Dario Leosco
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Università degli Studi di Napoli Federico II

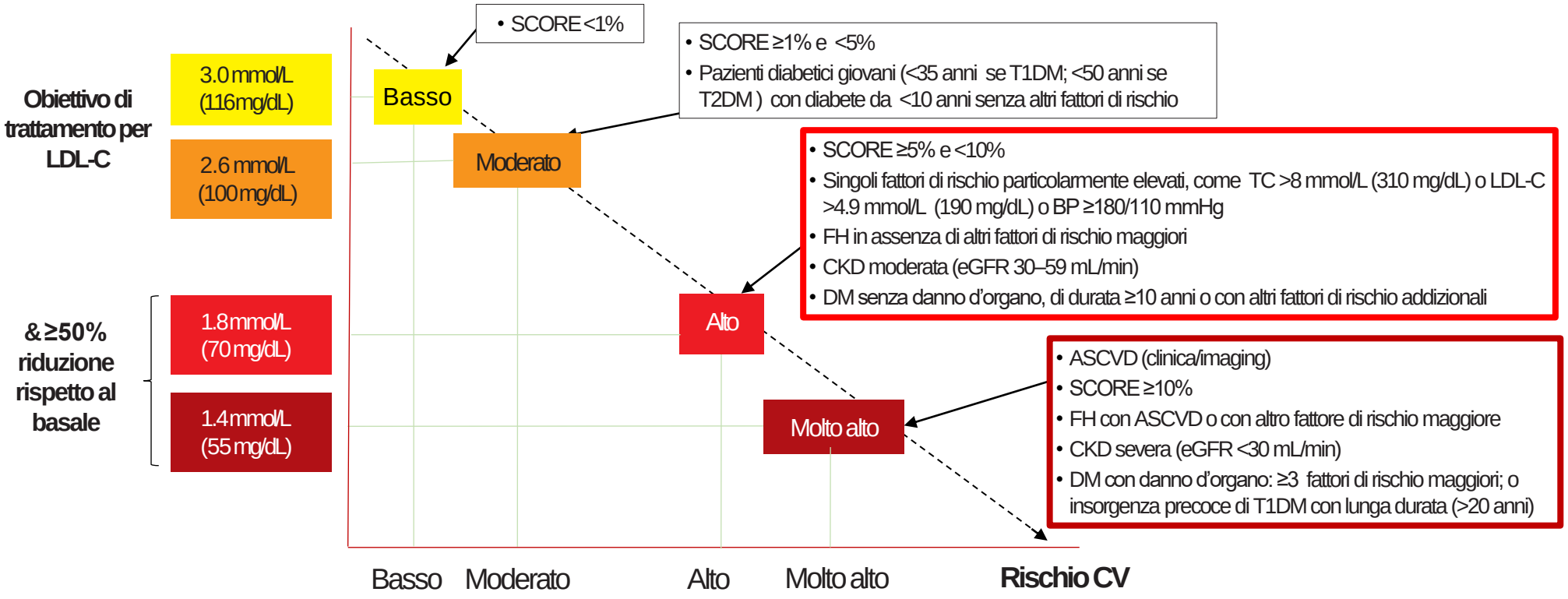
Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare nell’anziano: il management terapeutico

Obiettivo di trattamento in base al rischio cardiovascolare: cosa è cambiato rispetto al 2016 (Linee Guida ESC)

Risk category	LDL goals (starting with untreated LDL-C)	
	2016	2019
Very-high-risk	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 1.8-3.5 (70 - 135 mg/dL)	<1.4 mmol/L (55 mg/dL) and >50% ↓
High-risk	<2.6 mmol/L (100mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 2.6-5.2 (100 - 200 mg/dL)	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) and >50% ↓
Moderate-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	< 2.6 mmol/L (100 mg/dL)
Low-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)

Mach F, et al. *Eur Heart J.* 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. [Epub ahead of print]

Le Linee Guida ESC/EAS 2019



- **Questi obiettivi di trattamento sono più stringenti rispetto al passato perché maggiore è la riduzione assoluta di LDL-C, maggiore è la riduzione del rischio CV**

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111-188

European Heart Journal (2016) **37**, 2315–2381
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

JOINT ESC GUIDELINES

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

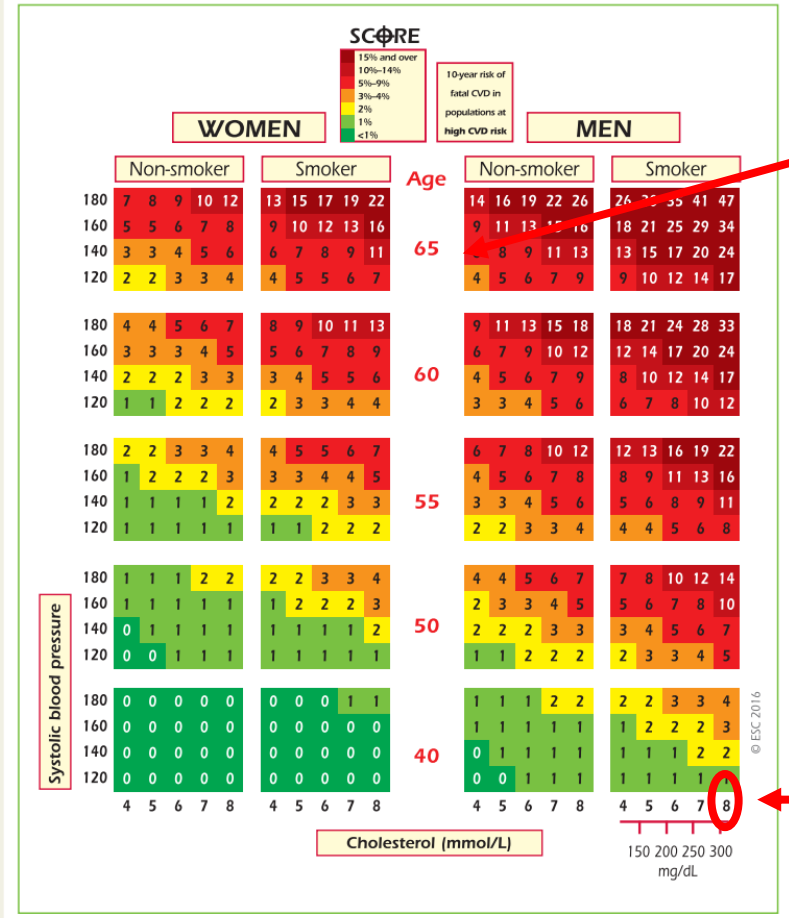


Figure 1 SCORE chart: 10-year risk of fatal cardiovascular disease in populations of countries at high cardiovascular risk based on the following risk factors: age, sex, smoking, systolic blood pressure, total cholesterol. CVD = cardiovascular disease; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

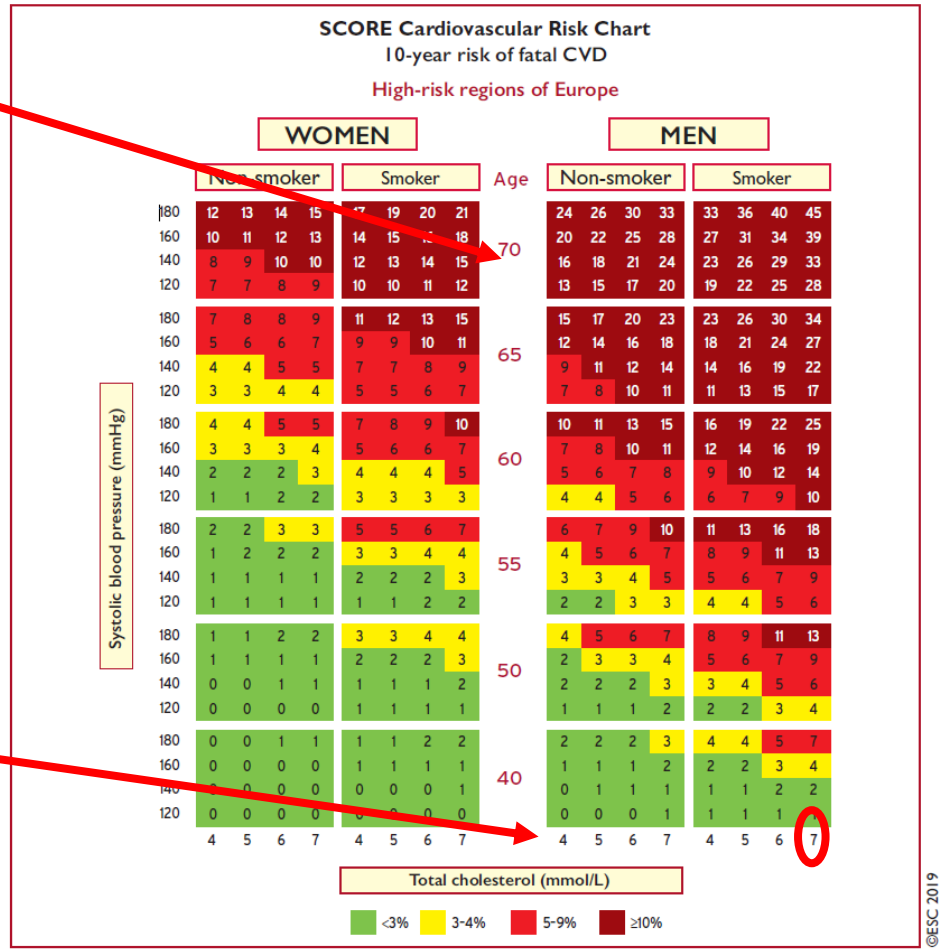
AGE

Cholesterol band

ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2019) **00**, 1–78
doi:10.1093/eurheartj/ehz455

ESC/EAS GUIDELINES

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*



Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials

Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*

Summary

Background Statin therapy has been shown to reduce major vascular events and vascular mortality in a wide range of individuals, but there is uncertainty about its efficacy and safety among older people. We undertook a meta-analysis of data from all large statin trials to compare the effects of statin therapy at different ages.

