne per via orale viene convertito nella sua forma attiva a livello epatico, dove l'inibizione dell'ACLY determina una riduzione della sintesi del colesterolo e la conseguente *upregulation* dei recettori per le LDL. Ciò comporta un aumento dell'*uptake* delle LDL e una conseguente riduzione dei livelli circolanti di C-LDL (Fig. 1)³⁶.

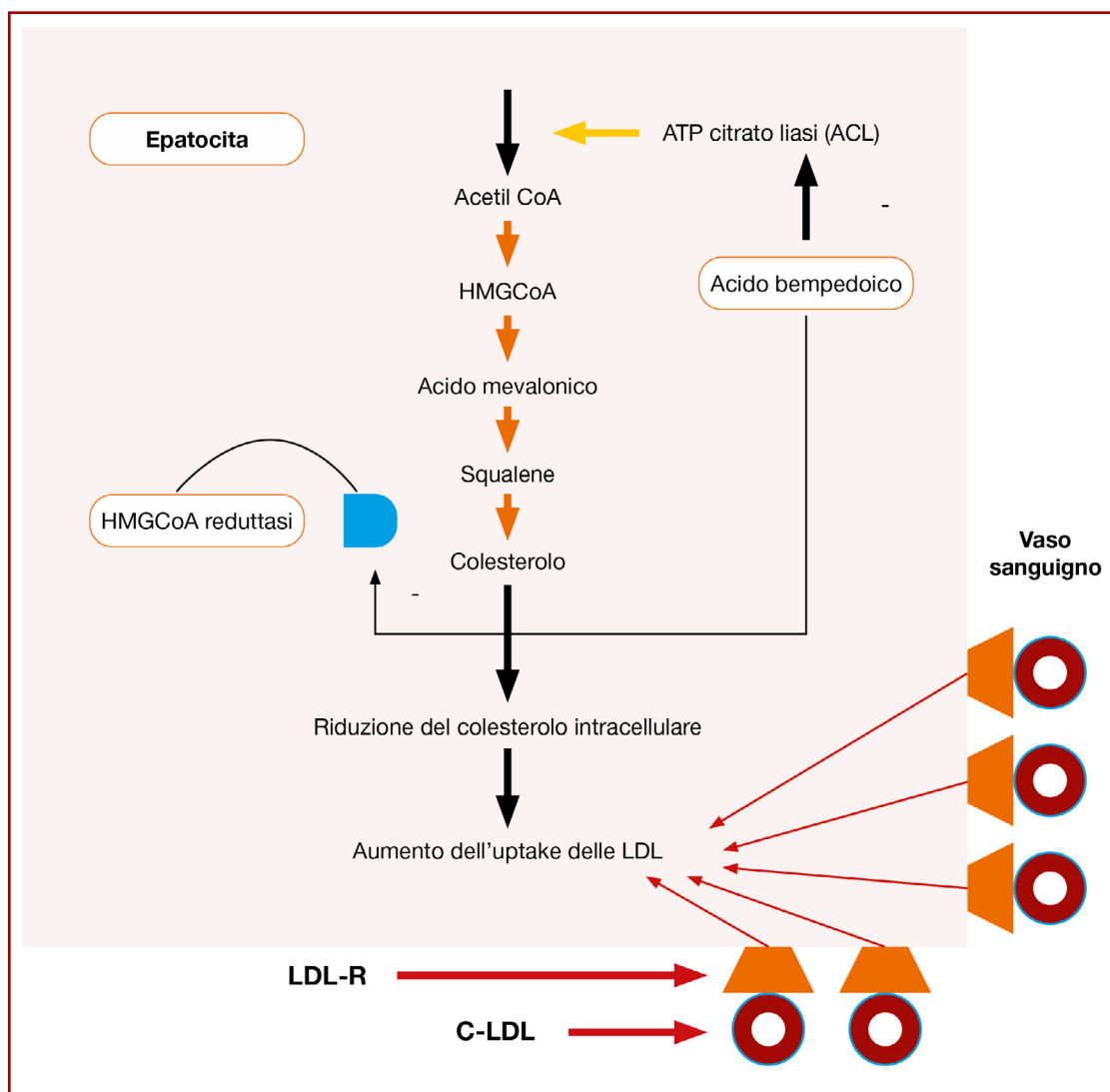


Figura 1. Meccanismo d'azione dell'acido bempedoico (da Tummala R et al., 2022, mod.³⁶).

