

**TERAPIA**

# **EFFICACIA IPOLIPEMIZZANTE E TOLLERABILITÀ DELL'ACIDO BEMPEDOICO NELLA PRATICA CLINICA REALE: STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO**

## **Lipid-lowering efficacy and tolerability of bempedoic acid in a real-world setting: a single-centre observational study**

**SERGIO D'ADDATO<sup>1,2</sup>, DANIELA NARDI<sup>1,2</sup>, LUCIA DE SIMONE<sup>1,2</sup>, MARCO BALLETTA<sup>1,2</sup>,  
FEDERICA FOGACCI<sup>2,3</sup>, LUCIANO POTENA<sup>1,2</sup>, ARRIGO FRANCESCO GIUSEPPE CICERO<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Medicina Interna Cardiovascolare, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare,  
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italia;

<sup>2</sup>Centro di Studio e Ricerca della Ipertensione Arteriosa e Rischio Cardiovascolare,  
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Italia;

<sup>3</sup>Dipartimento di Farmacologia Medica, Facoltà di Medicina, Università Atatürk, Erzurum, Turchia

### **SUMMARY**

**Background.** In clinical practice, achieving LDL-C targets remains challenging, particularly in patients with statin intolerance or suboptimal lipid control despite background therapy.

**Objectives.** To assess, in a real-world setting, the lipid-lowering efficacy and tolerability of bempedoic acid, either as monotherapy or in combination with ezetimibe, in patients with dyslipidaemia.

**Methods.** This was a single-centre, retrospective, observational study. Overall, 252 patients with heterozygous familial primary hypercholesterolaemia, non-familial primary hypercholesterolaemia, or mixed dyslipidaemia treated with bempedoic acid 180 mg/day, either alone or as a fixed-dose combination with ezetimibe, were included. Data were collected at baseline and at 3, 9, and 21 months. The primary endpoint was change in LDL-C over time and achievement of the individual LDL-C target.

**Results.** Bempedoic acid significantly reduced LDL-C as early as 3 months, with maintenance of effect at subsequent follow-up visits, from 139.08 mg/dL at baseline to 100.28 mg/dL at 3 months and 91.97 mg/dL at 21 months. Non-high-density lipoprotein cholesterol was also significantly reduced. The effect was more pronounced with the

*Indirizzo per la corrispondenza*

Sergio D'Addato  
sergio.daddato@unibo.it

bempedoic acid/ezetimibe combination than with monotherapy. Achievement of the LDL-C target was observed in 67.3%, 67.3%, and 76.0% of evaluable patients according to AIFA criteria, and in 39.0%, 44.0%, and 54.0% according to 2019 ESC/EAS targets. Treatment was well tolerated overall.

**Conclusions.** In real-world clinical practice, bempedoic acid confirms its role as an effective and generally well-tolerated option, particularly when combined with ezetimibe, in patients with statin intolerance or persistent failure to achieve LDL-C targets.

**Keywords:** *Bempedoic Acid, Dyslipidaemia, LDL-C, Ezetimibe, Tolerability, Real-world evidence.*

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morte e disabilità a livello globale; nel 2023 sono state associate a 19,2 milioni di decessi e a 626 milioni di casi prevalenti, e tra i principali determinanti modificabili del rischio cardiovascolare un ruolo centrale continua a essere svolto dal colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) (1).

In questo scenario, la riduzione dell'LDL-C resta uno dei cardini della prevenzione cardiovascolare, e le evidenze più recenti confermano come un abbassamento più precoce e più intenso dei suoi livelli si associ a un beneficio clinico maggiore (2, 3).

Nonostante ciò, nella pratica clinica il raggiungimento dei target raccomandati di LDL-C rimane ampiamente insoddisfacente, anche nei pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto (4-6).

Nello studio DA VINCI, uno studio osservazionale multicentrico europeo, l'applicazione retrospettiva dei target della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Aterosclerosi (ESC/EAS) 2019 mostrava come solo il 34% dei pazienti fosse a target per LDL-C e appena il 30% raggiungesse contemporaneamente gli obiettivi di LDL-C e colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità (non-HDL-C) (4).