Lancet 2019; 393: 407–15

See Comment page 379

*Members are listed at the end of the Article

	≤75 years (n=172 321)	>75 years (n=14 483)
Age (years)	61·6 (8·0)	78·8 (2·8)
Sex		
Male	125 783 (73%)	8476 (59%)
Female	46 538 (27%)	6007 (41%)
History of vascular disease	96 088 (56%)	8034 (55%)
History of myocardial infarction	59 654 (35%)	4210 (29%)
History of other symptomatic coronary heart disease	61 767 (36%)	4448 (31%)
History of heart failure (New York Heart Association class II–IV)*	6692 (4%)	2893 (20%)
On dialysis†	3546 (2%)	482 (3%)
History of diabetes	31 919 (19%)	2499 (17%)
Current smoker	35 701 (21%)	1485 (10%)
Treated hypertension	82 213 (48%)	8696 (60%)
Systolic blood pressure (mm Hg)	138·1 (19·5)	143·4 (21·4)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	81·2 (10·6)	78·9 (10·8)
Body–mass index (kg/m²)	27·1 (24·6–30·1)	26·3 (23·8–29·1)
Total cholesterol (mmol/L)	5·4 (1·0)	5·1 (1·0)
LDL cholesterol (mmol/L)	3·3 (0·9)	3·2 (0·8)
HDL cholesterol (mmol/L)	1·2 (0·3)	1·3 (0·3)
Triglycerides (mmol/L)	1·6 (1·2–2·2)	1·4 (1·0–1·9)
Creatinine (μmol/L)‡	94 (80–106)	99 (88–117)

Data are mean SD, n (%), or median (IQR). HOPE-3 participant data for body-mass index (mean 27·2 kg/m² [SD 4·8] among participants ≤75 years and 26·1 kg/m² [4·8] among participants >75 years), triglycerides (1·7 mmol/L [1·1] among participants ≤75 years and 1·6 mmol/L [0·9] among participants >75 years), and creatinine (79 μmol/L [19] among participants ≤75 years and 82 μmol/L [20] among participants >75 years) not included. 50 participants with missing age (49 from MEGA and one from A to Z) were excluded. *All participants from GISSI-HF and CORONA trials only. †All participants from 4D and AURORA trials. ‡Excludes participants on dialysis at randomisation (ie, participants from 4D and AURORA).

Table: **Baseline characteristics**

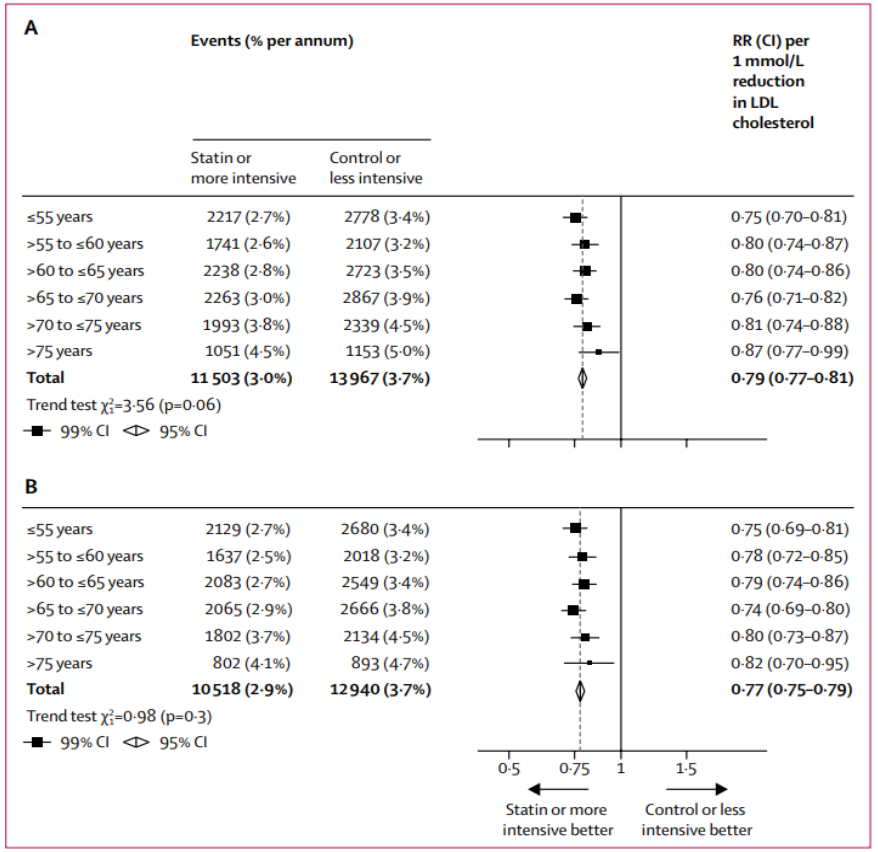


Figure 1: **Effects on major vascular events per mmol/L reduction in LDL cholesterol by age at randomisation**
All studies (A) and excluding four trials that exclusively included patients with heart failure or on dialysis (B). Data from participants with missing baseline data included in the totals. RR=rate ratio.

Interpretation Statin therapy produces significant reductions in major vascular events irrespective of age, but there is less direct evidence of benefit among patients older than 75 years who do not already have evidence of occlusive vascular disease. This limitation is now being addressed by further trials.

ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2019) **00**, 1–78
doi:10.1093/eurheartj/ehz455

ESC/EAS GUIDELINES

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

Recommendations for the treatment of dyslipidaemias in older people (aged >65 years)

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Treatment with statins is recommended for older people with ASCVD in the same way as for younger patients.[217]	I	A
Treatment with statins is recommended for primary prevention, according to the level of risk, in older people aged ≤75 years.[217]	I	A
Initiation of statin treatment for primary prevention in older people aged >75 years may be considered, if at high-risk or above.[217]	IIb	B
It is recommended that the statin is started at a low dose if there is significant renal impairment and/or the potential for drug interactions, and then titrated upwards to achieve LDL-C treatment goals.	I	C

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.

© ESC 2019

evelopment user on 31 August 2019

ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2021) **42**, 3227–3337
doi:10.1093/eurheartj/ehab484

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

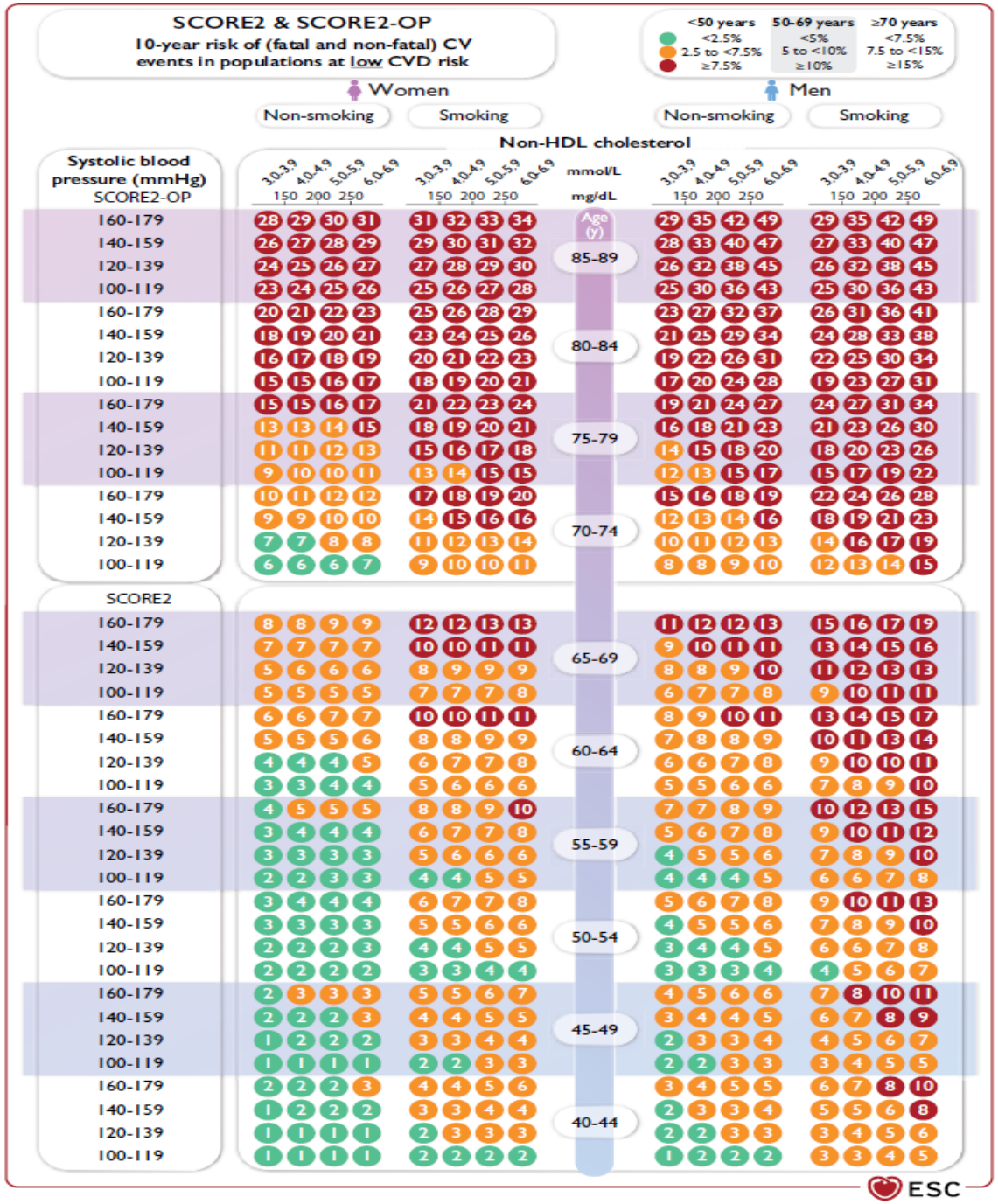
For apparently healthy people >70 years of age, the SCORE2-OP is used.

Recommendations for the treatment of dyslipidaemias in older people (≥70 years).

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Treatment with statins is recommended for older people with ASCVD in the same way as for younger patients.[538,539]	I	A
Initiation of statin treatment for primary prevention in older people aged ≥70 may be considered, if at high risk or above.[538,539]	IIb	B
It is recommended that the statin is started at a low dose if there is significant renal impairment and/or the potential for drug interactions.	I	C

© ESC 2021

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
Adapted from [3]

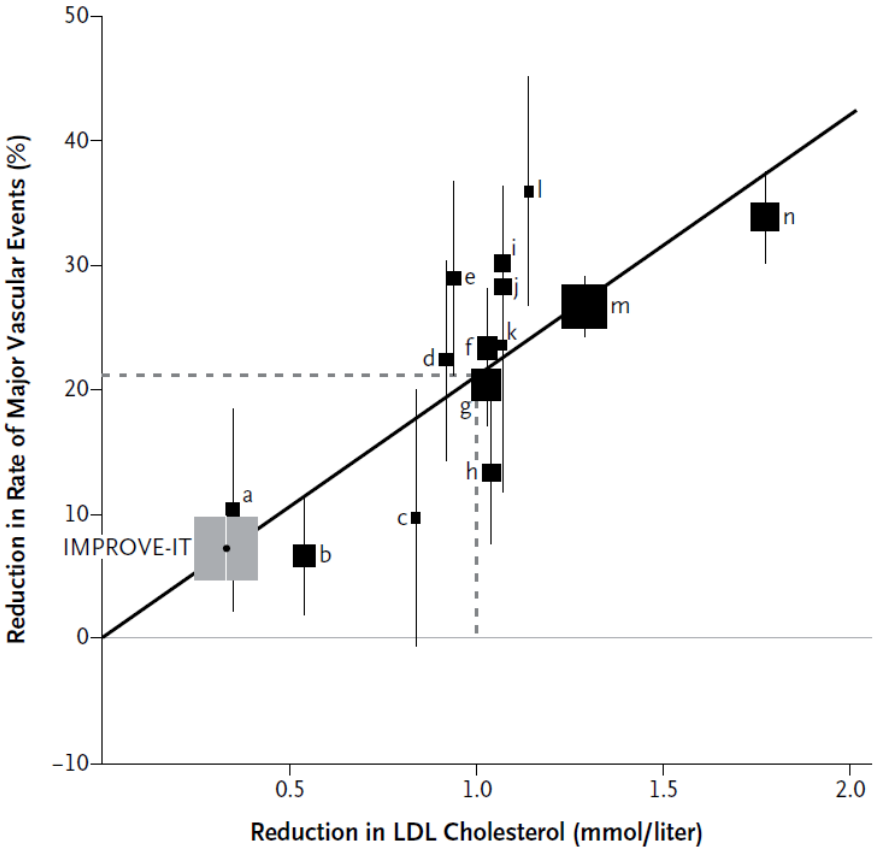


Aumentati livelli LDL-C sono causa di malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD)

Le evidenze raccolte da numerosi trial mostrano che riducendo i livelli di LDL-C il tasso di eventi CV si riduce in maniera lineare.