L'acido bempedoico è dotato di un'elevata biodisponibilità, grazie alle dimensioni limitate e al suo rapido assorbimento intestinale³⁶. Una caratteristica peculiare dell'acido bempedoico è la sua capacità di esercitare la sua azione inibitoria sulla sintesi del colesterolo solo a livello delle cellule che possono convertirlo nella sua forma attiva: l'enzima responsabile di questa conversione è l'acil-CoA sintetasi-1 a catena molto lunga (ACSVL1), che viene espresso quasi esclusivamente nel fegato, con una presenza minima a livello del rene e della muscolatura scheletrica. L'assenza dell'enzima ACSVL1 a livello della muscolatura scheletrica rappresenta probabilmente il motivo dell'inferiore effetto miotossico osservato con l'acido bempedoico rispetto alle statine³⁷, che si associano a effetti collaterali di tipo muscolare in una percentuale di pazienti trattati che può raggiungere quasi il 30%³⁸. In un modello farmacodinamico dose-risposta, per predire le riduzioni di C-LDL con statine in combinazione

con acido bempedoico, è stato dimostrato che l'acido bempedoico, somministrato con una statina a dosaggio più basso, offre una riduzione di C-LDL simile a una statina in monoterapia a dosaggio più alto, potendo quindi potenzialmente risparmiare, ai pazienti che necessitano di ulteriori terapie ipolipemizzanti, gli eventi avversi associati all'utilizzo di statine a dosaggio più elevato³⁹.

2. Sviluppo clinico

Studi di fase II

Vari studi di fase II hanno valutato l'efficacia ipolipemizzante dell'acido bempedoico (a dosaggi compresi tra 40 e 240 mg/die) in monoterapia o come *add-on* alle statine o a ezetimibe o in associazione con entrambi⁴⁰⁻⁴². In particolare, uno studio di valutazione dell'efficacia dell'associazione di acido bempedoico (180 mg) con ezetimibe (10 mg) e atorvastatina (20 mg) ha rilevato una riduzione corretta per il placebo dei livelli di C-LDL del 60,5% a 6 settimane, oltre al raggiungimento dei livelli target (C-LDL <70 mg/dL) nel 90% dei pazienti e a una riduzione $\geq 50\%$ nel 95% dei casi⁴³.

Studi di fase III

Lo sviluppo clinico dell'acido bempedoico ha compreso quattro studi di fase III: nei primi due studi, CLEAR Harmony (NCT02666664) e CLEAR Wisdom (NCT02991118), sono stati reclutati pazienti con ASCVD o con ipercolesterolemia familiare ereditaria (HeFH) ad elevato rischio CV in terapia con la massima dose tollerata di statine^{44,45}, mentre nei successivi due studi, CLEAR Serenity (NCT02988115) e CLEAR Tranquility (NCT03001076), sono stati arruolati pazienti intolleranti alle statine^{46,47}. In tutti gli studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere acido bempedoico o placebo (Fig. 2)⁴⁸.