Un quadro analogo emerge dallo studio SANTORINI, uno studio osservazionale prospettico multinazionale su pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto, nel quale il

raggiungimento dei target di LDL-C secondo le linee guida ESC/EAS 2019 migliorava tra la valutazione basale e il follow-up a 1 anno, passando complessivamente dal 21,2% al 30,9%, pur restando insoddisfacente nella maggior parte dei pazienti (7). Nelle coorti nazionali, la quota di pazienti a target di LDL-C aumentava dal 20,8% al 35,0% nella popolazione italiana, dal 25,7% al 29,7% in quella irlandese e dal 26,5% al 34,1% nella sottopopolazione spagnola, mentre nella coorte portoghese tendeva a ridursi (5, 6, 8-10). Nella coorte austriaca, solo il 36% dei pazienti risultava a target di LDL-C; per quanto un'analisi di simulazione basata sull'aggiunta sequenziale di ezetimibe e, successivamente, di acido bempedoico suggerisse come, in tale scenario, la quota di pazienti a target sarebbe potuta aumentare fino al 69% (11).

Nel loro insieme, questi dati indicano chiaramente come, nonostante la disponibilità di terapie efficaci, persista un ampio divario tra raccomandazioni e pratica clinica, rendendo necessario individuare strategie terapeutiche capaci di migliorare in modo più incisivo il controllo dell'LDL-C (4, 5, 8).

In questo scenario, l'acido bempedoico si configura come un'opzione terapeutica di particolare rilievo. Inibitore orale dell'ATP-citrato liasi, è attivato prevalentemente a livello epatico e non nel muscolo scheletrico; tale peculiarità ne supporta l'impiego nei pazienti con intolleranza alle statine o in quelli che richiedono un'ulteriore riduzione dell'LDL-C nonostante il trattamento di base massimamente tollerato (12-14).

Le evidenze disponibili indicano come l'acido bempedoico eserciti un effetto ipolipemizzante consistente, di entità variabile in funzione del profilo clinico del paziente e del trattamento ipolipemizzante di base (15-17). Nei trial randomizzati e nelle pooled analyses, la riduzione dell'LDL-C è risultata compresa tra il 17,8% e il 24,5% nei pazienti in trattamento con statine o statino-intolleranti, raggiungendo il 26,5% in monoterapia e il 39,2% in associazione combinata con ezetimibe nei pazienti non in trattamento con statine (14, 16, 17). Anche le evidenze real-world confermano questo profilo di efficacia, con riduzioni dell'LDL-C già a 3 mesi comprese tra il 21% e il 26% con acido bempedoico e fino al 33% con l'associazione acido bempedoico/ezetimibe (18, 19).

Un dato di particolare rilievo emerge dal trial CLEAR Outcomes: in 13.970 pazienti intolleranti alle statine, l'acido bempedoico ha determinato a 6 mesi una riduzione dell'LDL-C di 29,2 mg/dL e una diminuzione dell'endpoint cardiovascolare primario dal 13,3% all'11,7% rispetto al placebo (hazard ratio 0,87) (20).

Alla luce di queste evidenze, il presente studio si è proposto di valutare, in una coorte real-world di pazienti con dislipidemia, l'efficacia ipolipemizzante e la tollerabilità dell'acido bempedoico, in monoterapia o in associazione con ezetimibe, con particolare attenzione alla riduzione dell'LDL-C e del non-HDL-C, al raggiungimento del target di LDL-C e al profilo di sicurezza laboratoristico.

## Pazienti e Metodi

### *Disegno dello studio e aspetti etici*

Abbiamo condotto uno studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico, mediante revisione dei dati clinici e laboratoristici di pazienti seguiti presso il Centro Aterosclerosi e Dislipidemie dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, con raccolta dei dati avviata nell'aprile 2023.

Sono stati inclusi pazienti con ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote, ipercolesterolemia primaria non familiare o dislipidemia mista, candidati al trattamento con acido bempedoico nell'ambito della normale pratica clinica. Lo studio è stato condotto in conformità ai principi della Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico dell'Area Vasta Emilia Centro (Codice: LLD-RP2018).

### *Criteri di eleggibilità e trattamento*

L'eleggibilità al trattamento con acido bempedoico è stata definita secondo i criteri regionali di rimborsabilità, nei pazienti per i quali, ai fini del raggiungimento del target lipidico, era ritenuta sufficiente un'ulteriore riduzione di LDL-C di circa il 20% (21).

In particolare, il farmaco è stato preso in considerazione nei seguenti scenari clinici:

- 1) mancato raggiungimento del target di LDL-C nonostante trattamento con statina alla massima dose tollerata associata a ezetimibe;
- 2) mancato raggiungimento del target di LDL-C in corso di ezetimibe in presenza di controindicazione o intolleranza alle statine;
- 3) mancato raggiungimento del target di LDL-C in corso di statina alla massima dose tollerata in presenza di intolleranza a ezetimibe; oppure
- 4) intolleranza concomitante a statine ed ezetimibe.