- **Per la riduzione di 1.0 mmol/L (~39 mg/dL) di LDL-C si ha una riduzione di circa un quinto del tasso di eventi CV, e in particolare:**
  - ✓ **Riduzione del 22% degli eventi vascolari maggiori**
  - ✓ **Riduzione del 23% degli eventi coronarici maggiori[1,2]**

- **Esiste una relazione lineare tra la riduzione assoluta di LDL-C e la riduzione dell'incidenza di eventi vascolari maggiori[2]**



1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020; 41:111-188;
2. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Lancet*. 2010 376:1670–81;

Canon et al N Engl J Med 2015;372:2387-97

[a]GISSI Prevenzione; [b]ALLHAT-LLT; [c]ALERT; [d]LIPS; [e]AFCAPS/TexCAPS; [f]CARE; [g]LIPID; [h]PROSPER; [i]ASCOT-LLA; [j]WOSCOPS; [k]Post CABG; [l]CARDS; [m]HPS; [n]4S

Terapie per la riduzione del C-LDL: Efficacia attesa

Intensità del trattamento ipolipemizzante

Trattamento	Riduzione media C-LDL
Statina a moderata intensità	≈ 30%
Statina ad alta intensità	≈ 50%
Statina ad alta intensità più ezetimibe	≈ 65%
Inibitore di PCSK9	≈ 60%
Inibitore di PCSK9 più statina ad alta intensità	≈ 75%
Inibitore di PCSK9 più statina ad alta intensità più ezetimibe	≈ 85%

Linee guida EAS/ESC sulle dislipidimie 2019

Studio SANTORINI

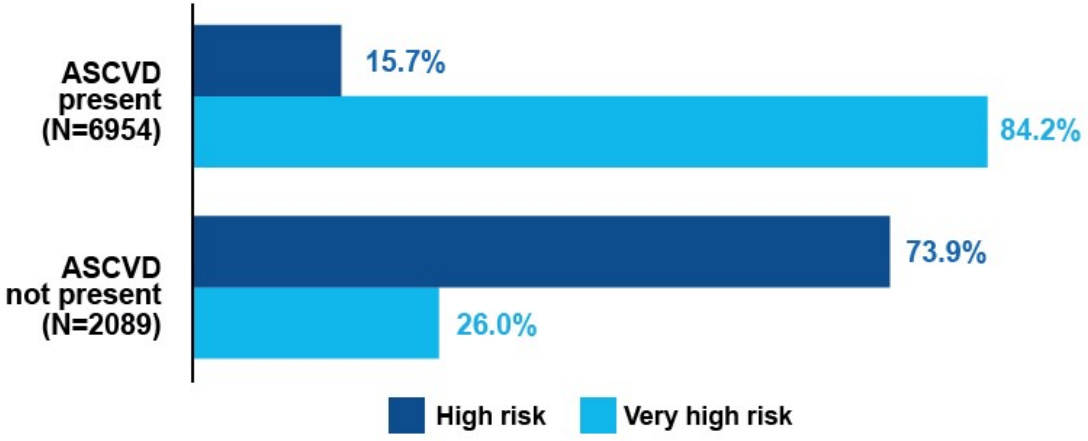
SANTORINI

Primo studio osservazionale europeo a valutare se la gestione dei pazienti con ipercolesterolemia è migliorata dopo le Linee Guida 2019

Obiettivo

Descrivere le caratteristiche dei pazienti e i pattern di trattamento nella gestione dei livelli di LDL-C i pazienti a rischio CV alto e molto alto

- **Studio osservazionale prospettico**
- **14 nazioni europee**
- **Arruolati 9044 pazienti a rischio alto o molto alto con necessità di LLT**
- **Periodo di arruolamento: marzo 2020 → febbraio 2021**



Ray, KK et al. ESC 2022

Studio SANTORINI

SANTORINI

Nonostante le Linee Guida ESC/EAS siano il riferimento più frequente per la classificazione del rischio, i livelli di LDL-C restano sostanzialmente più elevati degli obiettivi raccomandati, con un sottoutilizzo di terapie di combinazione

Table 1. Baseline patient characteristics

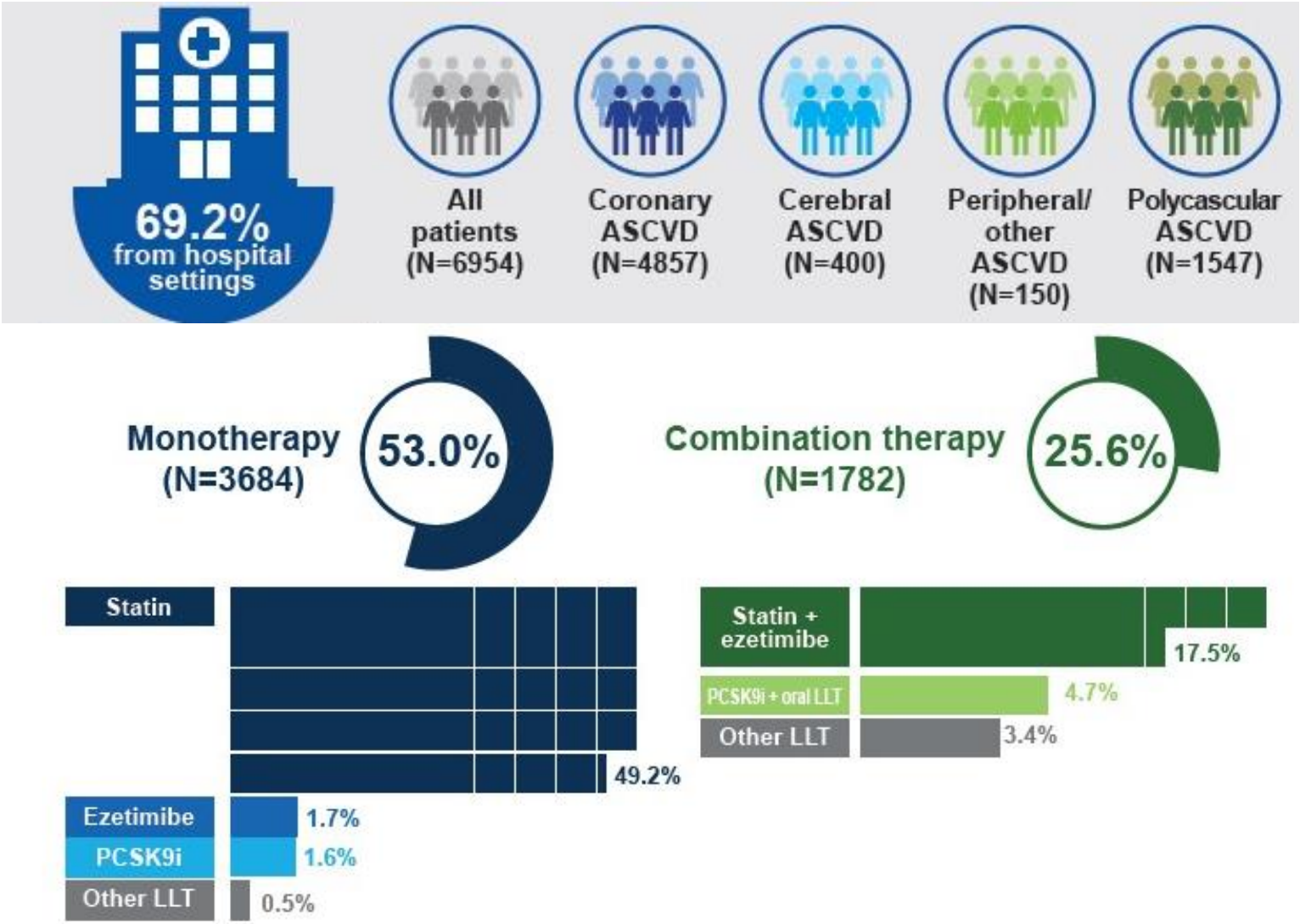
Characteristic	Overall (N=9044)	No ASCVD (N=2089)	ASCVD (N=6954)
Male, n (%)	6563 (72.6)	1218 (58.3)	5345 (76.9)
Age, years, mean (SD)	65.3 (10.9)	62.5 (12.1)	66.1 (10.4)
LDL-C, mean (SD), mmol/L	2.4 (1.21)	2.8 (1.37)	2.3 (1.13)
LDL-C, mg/dL	**93**	**108**	**89**
LDL-C at goal, n (%)	1821 (20.1)	1438 (20.7)	383 (18.3)
Hypertension, n (%)	6372 (70.5)	1346 (64.4)	5026 (72.3)
Diabetes, n (%)	3038 (33.6)	931 (44.6)	2107 (30.3)