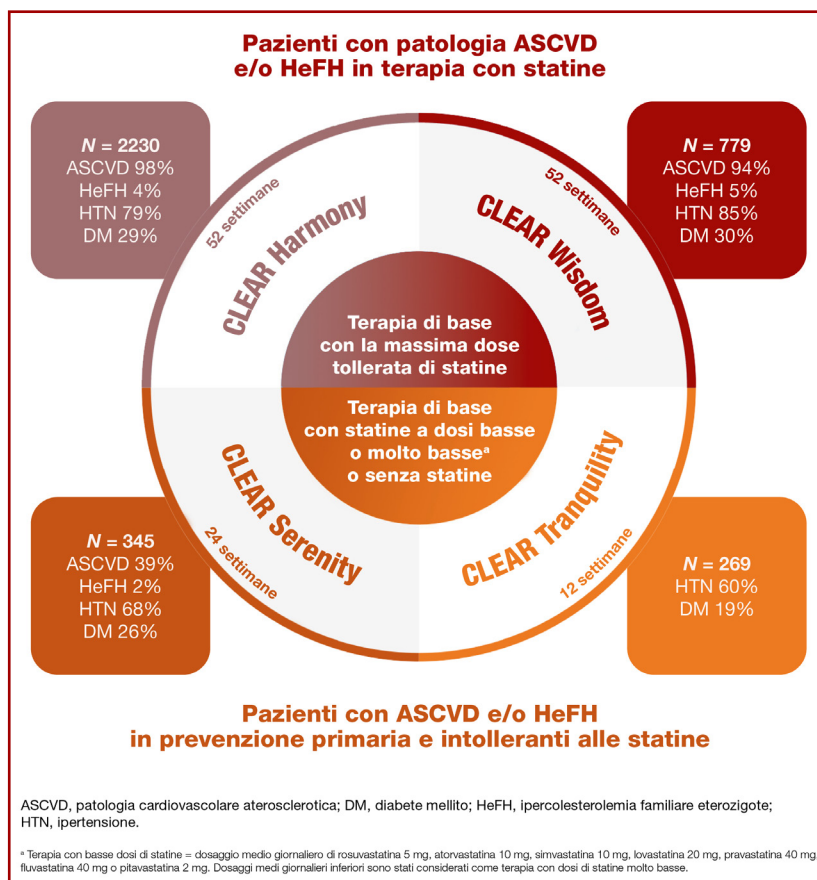


Figura 2.

Studi di fase III con acido bempedoico (da Ballantyne CM, 2021, mod.⁴⁸)

Nell'ambito degli studi CLEAR Harmony e CLEAR Wisdom, rispettivamente il 28,6% e il 30,3% dei pazienti presentava diabete, l'80% dei pazienti in entrambi i *trial* era iperteso e circa il 90% era in terapia con statine a moderata e ad alta intensità. I pazienti inclusi negli studi CLEAR Serenity e CLEAR Tranquility erano in terapia standard per la prevenzione primaria o secondaria degli eventi CV; nello studio CLEAR Tranquility, i pazienti in entrambi i gruppi di trattamento erano in terapia con ezetimibe e, circa il 30%, con statine a bassa intensità, mentre nel *trial* CLEAR Serenity meno del 10% dei pazienti era in terapia con basse dosi di statine o non assumeva tali farmaci a causa di pregressi eventi di intolleranza⁴⁸.

Nonostante le diverse popolazioni reclutate nei quattro studi di fase III, il trattamento per 12 settimane con acido bempedoico è risultato associato a delle riduzioni significative dei livelli di C-LDL rispetto al placebo ($p < 0,001$ in tutti i *trial*). Nei due studi in cui l'acido bempedoico è stato aggiunto alla massima dose tollerata di farmaci ipolipemizzanti la riduzione corretta per il placebo dei livelli di C-LDL alla settimana 12 rispetto al basale, corretta per placebo, è risultata compresa tra 17,4% e 18,1%^{44,45}. Nei due studi condotti su pazienti intolleranti alle statine la riduzione, corretta per il placebo, dei livelli di C-LDL alla settimana 12 rispetto al basale è risultata compresa tra 21,4% e 28,5%^{46,47} (Fig. 3).