La classe di rischio cardiovascolare e il relativo target di LDL-C sono stati definiti sulla base della valutazione clinico-anamnestica e della stratificazione del rischio adottata nella pratica clinica del centro, in accordo con la Nota 13 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (22).

Sono stati esclusi i pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (estimated glomerular filtration rate, eGFR) <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, iperuricemia o anamnesi di gotta.

L'acido bempedoico è stato prescritto al dosaggio di 180 mg una volta al giorno, in monoterapia (Nilemdo) oppure in associazione fissa

con ezetimibe (Nustendi) 10 mg, sulla base dell'indicazione clinica e del trattamento ipolipemizzante concomitante.

#### *Raccolta dei dati, follow-up ed analisi statistica*

Per ciascun paziente sono stati raccolti i dati clinici e laboratoristici al basale e ai successivi controlli di follow-up, previsti approssimativamente a 3, 9 e 21 mesi.

Ad ogni visita sono stati rilevati i principali parametri di efficacia, comprendenti colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, trigliceridi e lipoproteina(a) [Lp(a)], oltre a parametri di sicurezza e tollerabilità, tra cui creatinina, eGFR, uricemia, creatinfosfochinasi (CPK), transaminasi glutammico-ossalacetica (GOT), transaminasi glutammico-piruvica (GPT), gamma-glutamyl transferasi (GGT) e bilirubina totale.

L'endpoint primario di efficacia è stato definito come la variazione dei livelli di LDL-C nel tempo e il raggiungimento del target individuale di LDL-C; gli endpoint secondari comprendevano invece le variazioni degli altri parametri lipidici e dei principali indici biochimici di sicurezza.

L'analisi inferenziale è stata condotta mediante test parametrici e non parametrici, con particolare impiego dell'analisi della varianza (ANOVA), del t-test per dati appaiati, del test di Kruskal-Wallis, del test di Friedman e del test di Wilcoxon. La significatività statistica è stata definita per valori di  $p < 0,05$ . In presenza di dati mancanti ai diversi follow-up, le analisi per dati appaiati sono state limitate ai pazienti con monitoraggio completo.

## **Risultati**

Sono stati inclusi 252 pazienti con dislipidemia, per la maggior parte in prevenzione primaria.

Le caratteristiche basali della popolazione, il trattamento ipolipemizzante in atto, le principali indicazioni prescrittive e la distribuzione dei pazienti nei due gruppi terapeutici sono riportati in *Tabella 1*.

L'acido bempedoico ha mostrato un effetto ipolipemizzante già evidente al primo controllo di follow-up, mantenuto anche ai controlli successivi. La riduzione dell'LDL-C rispetto al basale è risultata statisticamente significativa a tutti i tempi di osservazione, con una sostanziale stabilizzazione dell'effetto dopo i primi 3 mesi di trattamento. Un andamento sovrapponibile è stato osservato per il colesterolo non-HDL-C. Anche il colesterolo totale e l'HDL-C hanno mostrato un andamento nel tempo coerente con l'effetto osservato sugli altri parametri lipidici. Al contrario, trigliceridi e lipoproteina(a) [Lp(a)] non hanno evidenziato variazioni statisticamente significative.

I dati quantitativi relativi all'andamento dei parametri lipidici sono riportati in *Tabella 2*.

L'analisi stratificata per trattamento ha evidenziato una riduzione dell'LDL-C in entrambi i sottogruppi, più marcata nei pazienti trattati con l'associazione fissa di acido bempedoico ed ezetimibe. In entrambi i casi, la riduzione è risultata significativa già a 3 mesi e si è mantenuta ai controlli successivi; come indicato in tabella, l'interpretazione dei dati oltre il primo follow-up è supportata dal controllo esplorativo effettuato sui valori aggregati. Anche il raggiungimento del target di LDL-C è risultato frequente già nei primi mesi di trattamento e ha mostrato un andamento favorevole nel tempo, pur rimanendo, come atteso, meno elevato quando valutato secondo i criteri più stringenti delle linee guida ESC/EAS del 2019 rispetto a quelli previsti dalla Nota 13 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). I dati completi relativi ai due regimi di trattamento e al raggiungimento del target di LDL-C sono riportati in *Tabella 2*.

Per quanto riguarda la sicurezza, il trattamento è risultato complessivamente ben tollerato (*Tabella 2*).