Risk classification based on

Ray, KK et al. ESC 2022

Studio SANTORINI

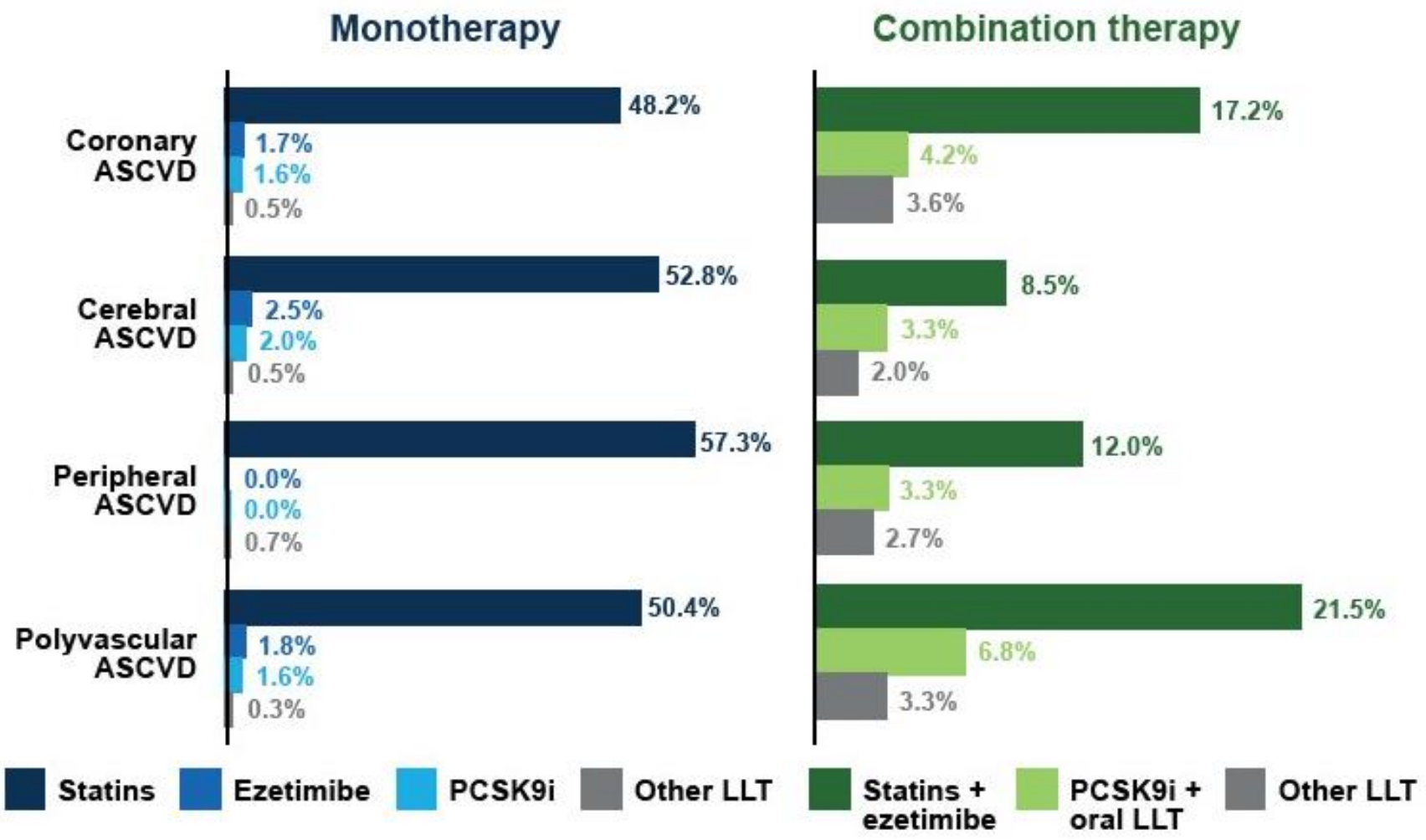
La maggior parte dei pazienti era in terapia con un solo farmaco ipolipemizzante



Catapano et al. ESC 2022

Studio SANTORINI

La maggior parte dei pazienti era in terapia con un solo farmaco ipolipemizzante



ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; LLT, lipid-lowering therapies; PCSK9i, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors.

Catapano et al. ESC 2022

Studio SANTORINI

SANTORINI

Solamente il 20.7% dei pazienti arruolati ha raggiunto il target LDL previsto.
Solo il 15% dei pazienti con ASCVD a sede cerebrale ha raggiunto il goal LDL previsto.

	All patients (N=6954)	Coronary ASCVD (N=4857)	Cerebral ASCVD (N=400)	Peripheral/other ASCVD (N=150)	Polyvascular ASCVD (N=1547)
Achieving LDL-C goals, n (%)	1438 (20.7)	980 (20.2)	60 (15.0)	28 (18.7)	370 (23.9)

Nonostante fossero a rischio molto alto, per **il 21,4%** dei pazienti è stata documentata **una totale assenza di terapia ipolipidemizzante**.

LDL-C goal achievement and lipid-lowering therapy in patients by atherosclerotic cardiovascular disease subtype: The SANTORINI study

Alberico L Catapano[1], Marius C Manu[2], Annie Burden[3], Kausik K Ray[4] On behalf of: The SANTORINI Investigators

Catapano et al. ESC 2022

Acido Bempedoico
Una nuova opzione terapeutica complementare alle terapie esistenti

- **L’acido bempedoico (180 mg) e la sua associazione fissa con ezetimibe (180 mg/10 mg) sono nuove opzioni terapeutiche orali che possono essere utilizzate in aggiunta alle terapie orali esistenti* per ottenere un’ulteriore riduzione del C-LDL nei pazienti non controllati**

- **L’acido bempedoico e l’associazione fissa acido bempedoico/ezetimibe possono essere somministrati con o senza cibo, all’orario più comodo per il paziente[1,2]**

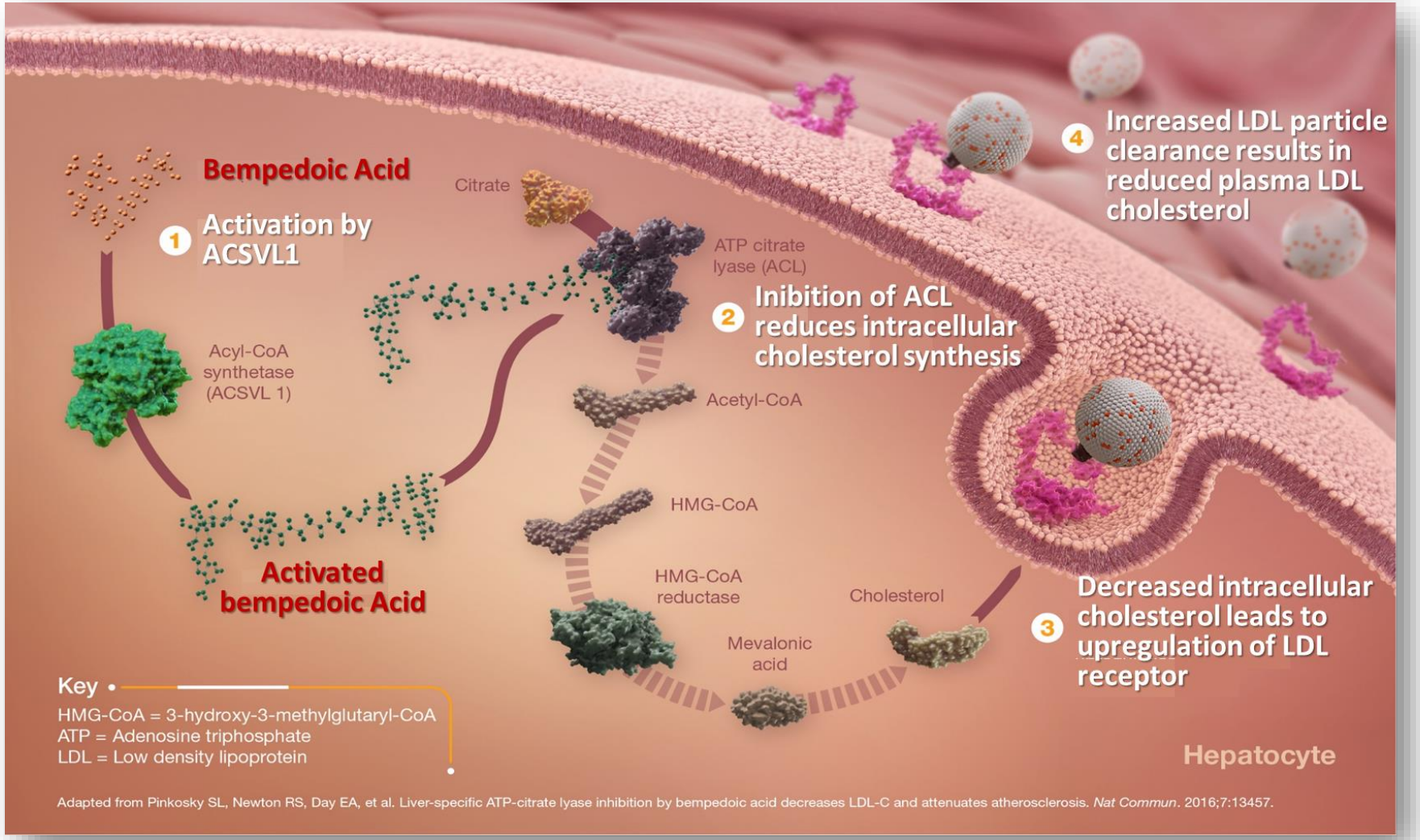
- **L'acido bempedoico, così come il suo metabolita attivo e le forma glucuronide non sono metabolizzati da (e non inibiscono né inducono) gli enzimi del citocromo P450[1,2]**

1. NILEMDO® (bempedoic acid) Summary of Product Characteristics.
2. NUSTENDI® (FDC bempedoic acid + ezetimibe) Summary of Product Characteristics

Il meccanismo d'azione unico dell'acido bempedoico è complementare ma distinto da quello delle statine e delle altre LLT

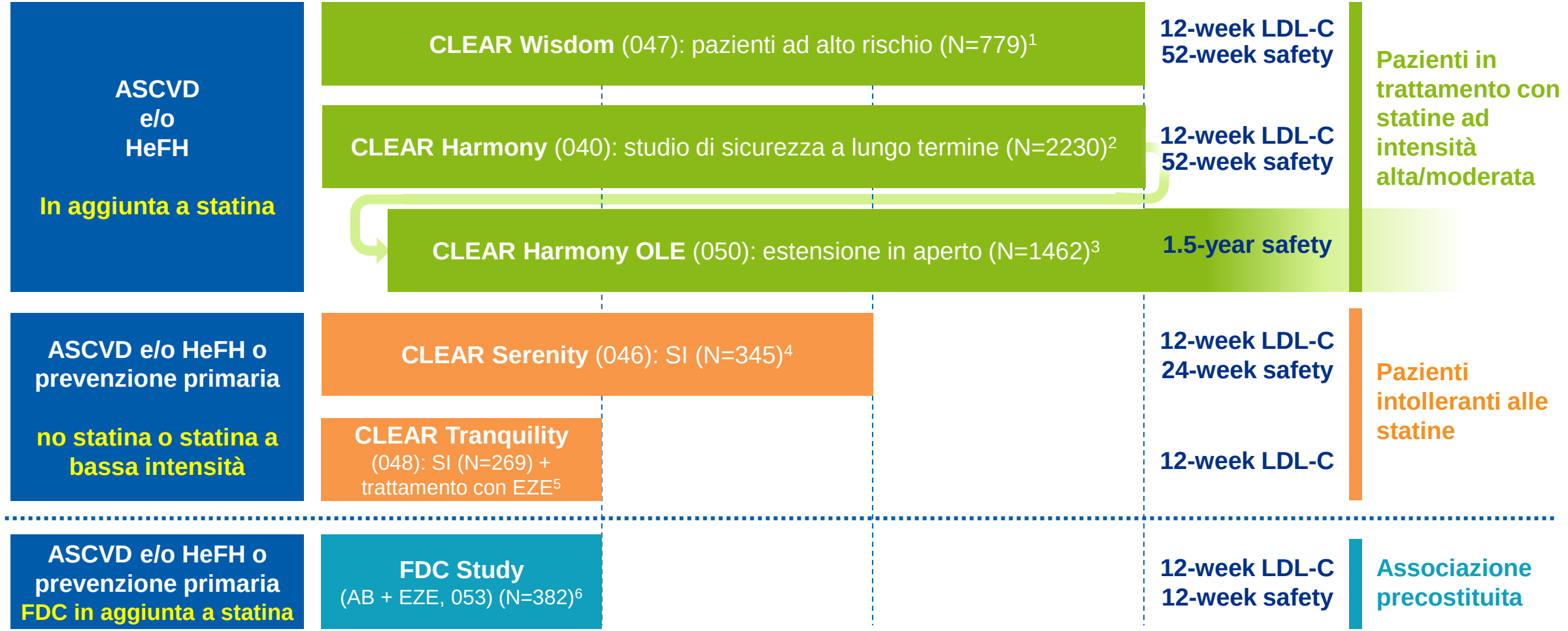
- **Attivato principalmente a livello epatico, l'acido bempedoico inibisce l'enzima ATP citrato liasi (ACL) nella ben nota via di sintesi del colesterolo, a monte rispetto al target delle statine**