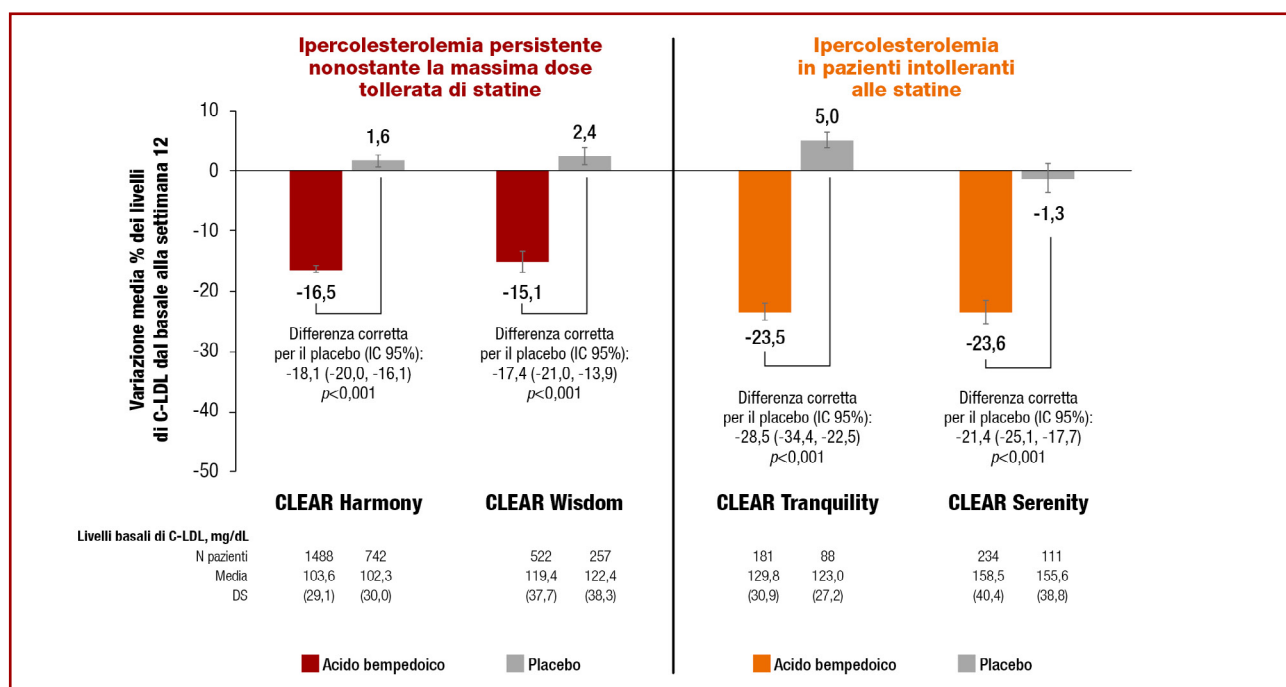


Figura 3.

Effetto dell'acido bempedoico sui livelli di C-LDL negli studi CLEAR Harmony e CLEAR Wisdom (sx) e CLEAR Serenity e CLEAR Tranquility (dx) (da Ballantyne CM, 2021, mod.⁴⁸). IC, intervallo di confidenza; C-LDL, colesterolo contenuto nelle lipoproteine a bassa densità.

Questi miglioramenti nei livelli di C-LDL si sono mantenuti per tutto il *follow-up*, fino a 53 settimane, e si sono associati a un andamento simile di altri parametri lipidici, quali HDL-C, colesterolo totale, apolipoproteina B. Nell'insieme, questi dati dimostrano che l'acido bempedoico è un'opzione terapeutica efficace nel ridurre i livelli di C-LDL, sia in combinazione con la massima dose tollerata di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con ASCVD e/o HeFH, sia in monoterapia nei pazienti intolleranti alle statine⁴⁸.

Inoltre, in tutti e quattro gli studi di fase III l'aggiunta dell'acido bempedoico è risultata associata a una riduzione significativa dei livelli di hsCRP, un fattore prognostico riconosciuto per i futuri eventi CV, suggerendo la possibilità che l'acido bempedoico possa esercitare anche degli effetti antinfiammatori (Fig. 4)⁴⁸.