La creatinina ha mostrato un lieve incremento iniziale, significativo soltanto al primo controllo, con successiva stabilizzazione ai controlli successivi. In modo speculare, l'eGFR ha mostrato una lieve riduzione iniziale, anch'essa

**Tabella 1** - Caratteristiche della coorte di studio.

| Caratteristiche                                                                                       |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Pazienti inclusi, n                                                                                   | 252        |
| Età media, anni                                                                                       | 65,49      |
| Donne, n (%)                                                                                          | 176 (69,8) |
| Dislipidemia non familiare, n (%)                                                                     | 218 (86,5) |
| Ipercolesterolemia familiare eterozigote, n (%)                                                       | 34 (13,5)  |
| Prevenzione cardiovascolare                                                                           |            |
| Primaria, n (%)                                                                                       | 218 (86,5) |
| Secondaria, n (%)                                                                                     | 34 (13,5)  |
| Terapia ipolipemizzante di base                                                                       |            |
| Statina, n (%)                                                                                        | 75 (29,8)  |
| Ezetimibe, n (%)                                                                                      | 50 (19,8)  |
| Omega-3, n (%)                                                                                        | 8 (3,2)    |
| Fibrati, n (%)                                                                                        | 5 (2,0)    |
| Inibitori di PCSK9, n (%)                                                                             | 19 (7,5)   |
| Nessuna terapia, n (%)                                                                                | 154 (61,1) |
| Intolleranza a statine ed ezetimibe, n (%)                                                            | 69 (27,4)  |
| Mancato raggiungimento del target di LDL-C                                                            |            |
| Con statina (prescritta alla massima dose tollerata) ed ezetimibe, n (%)                              | 65 (25,8)  |
| Con statina (prescritta alla massima dose tollerata, in presenza di intolleranza ad ezetimibe), n (%) | 16 (6,3)   |
| Con solo ezetimibe (in presenza di controindicazione o intolleranza a terapia con statine), n (%)     | 102 (40,5) |

LDL-C: Colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; PCSK9: Proprotein convertasi subtilisina/kexina tipo 9.

**Tabella 2** - Principali esiti di efficacia e sicurezza durante il follow-up.

| Parametro                                   | Basale       | 3 mesi         | 9 mesi        | 21 mesi       |
|---------------------------------------------|--------------|----------------|---------------|---------------|
| LDL-C                                       |              |                |               |               |
| Intera coorte, mg/dL                        | 139,08±45,87 | 100,28±32,78*  | 97,84±29,35*  | 91,97±23,92*  |
| Acido Bempedoico, mg/dL                     | 133,82±48,42 | 100,34±33,14*  | 104,63±33,12* | 95,08±29,71*  |
| Acido Bempedoico / Ezetimibe, mg/dL         | 144,96±42,27 | 100,21±32,71*  | 89,51±21,49*  | 88,61±15,38*  |
| Target LDL-C Nota AIFA 13, % (N valutabili) | —            | 67,28% (N=162) | 67,35% (N=98) | 76,0% (N=50)  |
| Target LDL-C ESC/EAS 2019, % (N valutabili) | —            | 39% (N=162)    | 44% (N=98)    | 54% (N=50)    |
| Colesterolo totale, mg/dL                   | 228,42±55,03 | 184,09±37,28*  | 179,41±34,81* | 171,10±27,50* |
| HDL-C, mg/dL                                | 63,63±17,47  | 58,61±16,23*   | 58,89±16,67*  | 57,35±14,82*  |
| non-HDL-C, mg/dL                            | 164,79±49,55 | 125,31±34,24*  | 120,52±31,49* | 113,28±22,61* |
| Trigliceridi, mg/dL                         | 128,51±75,35 | 127,91±69,58   | 113,39±54,26  | 108,16±46,67  |
| Lp(a), mg/dL                                | 62,10±75,01  | 63,07±72,67    | 59,03±70,54   | 57,71±70,09   |
| Creatinina, mg/dL                           | 0,84±0,16    | 0,89±0,21*     | 0,88±0,18     | 0,87±0,19     |
| eGFR, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>            | 80,62±14,13  | 76,93±17,10*   | 77,18±17,01   | 76,51±16,86   |
| Acido urico, mg/dL                          | 4,85±1,09    | 5,58±1,25*     | 5,83±1,36*    | 5,74±1,23*    |

\* differenza statisticamente significativa vs basale.

Dove non altrimenti specificato, i parametri sono riportati come media ± deviazione standard.