- **La conseguente sovra-regolazione dei recettori per le LDL determina un'aumentata captazione di LDL da parte delle cellule epatiche con relativa riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL**



Adapted from Pinkosky et al. *Nature Communications*. 2016; 7:13457 | DOI: 10.1038/ncomms13457

L'Acido Bempedoico è stato valutato in un solido programma clinico che ha incluso un ampio spettro di pazienti

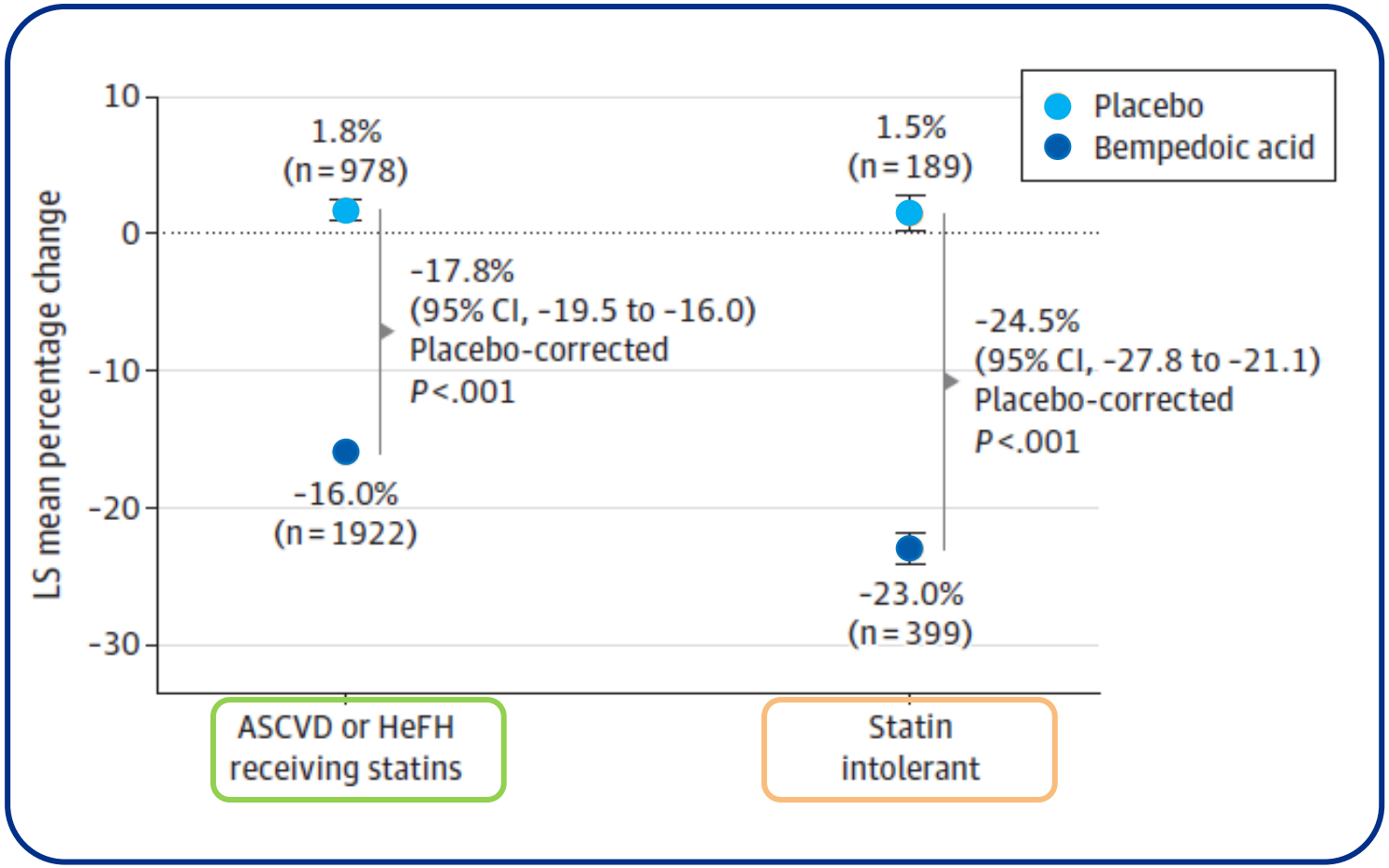


ASCVD = malattia cardiovascolare su base aterosclerotica; AB = acido bempedoico; EZE = ezetimibe; HeFH = iperholesterolemia familare eterozigote; LDL-C Colesterolo LDL; OLE = open-label extension; SI = statino-intolleranti

1.Goldberg AC et al. JAMA. 2019;322(18):1780-1788. doi:10.1001/jama.2019.16585; **2.** Ray KK, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-32; **3.** Ballantyne et al. Am J Cardiol 2022 https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.03.020; **4.** Laufs U, et al. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011662; **5.** Ballantyne CM, et al. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-2036. **6.** Ballantyne CM et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.

L'Acido Bempedoico ha determinato una siginificativa riduzione dei livelli di LDL-C vs Placebo in aggiunta alla massima dose tollerata di statina, con o senza altre terapie ipolipemizanti

At week 12



La riduzione media assoluta dei livelli di LDL-C associata con la somministrazione di acido bempedoico era **19.8 mg/dL** nei pazienti con ASCVD e/o HeFH in trattamento con statine alla massima dose tollerata (3009 pz) e **36.5 mg/dL** nei pazienti intolleranti alle statine (614 pz).

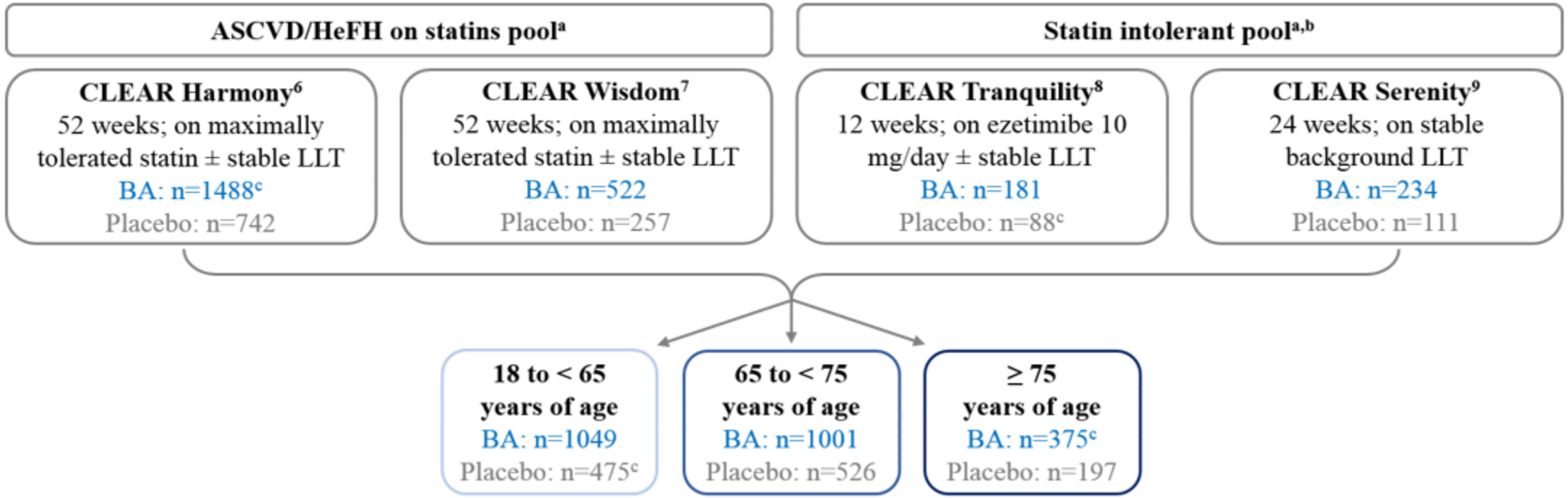
Con l'utilizzo di acido bempedoico possiamo attendere una riduzione del rischio di eventi a 5 anni dell'**11%** e **21%** rispettivamente nelle due popolazioni studiate.