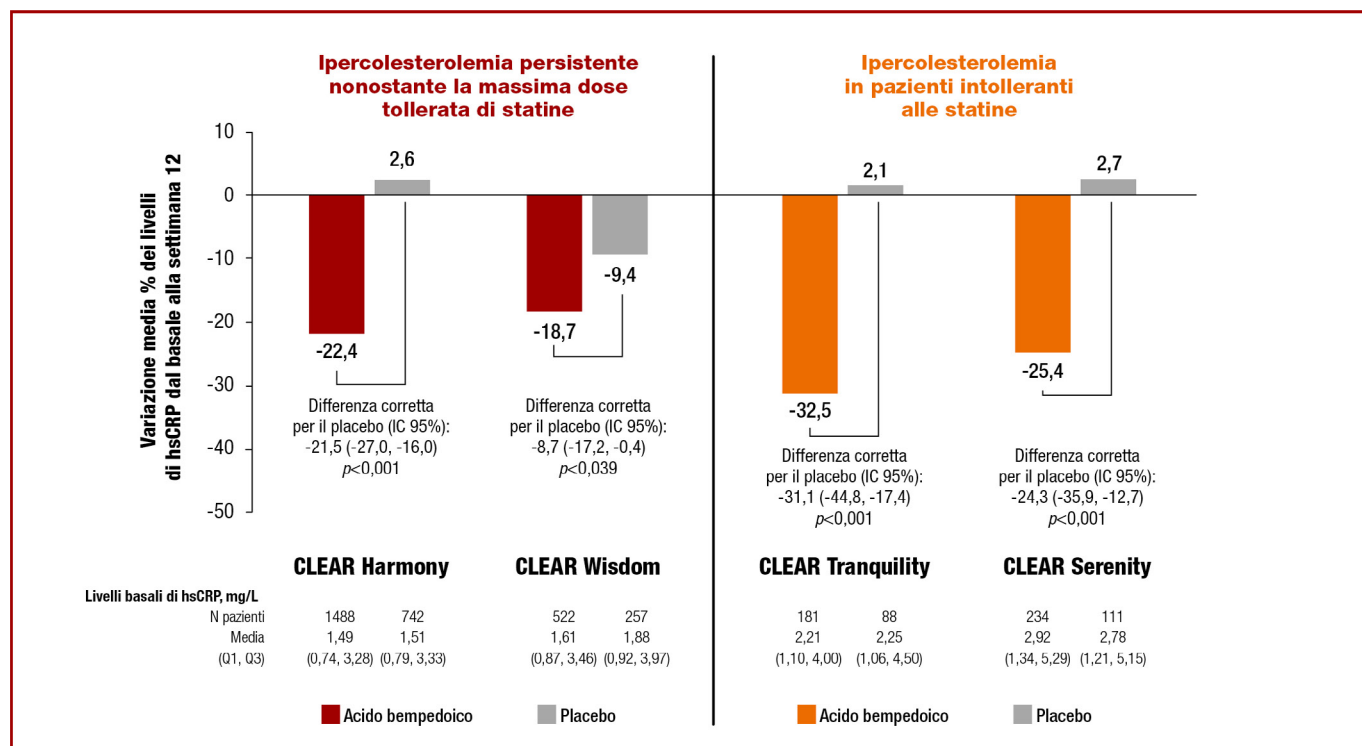


Figura 4.

Effetto dell'acido bempedoico sui livelli di hsCRP negli studi CLEAR Harmony e CLEAR Wisdom (sx) e CLEAR Serenity e CLEAR Tranquility (dx) (da Ballantyne CM, 2021, mod.⁴⁸). IC, intervallo di confidenza, hsCRP, proteina C reattiva ad alta sensibilità.