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; EAS: Società Europea dell'Aterosclerosi; eGFR: Velocità di filtrazione glomerulare stimata; ESC: Società Europea di Cardiologia; HDL-C: Colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità; LDL-C: Colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; Lp(a): Lipoproteina(a).

significativa solo nei primi 3 mesi, senza ulteriori peggioramenti nel tempo.

Anche l'uricemia è aumentata nella fase iniziale del trattamento; il confronto con il basale è risultato significativo al primo controllo, mentre ai controlli successivi la persistenza della differenza è riportata in tabella come dato esplorativo derivato dai valori aggregati. I marker secondari di tollerabilità muscolare ed epatica non hanno invece evidenziato alterazioni di rilievo.

## Discussione

In questo studio, il trattamento con acido bempedoico è stato associato ad una riduzione significativa dell'LDL-C e del non-HDL-C già a 3 mesi, con mantenimento dell'effetto ai controlli successivi, confermando nella pratica clinica reale un profilo di efficacia coerente con quello osservato nei trial registrativi e nelle pooled analyses (16, 17, 23).

La maggiore riduzione osservata nei pazienti trattati con l'associazione fissa di acido bempedoico ed ezetimibe rispetto alla monoterapia appare clinicamente plausibile, poiché la letteratura attribuisce alla combinazione una riduzione dell'LDL-C nell'ordine del 38-40%, superiore a quella ottenuta con il solo acido bempedoico (14, 17, 24). Anche la riduzione del non-HDL-C osservata nel nostro campione risulta in linea con quanto riportato negli studi controllati, mentre l'assenza di una variazione significativa dei trigliceridi rispecchia quanto già descritto in una meta-analisi di studi randomizzati (15, 16).

Nel complesso, i nostri dati indicano come l'acido bempedoico mantenga nella pratica clinica reale un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile a quella documentata negli studi interventistici, soprattutto quando impiegato in un contesto terapeutico adeguatamente selezionato (14, 16, 18).

Di particolare interesse è anche il raggiungimento del target di LDL-C, ottenuto da una quota rilevante di pazienti già nelle fasi iniziali

del trattamento (18, 19). Questo dato assume particolare rilievo se confrontato con il persistente divario tra linee guida e pratica clinica documentato nei registri europei contemporanei (4-6). Nello studio DA VINCI e nelle coorti nazionali del SANTORINI, infatti, solo una minoranza dei pazienti raggiungeva i target raccomandati di LDL-C, anche dopo intensificazione terapeutica (4-6, 8).

È plausibile che il risultato positivo osservato nel nostro campione rifletta, almeno in parte, la gestione specialistica del follow-up, la selezione dei pazienti e l'impiego del farmaco in scenari clinici nei quali era prevedibile un'ulteriore riduzione dell'LDL-C coerente con i criteri prescrittivi (5, 6, 18). In questa prospettiva, i nostri dati rafforzano l'idea che l'acido bempedoico rappresenti un'opzione utile nei pazienti che non tollerano le statine o nei quali i valori di LDL-C restano superiori al target nonostante il trattamento ipolipemizzante standard (13, 14, 25).

Sul piano della sicurezza, il lieve incremento iniziale di uricemia e creatinina osservato nella nostra esperienza, seguito da una sostanziale stabilizzazione, appare coerente con i dati già presenti in letteratura (16, 26, 27). In una meta-analisi di trial clinici controllati di fase 2 e 3, il trattamento con acido bempedoico è stato infatti associato ad un incremento medio dei livelli di acido urico di 0,73 mg/dL e ad un aumento di 0,04 mg/dL di creatinina (26). Analogamente, nelle pooled analyses di sicurezza sono stati riportati aumenti modesti di uricemia, creatinina ed enzimi epatici, generalmente precoci, stabili nel tempo e reversibili alla sospensione (16, 27).

Allo stesso tempo, l'assenza di segnali rilevanti di tossicità muscolare nel nostro studio appare coerente sia con il razionale farmacologico del farmaco sia con i dati dei trial, nei quali l'incidenza di eventi muscolari risultava sovrapponibile o inferiore al placebo (12, 27, 28).

Questo profilo di tollerabilità assume particolare rilievo in una popolazione come la nostra, composta in larga parte da pazienti con intol-

ranza alle statine o con necessità di intensificare il trattamento ipolipemizzante (13, 14, 18).