Banach M. et al., JAMA Cardiology, published online July 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.2314

Acido bempedoico e pazienti anziani

Patients included in the pooled phase 3 CLEAR trials by age

3621 patients were included in the pooled analyses (2424 in the BA group, 1197 in the placebo group): 1523 between 18 and 64 years of age, 1527 between 65 and 74 years old and **571** were 75 or older

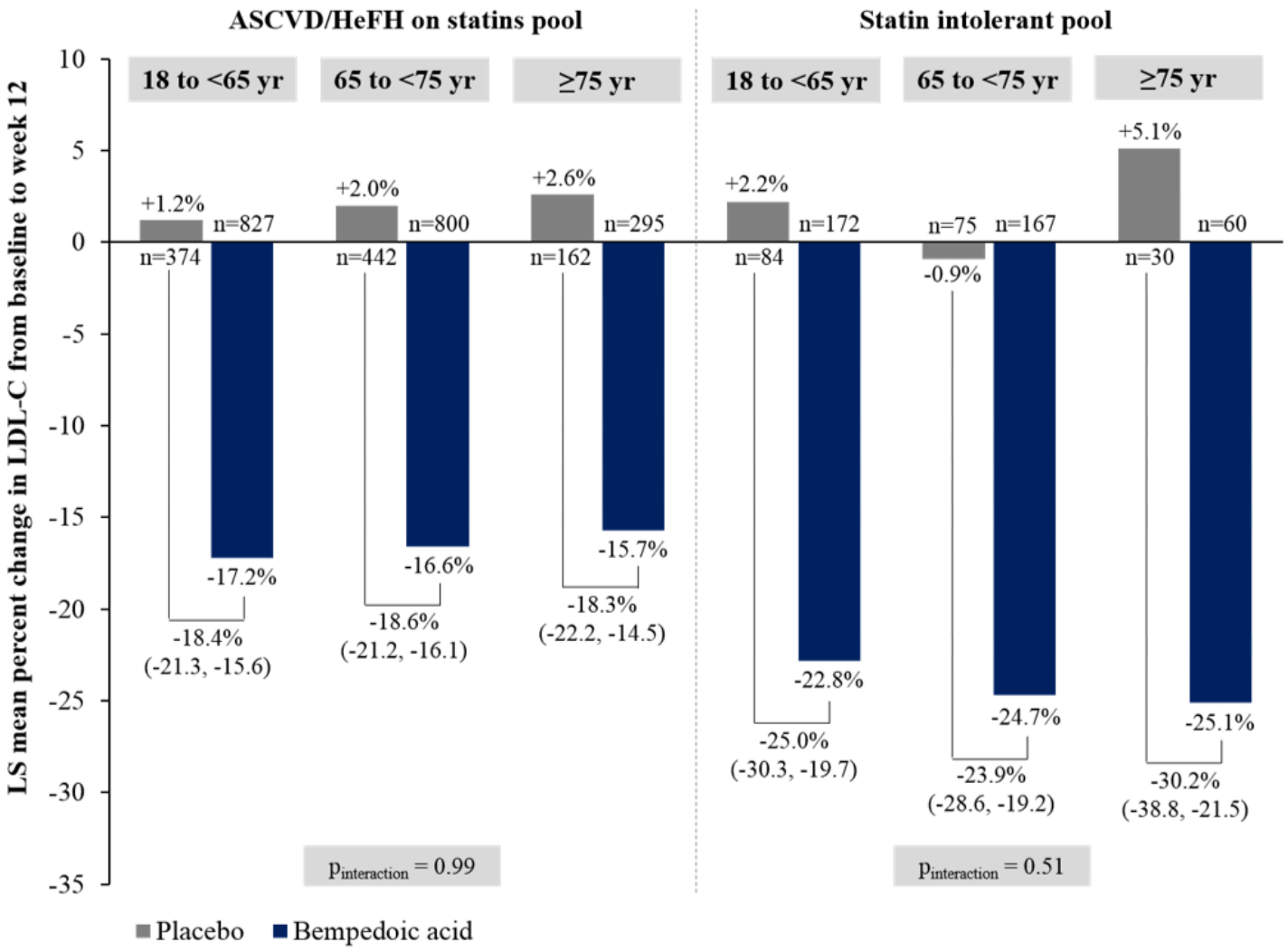


References

1. Mancini GBJ et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in the Elderly. Poster presented at the 2020 National Lipid Association Scientific Sessions. December 13-16 2020.

Acido bempedoico e pazienti anziani

Percent change from baseline to week 12 in LDL-C, pooled phase 3 analysis by age



References

1. Mancini GBJ et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in the Elderly. Poster presented at the 2020 National Lipid Association Scientific Sessions. December 13-16 2020.

Acido Bempedoico

Dati di EFFICACIA

Combinazione precostituita con ezetimibe

Acido Bempedoico + Ezetimibe FDC

Studio FDC Study: Caratteristiche dei pazienti al basale

Caratteristica	Ac. B. 180mg + EZE 10mg FDC n = 86	Ac. Bemp. 180mg n = 88	EZE 10mg n = 86	Placebo n = 41
Età, media ± SD, anni	62.2 ± 9.5	65.0 ± 9.8	65.1 ± 8.4	65.4 ± 10.8
Donne, % (n)	51.2 (44)	54.5 (48)	50.0 (43)	41.5 (17)
ASCVD, % (n)	61.6 (53)	62.5 (55)	62.8 (54)	63.4 (26)
Multipli fattori di rischio CV, % (n)	38.4 (33)	37.5 (33)	37.2 (32)	36.6 (15)
Storia di diabete, % (n)	40.7 (35)	51.1 (45)	50.0 (43)	41.5 (17)
Storia di ipertensione, % (n)	86.0 (74)	87.5 (77)	82.6 (71)	85.4 (35)
LDL-C, media ± SD, mg/dL	153.8 ± 40.5	145.1 ± 38.5	148.8 ± 41.8	152.8 ± 46.8
Statine al basale, % (n)				
Elevata intensità	36.0 (31)	33.0 (29)	32.6 (28)	39.0 (16)
Altra Intensità	25.6 (22)	36.4 (32)	30.2 (26)	26.8 (11)
No statina	38.4 (33)	30.7 (27)	37.2 (32)	34.1 (14)

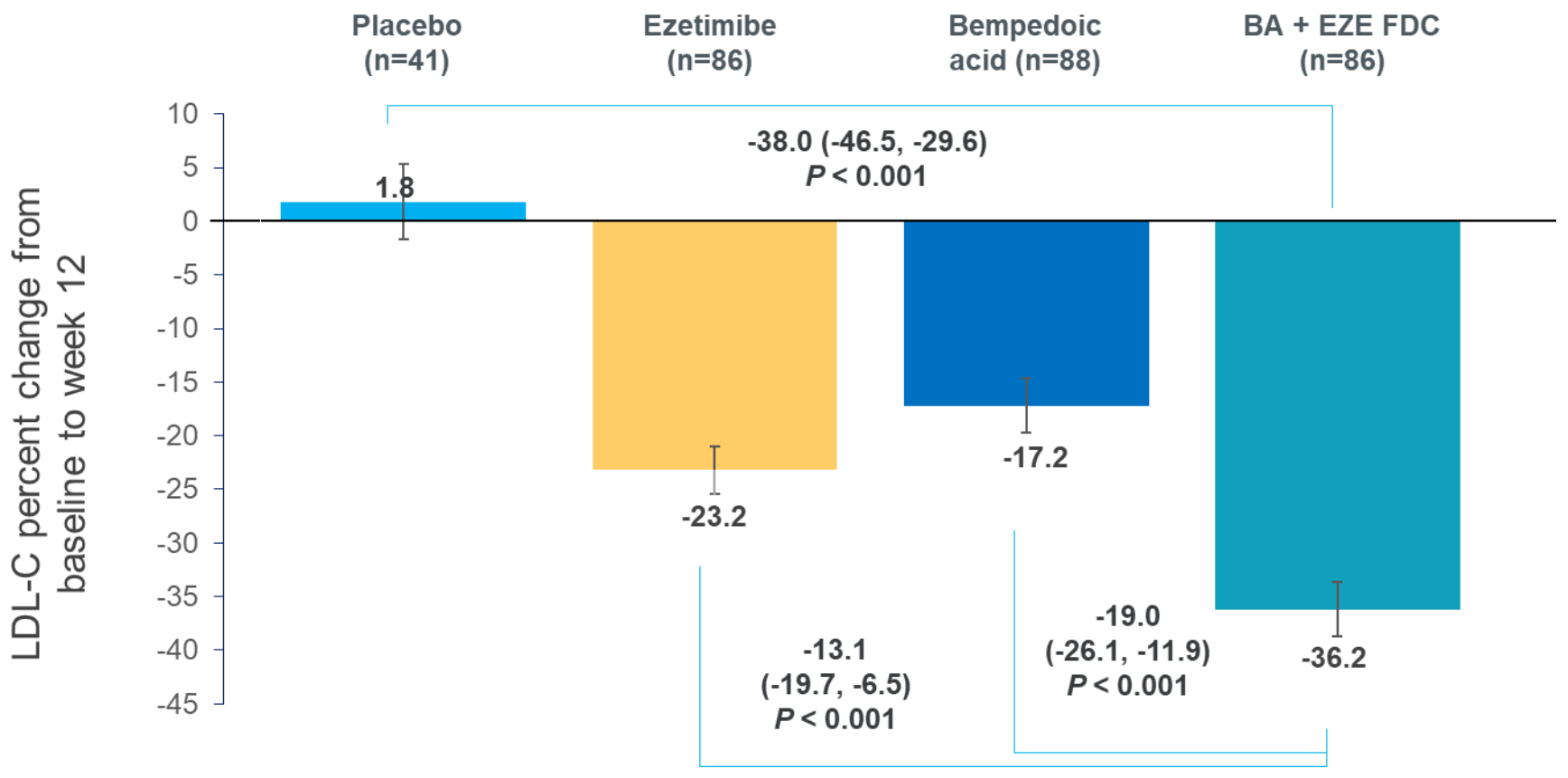
ASCVC = atherosclerotic cardiovascular disease;; BA, bempedoic acid; EZE, ezetimibe; FDC, fixed-dose combination; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol;; SD = standard deviation.

Ballantyne CM et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.

Acido Bempedoico + Ezetimibe FDC

Studio FDC: la combinazione a dose fissa Ac.B. + EZE riduce i livelli di LDL-C in maniera significativa rispetto al placebo

Riduzione LDL-C 38%



L'associazione fissa acido bempedoico + EZE ha ridotto il colesterolo-LDL in maniera coerente nei vari sottogruppi considerati, compresi i sottogruppi trattati con terapia statinica sottostante a diversa intensità.

Il 33.7% dei pazienti nel braccio BA+Eze hanno ottenuto una riduzione di LDL-C ≥ 50% rispetto al basale