Poiché ezetimibe è utilizzato con terapia di *add-on* alle statine o come alternativa per i pazienti intolleranti a questi farmaci, un ulteriore *trial* di fase III ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una combinazione fissa acido bempedoico + ezetimibe in pazienti ad elevato rischio CV a causa della presenza di ASCVD, fattori di rischio CV multipli o HeFH, randomizzati al trattamento con la combinazione fissa acido bempedoico + ezetimibe, acido bempedoico in monoterapia, ezetimibe in monoterapia o placebo⁵⁰. Il 45,6% dei pazienti arruolati presentava diabete mellito, l'85,4% ipertensione. La combinazione fissa acido bempedoico + ezetimibe ha determinato una riduzione dei livelli di C-LDL, corretto per placebo, del 38% alla settimana 12, rispetto a una riduzione del 25% con ezetimibe in monoterapia e del 19% con acido bempedoico in monoterapia. La monoterapia con ezetimibe ha esercitato un effetto limitato sui livelli di hsCRP (-8,2%), rispetto alla marcata riduzione osservata con l'acido bempedoico in monoterapia (-31,9%). La combinazione fissa è risultata associata a una riduzione del 35,1% dei livelli di hsCRP, rispetto a un aumento del 21,6% osservato con il placebo⁴⁹.

Per quanto riguarda la sicurezza, i più frequenti eventi avversi emergenti durante il trattamento, riportati nell'ambito dei quattro studi di fase III con l'acido bempedoico, sono stati nasofaringite, infezioni del tratto urinario e artralgia, tutti registrati con una frequenza inferiore nei pazienti trattati con acido

bempedoico rispetto a quelli ricevuti placebo. Il profilo di sicurezza è risultato identico sia in caso di utilizzo in monoterapia, sia in caso di associazione con la massima dose tollerata di statine o di ezetimibe, così come in caso di utilizzo della combinazione fissa acido bempedoico + ezetimibe⁴⁸. In particolare, per quanto riguarda l'utilizzo in *add-on* alle statine, nell'ambito degli studi di fase III l'acido bempedoico non è risultato associato ad alcun aumento significativo dell'incidenza di eventi avversi di tipo muscolare tipicamente associati all'impiego di statine, quali la mialgia e la debolezza muscolare⁵⁰. Tra i pazienti già in terapia con statine (il 51% ad alta intensità), l'impiego di acido bempedoico è risultato associato a una frequenza di spasmi muscolari, mialgia e debolezza muscolare simile al placebo^{44,45}; analogamente, nei pazienti intolleranti alle statine, l'impiego di acido bempedoico non è risultato associato ad alcun aumento dei sintomi muscolari rispetto al placebo^{46,47}.

Nell'insieme, i dati della fase III di sviluppo clinico, relativi a oltre 3000 pazienti, non comprendono alcun caso di miopatia o di rhabdomiolisi, nonostante l'arruolamento di pazienti che avevano manifestato sintomi muscolari durante la precedente terapia con statine, confermando il profilo di sicurezza favorevole dell'acido bempedoico, probabilmente conseguente al suo peculiare meccanismo d'azione, che evita l'esposizione del tessuto muscolare alla sua forma attiva⁴⁸.

Nei pazienti trattati con acido bempedoico, le analisi di sicurezza hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di livelli elevati di acido urico (0,8 mg/dl rispetto al basale), che in alcuni pazienti possono portare a iperuricemia o a gotta, e della creatinina sierica (0,04 mg/dl rispetto ai valori basali). Tali aumenti sono verosimilmente dovuti all'effetto dell'acido bempedoico sul trasportatore renale, l'OAT2, coinvolto nell'escrezione sia della creatinina sia dell'acido urico, e sono reversibili alla sospensione del farmaco⁵⁰.

Eventi avversi definiti come nuova insorgenza di diabete/iperglicemia sono stati riportati meno frequentemente nel braccio di trattamento con acido bempedoico rispetto a quanto osservato nel gruppo placebo⁵¹.