Il significato clinico dei nostri risultati è oggi ulteriormente rafforzato dal trial CLEAR Outcomes, che ha dimostrato non solo la capacità dell'acido bempedoico di ridurre l'LDL-C, ma anche di ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori (20). Questo aspetto rende particolarmente rilevanti anche i dati osservazionali, poiché suggerisce come la riduzione lipidica ottenuta nella pratica clinica possa tradursi in un beneficio prognostico plausibile, pur in assenza, nel nostro studio, di endpoint cardiovascolari hard (3, 20).

Il nostro studio presenta alcune limitazioni, che devono essere considerate nell'interpretazione dei risultati (18, 19, 23). In primo luogo, il disegno osservazionale, retrospettivo e monocentrico, insieme all'assenza di un gruppo di controllo, limita la forza inferenziale dello studio (18, 19, 23). In secondo luogo, la progressi-

va riduzione del numero di pazienti valutabili ai controlli successivi impone cautela nell'interpretazione del mantenimento dell'effetto nel lungo periodo (19, 23). Infine, la popolazione studiata era eterogenea per profilo di rischio cardiovascolare, trattamento di base e fenotipo lipidico, e lo studio non era disegnato per valutare biomarcatori infiammatori, parametri glicometabolici o outcome cardiovascolari, ambiti nei quali altri lavori hanno suggerito effetti aggiuntivi potenzialmente favorevoli del farmaco (20, 29, 30).

Nel complesso, i nostri dati confermano come il trattamento con acido bempedoico, soprattutto quando associato a ezetimibe, rappresenti una strategia efficace e generalmente ben tollerata per ottimizzare il controllo lipidico nella pratica clinica reale, in particolare nei pazienti con intolleranza alle statine o con persistente mancato raggiungimento del target di LDL-C (17-19).

## RIASSUNTO

**Premesse.** Nella pratica clinica, il raggiungimento dei target di LDL-C resta spesso insoddisfacente, soprattutto nei pazienti con intolleranza alle statine o con controllo lipidico non ottimale nonostante il trattamento di base.

**Obiettivi.** Valutare, nella pratica clinica reale, efficacia ipolipemizzante e tollerabilità dell'acido bempedoico, in monoterapia o in associazione con ezetimibe, in pazienti con dislipidemia.

**Metodi.** Studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico. Sono stati inclusi 252 pazienti con ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote, ipercolesterolemia primaria non familiare o dislipidemia mista, trattati con acido bempedoico 180 mg/die, da solo o in associazione fissa con ezetimibe. I dati sono stati raccolti al basale e a 3, 9 e 21 mesi. Endpoint primario: variazione dell'LDL-C nel tempo e raggiungimento del target individuale di LDL-C.

**Risultati.** L'acido bempedoico ha ridotto significativamente l'LDL-C già a 3 mesi, con mantenimento dell'effetto ai controlli successivi, da 139,08 mg/dL al basale a 100,28 mg/dL a 3 mesi e a 91,97 mg/dL a 21 mesi. Anche il colesterolo non-HDL si è ridotto significativamente. L'effetto è risultato più marcato con l'associazione bempedoico/ezetimibe. Il target di LDL-C è stato raggiunto nel 67,3%, 67,3% e 76,0% dei pazienti valutabili secondo i criteri AIFA, e nel 39,0%, 44,0% e 54,0% secondo i target ESC/EAS 2019. Il trattamento è risultato ben tollerato.

**Conclusioni.** Nella pratica clinica reale, l'acido bempedoico si conferma un'opzione efficace e generalmente ben tollerata, soprattutto in associazione con ezetimibe, nei pazienti con intolleranza alle statine o con persistente mancato raggiungimento del target di LDL-C.

**Parole chiave:** Acido bempedoico, Ipercolesterolemia, LDL-C, Ezetimibe, Tollerabilità, Studio osservazionale.

## Bibliografia

1. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol.* 2025 Dec 2;86(22):2167-2243. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.015.
2. Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M, Bytyçi I, Ceska R, Cicero AFG, Dudek D, Dyrbus K, Fedacko J, Fras Z, Gaita D, Gaviš D, Gierlotka M, Gil R, Gouni-Berthold I,