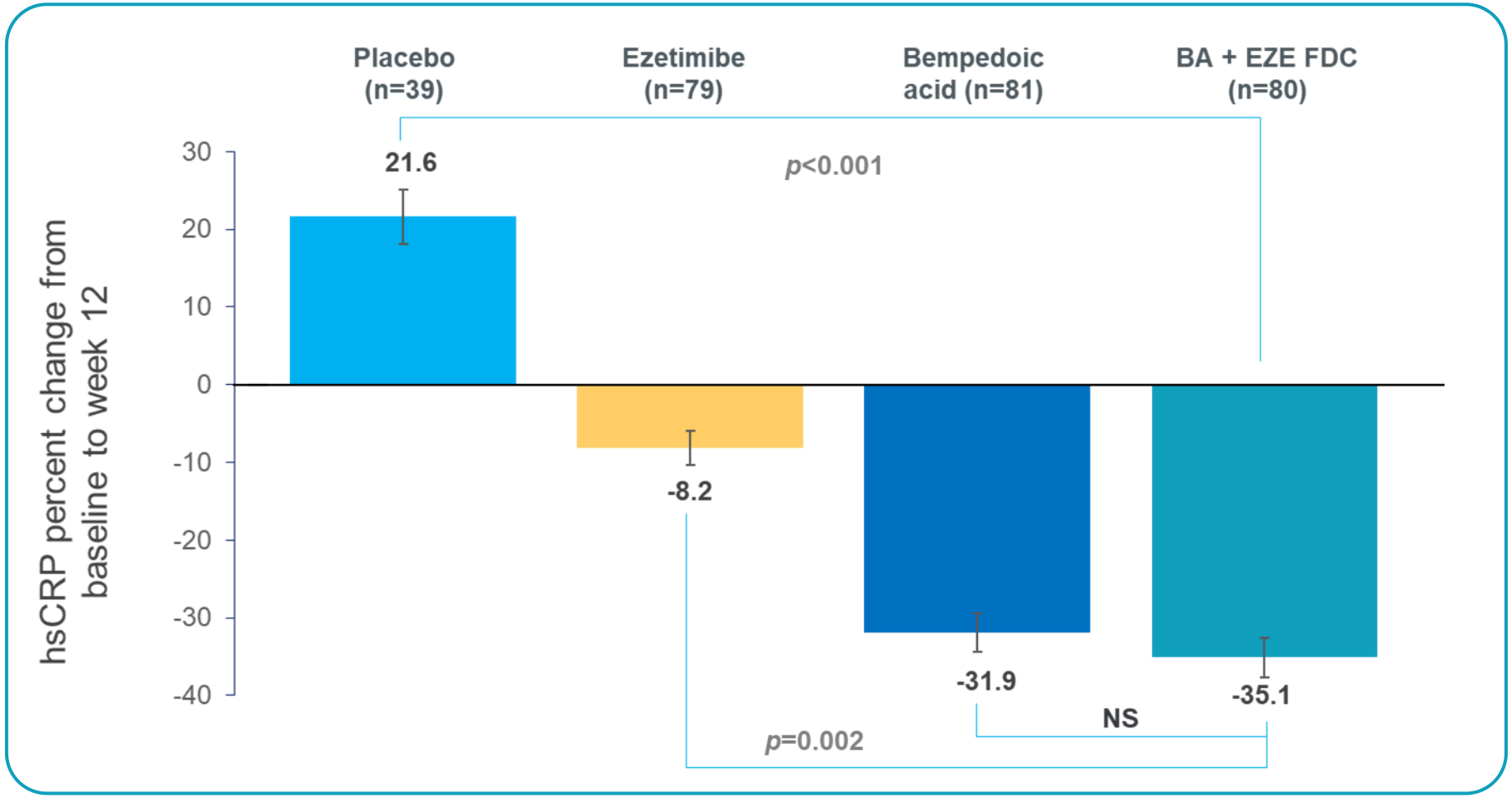
Post hoc population

BA, bempedoic acid; EZE, ezetimibe; FDC, fixed-dose combination.

Ballantyne CM et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.

Acido Bempedoico + Ezetimibe FDC

Studio FDC: l'acido bempedoico riduce hsCRP sia da solo che in associazione fissa con ezetimibe



L'acido bempedoico riduce hsCRP nei pazienti con ipercolesterolemia, indipendentemente dalla presenza o dall'intensità di una terapia statinica sottostante.

Post hoc population

BA, bempedoic acid; EZE, ezetimibe; FDC, fixed-dose combination; hsCRP, high-sensitivity C-Reactive Protein; NS, non-significant.

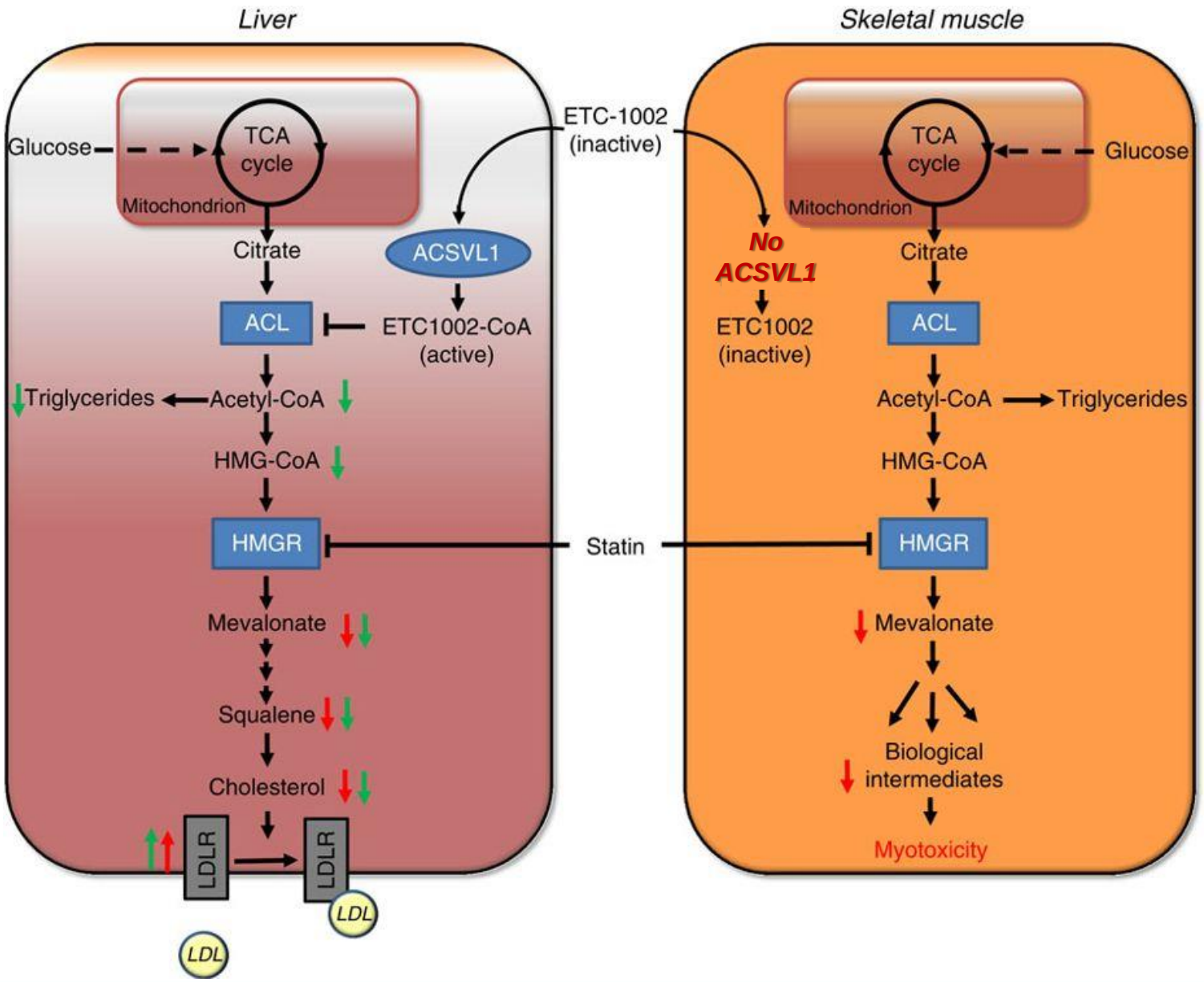
Ballantyne CM et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.

Erik S. G. Stroes, Presented at the American College of Cardiology/World Congress of Cardiology , Chicago, March 28 2020

Acido Bempedoico

Dati di SICUREZZA

L'Acido Bempedoico non è attivato nel muscolo scheletrico



ASCVL1 (Very Long Chain Acyl-CoA Synthetase) is found primarily in the liver and is not detectable in skeletal muscle.

Therefore, bempedoic acid is not expected to cause muscle-related adverse effects that are associated with statins.

Pinkosky S et al. *Nat Commun*. 2016;7:13457. doi: 10.1038/ncomms1345

Un'analisi combinata di sicurezza condotta su più di 3.600 pazienti ha confermato che l'acido bempedoico è ben tollerato

Eventi avversi durante il trattamento	Acido Bempedoico N=2424, % (n)	Placebo N=1197, % (n)
Panoramica degli EA in tutti i pazienti		
Qualsiasi EA	**73.1** (1771)	**72.5** (868)
EA seri	**14.1** (341)	**13.3** (159)
Interruzione del trattamento dovuta ad EA	**11.3** (273)	**7.8** (93)
EA con esito fatale	**0.8** (19)	**0.3** (4)
Eventi fatali cardiovascolari (Cardiac Disorders SOC)	**0.3** (8)	**0.2** (2)
EA più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento		
Mialgia	**1.3** (31)	**1.8** (21)
Spasmi muscolari	**0.7** (18)	**0.3** (3)
Mal di testa	**0.5** (11)	**0.3** (3)
Diarrea	**0.5** (11)	**<0.1** (1)
EA più comuni		
Rinofaringiti	**7.4** (180)	**8.9** (106)
Mialgia	**4.9** (118)	**5.3** (63)
Infezioni del tratto urinario	**4.5** (110)	**5.5** (66)
Artralgia	**4.1** (100)	**4.8** (57)

AE – adverse event; LLTs = lipid lowering therapies; SOC = system organ class.

L'aggiunta di acido bempedoico non porta ad un aumento degli effetti collaterali rispetto al placebo *on top* a quelli associati alle terapie ipolipemizzanti sottostanti

- Il numero totale di eventi avversi seri era simile tra i due gruppi di trattamento
- Tutti gli eventi avversi fatali sono stati giudicati dagli sperimentatori come non correlati al trattamento

1. Adapted from Ballantyne CM et al. Poster presentation presented at the European Society of Cardiology Congress 2019. Paris, France. 3rd September 2019, **2**. Banach M. et al., JAMA Cardiology, published online July 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.2314

Un'analisi combinata di sicurezza condotta su più di 3.600 pazienti ha confermato che l'acido bempedoico è ben tollerato

Eventi avversi durante il trattamento	Acido Bempedoico N=2424, % (n)	Placebo N=1197, % (n)	*p*
Debolezza muscolare	0.5 (13)	0.6 (7)	0.82
Nuova insorgenza di diabete/iperglicemia	4.0 (96)	5.6 (67)	0.03
Aumento di acido urico nel sangue	2.1 (51)	0.5 (6)	< 0.001
Iperuricemia	1.7 (40)	0.6 (7)	0.007
Gotta	1.4 (33)	0.4 (5)	0.008
Aumento di creatinina nel sangue	0.8 (19)	0.3 (4)	0.12
Diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare	0.7 (16)	<0.1 (1)	0.02
Aumento degli enzimi epatici	2.8 (67)	1.3 (15)	0.004
> 3 volte rispetto ai limiti superiori di riferimento	0.7 (18)	0.3 (3)	0.10
> 5 volte rispetto ai limiti superiori di riferimento	0.2 (6)	0.2 (2)	> 0.99
Disordini neurocognitivi	0.7 (16)	0.8 (9)	0.83