L'effetto dell'acido bempedoico sugli eventi CV è stato valutato nell'ambito dello studio CLEAR Outcomes (*Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen*), condotto su pazienti ad alto rischio CV in prevenzione primaria o secondaria, incapaci (per intolleranza o per decisione volontaria) di assumere i dosaggi di statine raccomandati dalle linee guida⁵². Sono stati arruolati in totale 13.970 pazienti, randomizzati al trattamento con acido bempedoico (n=6992) o placebo (n=6978), seguiti per un *follow-up* mediano di 40,6 mesi. Il rischio di un evento incluso nell'*endpoint* primario combinato (morte per cause CV, IM non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica) è risultato del 13% inferiore nei pazienti trattati con acido bempedoico rispetto a quelli ricevuti placebo (11,7% vs 13,3%, HR 0,87; p=0,004)⁵². Il trattamento con acido bempedoico ha inoltre determinato una riduzione rispetto al placebo del 15% (8,2% vs 9,5%, HR 0,85; p=0,006) del rischio di un evento incluso nell'*endpoint* secondario combinato (morte per cause CV, IM non fatale, ictus non fatale), del 23% (3,7% vs 4,8%, HR 0,77; p=0,002) del rischio di IM fatale o non fatale e del 19% (6,2% vs 7,6, HR 0,81; p=0,001) del rischio di rivascolarizzazione coronarica⁵².

3. Indicazioni

Sulla base delle evidenze disponibili, l'acido bempedoico è stato approvato negli Stati Uniti e in Europa nel 2020 per il trattamento delle dislipidemie, in associazione a dieta e/o statine, in pazienti con HeFH o ASCVD. In Italia, il farmaco è disponibile per l'impiego in monoterapia (NILEMDO)⁵³ o in combinazione fissa con ezetimibe (NUSTENDI)⁵⁴. Si riportano di seguito le rispettive indicazioni:

1. NILEMDO è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta⁵³:

- in associazione a una statina o con una statina in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di C-LDL con la dose massima tollerata di una statina*;
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.

NUSTENDI è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta⁵⁴:

- in associazione a una statina nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di C-LDL con la dose massima tollerata di una statina oltre a ezetimibe*;
- in monoterapia in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso, che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di C-LDL solo con ezetimibe;
- nei pazienti già in trattamento con l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe sotto forma di compresse distinte, con o senza statina.

**Terapia rimborsata in pazienti a distanza dal target terapeutico non superiore al 20% nonostante il trattamento di 1° e 2° livello (per target raccomandati rispetto ai livelli di rischio fare riferimento alla Nota 13)⁵⁵.*

4. Ruolo dell'acido bempedoico nella gestione delle dislipidemie

Nonostante la riduzione dell'incidenza e della mortalità registrate negli ultimi anni in molti Paesi europei, l'ASCVD rimane un'importante causa di morbidità e di mortalità. Come affermano le linee guida ESC 2021 sulla prevenzione CV nella pratica clinica, il raggiungimento dei livelli target raccomandati di C-LDL è di fondamentale importanza nei pazienti a rischio elevato e molto elevato¹³. In questa popolazione di pazienti, una terapia di combinazione si rende necessaria almeno nell'80% dei casi per poter raggiungere i nuovi target terapeutici⁵⁶. Poiché l'associazione di statine ed ezetimibe consente di raggiungere i livelli target di C-LDL in circa il 50% dei casi, almeno un terzo dei pazienti a rischio elevato o molto elevato richiede un terzo agente per via orale o una terapia iniettiva⁵⁷. Poter disporre di un trattamento per via orale con un profilo di tollerabilità favorevole dal punto di vista muscolare rappresenta una strategia attraente per garantire l'efficacia del trattamento ipolipemizzante anche attraverso una migliore aderenza alla terapia prescritta. L'effetto osservato sui livelli di hsCRP suggerisce inoltre un possibile ruolo nel ridurre il rischio CV residuo associato all'infiammazione⁵⁸. Ciò ha implicazioni anche economiche, in quanto se statine ed ezetimibe sono disponibili a un costo relativamente basso (pari a circa 100 euro/anno), gli inibitori della PCSK9 hanno un costo molto più elevato (pari a circa 5000-7000 euro/anno). In questo scenario, l'impiego dell'acido bempedoico potrebbe ridurre la necessità di ricorrere agli inibitori della PCSK9, consentendo un risparmio sostanziale sui costi⁵⁸.