- Jankowski P, J  rai Z, J  zwiak J, Katsiki N, Latkovskis G, Magda SL, Margetic E, Margoczy R, Mitchenko O, Durak-Nalbantic A, Ostadal P, Paragh G, Petrulioniene Z, Paneni F, Pe  in I, Pella D, Postadzhiyan A, Storian AP, Trbusic M, Udroui CA, Viigimaa M, Vinereanu D, Vlachopoulos C, Vrablik M, Vulic D, Penson PE; International Lipid Expert Panel (ILEP). 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs*. 2024 Dec;84(12):1541-1577. doi: 10.1007/s40265-024-02105-5.
3. Kalra DK, Ray KK, Bajaj A, Kushner PR, Wilcox ML, Dicklin MR, Kirkpatrick CF, Maki KC. Low-density lipoprotein cholesterol lowering and risk of major adverse cardiovascular events in primary prevention trials: A meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2026 Feb 13:S1933-2874(26)00039-5. doi: 10.1016/j.jacl.2026.02.006. Epub ahead of print.
  4. Arif A, Karungi I, Stevens CAT, Elshorbagy A, Ray KK; DA VINCI study group. Attainment of non-high-density lipoprotein cholesterol targets in secondary and primary care: A secondary-analysis of the DA VINCI study. *Atherosclerosis*. 2026 Mar;414:120644. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2026.120644.
  5. Arca M, Calabr   P, Solini A, Pirillo A, Gambacurta R, Ray KK, Catapano AL; SANTORINI Italian Group. Challenges in achieving LDL-C goals: Insights from the Italian SANTORINI study cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2026; 36 (2): 104412. doi: 10.1016/j.numecd.2025.104412.
  6. Rai H, Coughlan JJ, O'Callaghan D, Sheahan R, Murphy R, Burke D, McFadden E, Nolan D, Colleran R, Hazeez-Agbaje A, Ray KK, Catapano AL, Byrne RA; on behalf of SANTORINI study investigators. Lipid-lowering therapy treatment regimens in high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events: results from the Irish cohort of the multinational, observational SANTORINI study. *Ir J Med Sci*. 2025; 194 (6): 2085-2094. doi: 10.1007/s11845-025-04096-y.
  7. Ray KK, Aguiar C, Arca M, Connolly DL, Eriksson M, Ferri  res J, Laufs U, Mostaza JM, Nanchen D, Bardet A, Lamparter M, Chhabra R, Soronen J, Rietzschel E, Strandberg T, Toplak H, Visseren FLJ, Catapano AL; SANTORINI Study Investigators. Use of combination therapy is associated with improved LDL cholesterol management: 1-year follow-up results from the European observational SANTORINI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2024; 31 (15): 1792-1803. doi: 10.1093/eurjpc/zwae199.
  8. Aguiar C, Aguiar P, Sequeira Duarte J, Gil V, Mimoso J, Monteiro P, Pinto FJ, Pinto F, Raposo J, von Hafe P, Ruivo JA, Teixeira C, Catapano AL, Ray KK. Lipid-lowering therapy and LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Portugal: An analysis of the SANTORINI study. *Rev Port Cardiol*. 2026; 45 (2): 51-64. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2025.10.003.
  9. Mostaza JM, Garc  a-Ortiz L, Su  rez Tembra MA, Talavera Calle P, Chimeno Garc  a J, Escolar P  rez V, D  az-D  az JL, Manzano-Espinosa L, Catapano AL, Ray KK, D  az Moya G, Pedro-Botet Montoya J; en representaci  n del grupo de investigadores de SANTORINI Espa  a. Failure of LDL-C goals achievement and underuse of lipid-lowering therapies in patients at high and very high cardiovascular risk: Spanish subset from the European SANTORINI study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2025; 225 (2): 78-84. doi: 10.1016/j.rceng.2024.11.004.
  10. Mostaza JM, Lahoz C, de Y  benes Castro MG, Rubio Campal JM, Vel  squez E, Ibarra Guti  rrez A, D  az JF, Plana N, Rodr  guez-Ma  nero M, de Dios Garc  a-D  az J, Mart  nez Deb  n F, Pav  n de Paz I, Catapano AL, D  az Moya G, Ray KK; en representaci  n del grupo de investigadores de SANTORINI Espa  a. Usage of lipid-lowering therapies in patients at high and very high cardiovascular risk from Spain: one-year follow-up of the Spanish subpopulation from the European SANTORINI study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2025; 225 (8): 502344. doi: 10.1016/j.rceng.2025.502344.
  11. Toplak H, Bilitou A, Alber H, Auer J, Clodi M, Ebenbichler C, Flie  er-G  rzer E, Gelsinger C, Hanusch U, Ludvik B, Maca T, Schober A, Sock R, Speidl WS, Stulnig TM, Weitgasser R, Zirlik A, Koch M, Wienerroither S, Wolowacz SE, Diamand F, Catapano AL. Simulation of bempedoic acid and ezetimibe in the lipid-lowering treatment pathway in Austria using the contemporary SANTORINI cohort of high and very high-risk patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2023; 135 (13-14): 364-374. doi: 10.1007/s00508-023-02221-4.
  12. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20 (7): 791-803. doi: 10.1080/14656566.2019.1583209.
  13. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021; 17 (9): 1031-1038. doi: 10.1080/17425255.2021.1951222.
  14. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24 (10): 791-801. doi: 10.1007/s11883-022-01054-2.
  15. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A sys-

- tematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020; 17 (7): e1003121. doi: 10.1371/journal.pmed.1003121.
16. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Flaim J, Ye Z, Catapano AL. Association of Bempedoic Acid Administration with Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients with Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (10): 1124-1135. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2314.
  17. Laufs U, Ballantyne CM, Banach M, Bays H, Catapano AL, Duell PB, Goldberg AC, Gotto AM, Leiter LA, Ray KK, Bloedon LT, MacDougall D, Zhang Y, Mancini GBJ. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients not receiving statins in phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol.* 2022; 16 (3): 286-297. doi: 10.1016/j.jacl.2022.03.001.
  18. Pavanello C, Cincotto G, Mombelli GG, Castiglione S, Santolamazza C, Calabresi L, Sirtori CR, Alberti A. Clinical implementation of bempedoic acid in blood lipid management: Real-world data from an Italian lipid clinic. *J Clin Lipidol.* 2025; 19 (6): 1628-1636. doi: 10.1016/j.jacl.2025.09.033.
  19. Nelson J, Bloedon L, Lewandowski D, Vaduganathan M, Ajose M, Bonafede M, Sarnes E. LDL-C lowering in patients treated with bempedoic acid in a real-world cohort. *Atheroscler Plus.* 2026; 63: 58-66. doi: 10.1016/j.athplu.2026.01.007.
  20. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J, Bays HE, Moriarty PM, Menon V, Grobbee DE, Louie MJ, Chen CF, Li N, Bloedon L, Robinson P, Horner M, Sasiela WJ, McCluskey J, Davey D, Fajardo-Campos P, Petrovic P, Fedacko J, Zmuda W, Lukyanov Y, Nicholls SJ; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023; 388 (15): 1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
  21. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riclassificazione del medicinale per uso umano «Nilemdo», Determina n. 20/2023 del 13 gennaio 2023, G.U. Serie Generale n. 22 del 27 gennaio 2023; Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riclassificazione del medicinale per uso umano «Nustendi», Determina n. 21/2023 del 13 gennaio 2023, G.U. Serie Generale n. 22 del 27 gennaio 2023.
  22. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 13. Aggiornamento del 19 gennaio 2023. Roma: AIFA.
  23. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, Catapano AL, Laufs U, Stroes ESG, Robinson P, Lei L, Ray KK. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). *Am J Cardiol.* 2022; 174: 1-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.03.020.
  24. Banach M, Penson PE, Farnier M, Fras Z, Latkovskis G, Laufs U, Paneni F, Parini P, Pirro M, Reiner Ž, Vrablik M, Escobar C. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog Cardiovasc Dis.* 2023; 79: 2-11. doi: 10.1016/j.pcad.2023.03.001.
  25. Paponja K, Pećin I, Reiner Ž, Banach M. Bempedoic acid: new evidence and recommendations on use. *Curr Opin Lipidol.* 2024; 35 (1): 41-50. doi: 10.1097/MOL.0000000000000911.
  26. Cicero AFG, Pontremoli R, Fogacci F, Viazzi F, Borghi C. Effect of Bempedoic Acid on Serum Uric Acid and Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of the available Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies. *Drug Saf.* 2020; 43 (8): 727-736. doi: 10.1007/s40264-020-00931-6.
  27. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Bloedon LT, Sasiela WJ, Ye Z, Ballantyne CM. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol.* 2020; 14 (5): 649-659.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.009.
  28. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S, Stroes ESG. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients with Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (7): e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662.
  29. Stroes ESG, Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Laufs U, Mancini GBJ, Ray KK, Sasiela WJ, Zhang Y, Gotto AM Jr. Bempedoic acid lowers high-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol: Analysis of pooled data from four phase 3 clinical trials. *Atherosclerosis.* 2023; 373: 1-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.020.
  30. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Mancini GBJ, Ray KK, Hanselman JC, Ye Z, Bays HE. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24 (5): 868-880. doi: 10.1111/dom.14645.