Bibliografia

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J 2016;37:3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:2459-2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
3. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2020;41:2313-2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid

- modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>
 6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
 7. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:824-835. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
 8. Wichaiyo S, Supharattanasitthi W. Bempedoic Acid: A New Non-statin Drug for the Treatment of Dyslipidemia. *Clin Drug Investig* 2021;41:843-851. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01075-w>
 9. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur* 2023;29:100624. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100624>
 10. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med* 2001;5:378-387. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x>
 11. Schönbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II18-26. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129505.34151.23>
 12. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>
 13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
 14. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:464-474. <https://doi.org/10.1177/2047487314525531>
 15. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity. *Circ Res* 2019;124:328-350. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.118.312782>
 16. Phan BAP, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:415-427. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S33664>
 17. Ferraro RA, Leucker T, Martin SS, et al. Contemporary Management of Dyslipidemia. *Drugs* 2022;82:559-576. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01691-6>
 18. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
 19. Oyama K, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol and clinical outcomes of combining ezetimibe with statin therapy in IMPROVE-IT. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1499-1507. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.011>
 20. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008;101:1606-1613. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.01.041>
 21. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9. From Basic Science Discoveries to Clinical Trials. *Circ Res* 2018;122:1420-1438. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.118.311227>
 22. Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9 – A journey to cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2018;379:2161-2162. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1813758>
 23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
 24. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
 25. Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:387-396. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.039>
 26. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012;308:2497-2506. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.25790>
 27. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant

- patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758-769. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
28. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet* 2014;383:60-68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61914-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61914-5)
 29. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol* 2018;14:433-442. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0067>
 30. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4). *ClinicalTrials.gov*. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>
 31. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-1509. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>
 32. Kastelein JJP, Kereiakes DJ, Cannon CP, et al. Effect of alirocumab dose increase on LDL lowering and lipid goal attainment in patients with dyslipidemia. *Coron Artery Dis* 2017;28:190-197. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000438>
 33. Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol* 2017;9:76-91. <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i2.76>
 34. Ballantyne CM, Davidson MH, MacDougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphatase citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1154-1162. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.050>
 35. Daikuhara Y, Tsunemi T, Takeda Y. The role of ATP citrate lyase in the transfer of acetyl groups in rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1968;158:51-61. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(68\)90071-8](https://doi.org/10.1016/0304-4165(68)90071-8)
 36. Tummala R, Gupta M, Devanabanda AR, et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Ann Med* 2022;54:1287-1296. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2059559>
 37. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
 38. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, et al. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012;6:208-215. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.003>
 39. Jadhav SB, Crass RL, Chapel S, et al. Pharmacodynamic effect of bempedoic acid and statin combinations: predictions from a dose-response model. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8:578-586. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab064>
 40. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:676-683. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302677>
 41. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2015;9:295-304. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.03.003>
 42. Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, et al. Effect of ETC-1002 on serum Low-Density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy. *Am J Cardiol* 2016;117:1928-1933. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.03.043>
 43. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, et al. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis* 2021;320:122-128. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.023>
 44. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022-1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
 45. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of Bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1780-1788. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>
 46. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011662. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>
 47. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018;277:195-203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>
 48. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, et al. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:853-864. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07147-5>
 49. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:593-

603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
50. Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol* 2020;14:649-659.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.009>
51. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020;5:1124-1135. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314>
52. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
53. Nilemdo. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
54. Nustendo. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
55. Aggiornamento del piano terapeutico per «Nilemdo» e «Nustendi» nei pazienti con ipercolesterolemia. Determina n. DG/536/2023. (23A07217) GU Serie Generale n. 4 del 05-01-2024.
56. Catapano AL, Ray KK, Tokgozoglu L. Prevention guidelines and EAS/ESC guidelines for the treatment of dyslipidaemias: a look to the future. *Atherosclerosis* 2022;340:51-52. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.021>
57. Allahyari A, Jernberg T, Hagström E, et al. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J* 2020;41:3900-3909. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa034>
58. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, et al. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep* 2022;24:791-801. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01054-2>

realizzato con il contributo non condizionante di Daiichi Sankyo



© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>