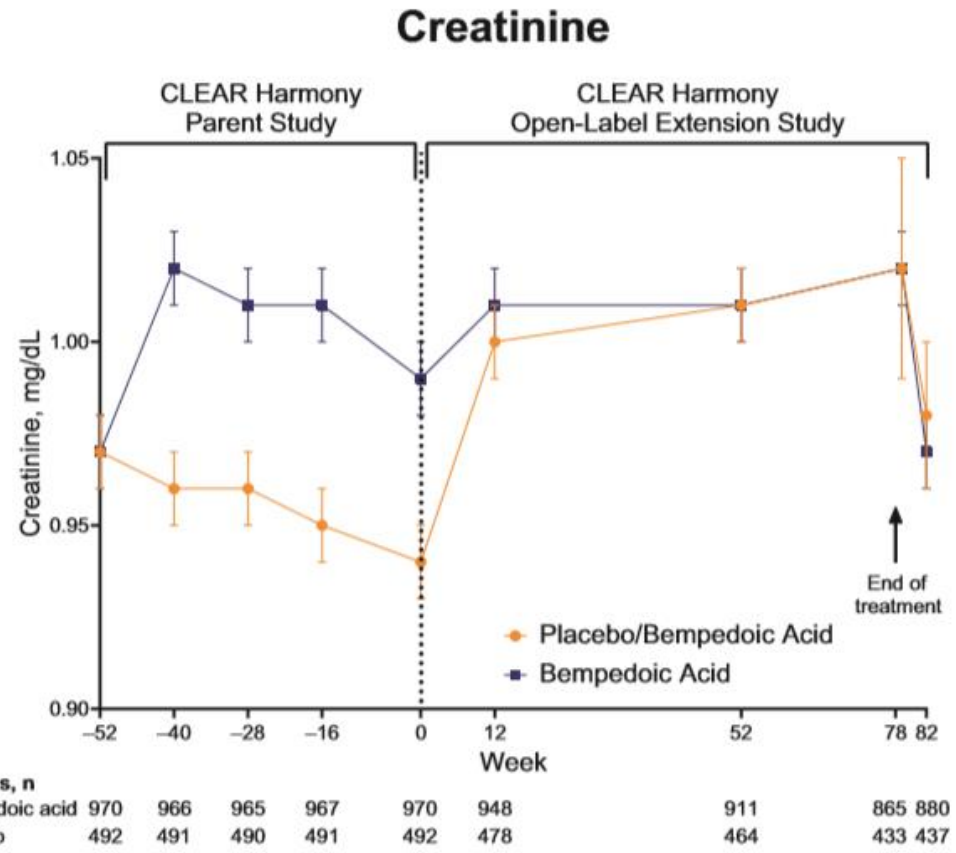
AE – adverse event; LLTs = lipid lowering therapies.

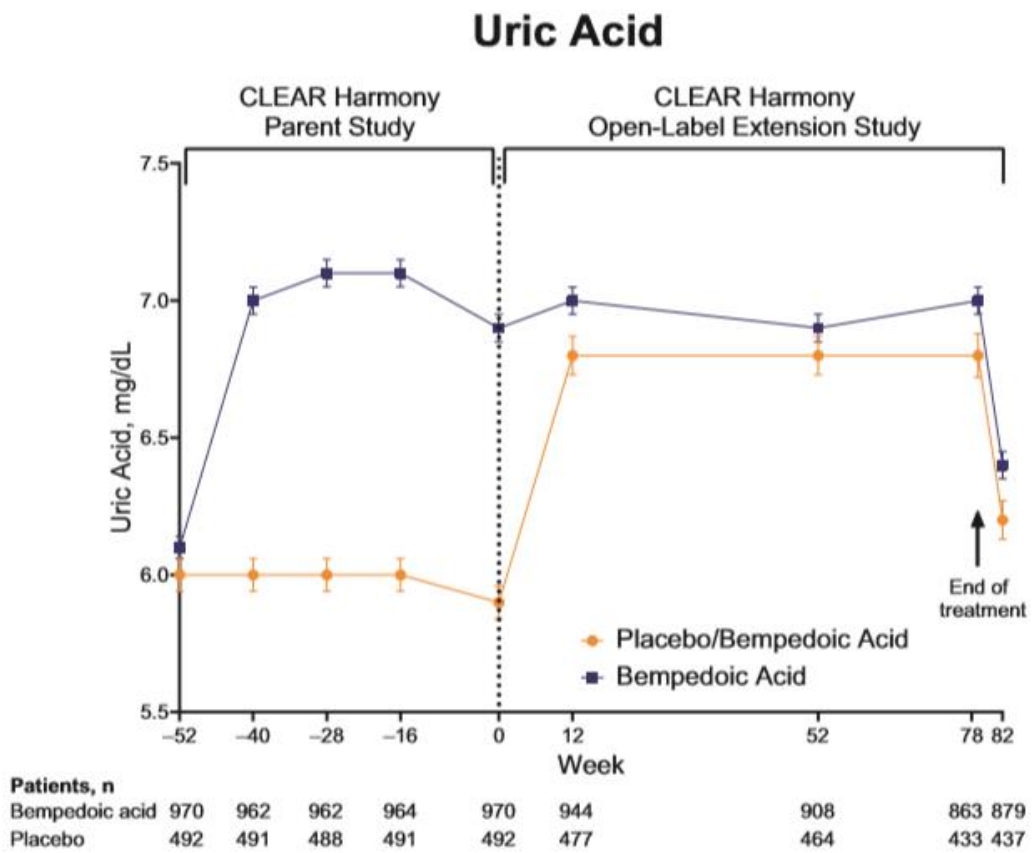
Eventi avversi di speciale interesse

- L'incidenza di mialgia e debolezza muscolare è risultata simile tra i gruppi di trattamento anche in pazienti con sottostante terapia statinica ad elevata intensità.
- Modeste variazioni dei livelli ematici di creatinina e acido urico si sono verificate precocemente, sono risultate stabili nel tempo e reversibili dopo l'interruzione del farmaco.
- Episodi di gotta sono stati riportati più frequentemente nel gruppo di pazienti trattati con l'acido bempedoico rispetto al placebo, ma l'incidenza è stata comunque bassa in entrambi i gruppi di trattamento e gli eventi si sono verificati soprattutto in pazienti con una precedente diagnosi di gotta.

Banach M. et al., JAMA Cardiology, published online July 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.2314

Modeste variazioni della creatinina e dell'acido urico si verificano precocemente, si mantengono stabili e sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento

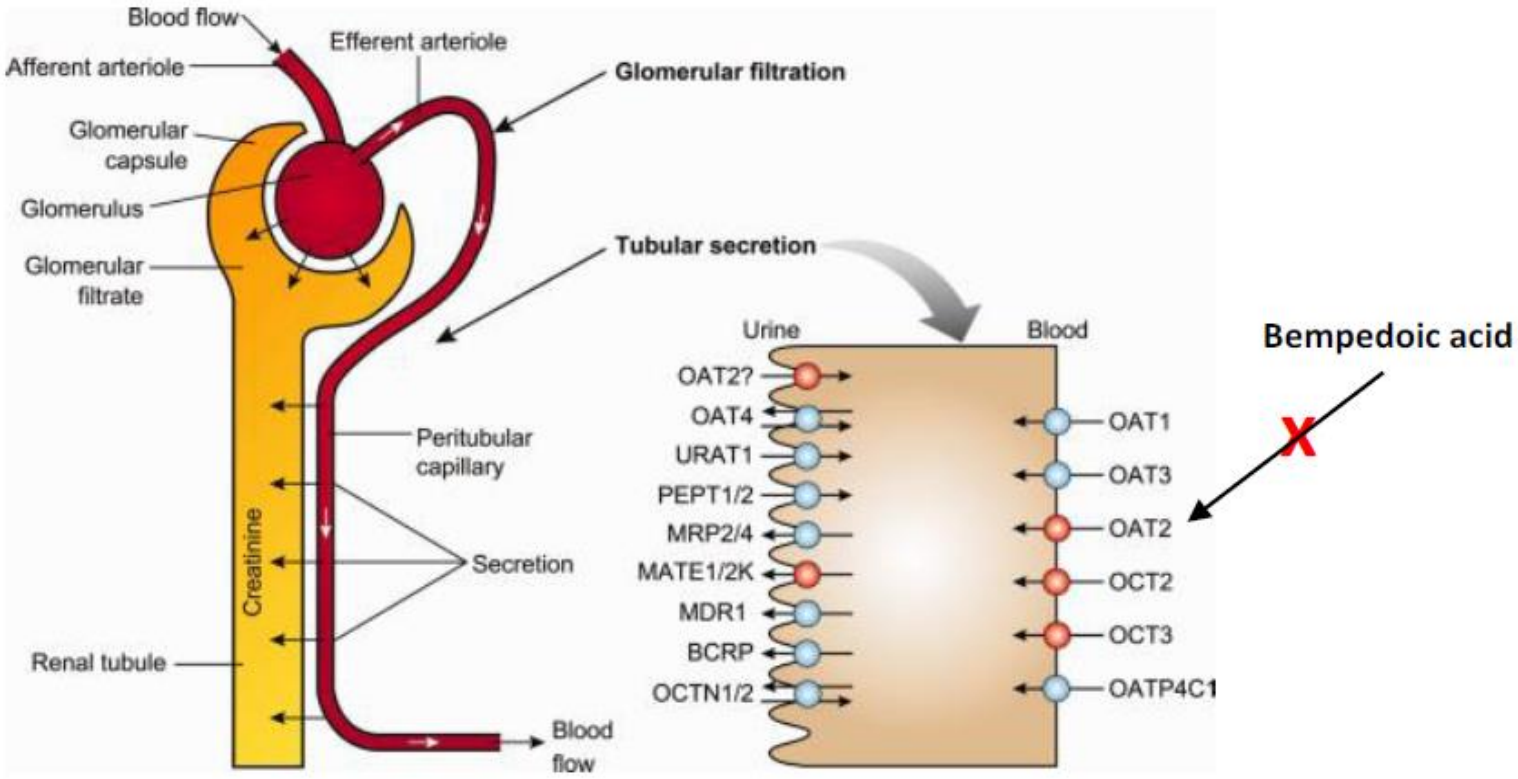




Ballantyne et al. Am J Cardiol 2022 https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.03.020.

Gli aumenti di creatinina e acido urico osservati sono verosimilmente dovuti all'effetto dell'acido bempedoico sul trasportatore renale OAT2[1]

- OAT2 (Human Organic Anion Transporter 2) è un trasportatore renale coinvolto nell'escrezione sia della creatinina che dell'acido urico
- Studi pre-clinici hanno dimostrato che l'acido bempedoico è un debole inibitore dell'OAT2, con effetti specifici sulla attività di trasporto di acido urico e creatinina come substrati (dati non pubblicati)[1]
- Ulteriori evidenze pre-cliniche e cliniche sono necessarie per confermare questo meccanismo.



1. Bays HE et al., J Clin Lipidol 2020; 14:649-659.

Acido bempedoico e pazienti anziani

- Nell'ambito del programma CLEAR, che ha coinvolto 3621 pazienti, 2098 (58%) avevano un'età ≥ 65 anni.[1,2] Nessuna differenza in termini di sicurezza è stata osservata tra i pazienti anziani e quelli più giovani

- In pazienti di età ≥75 anni l'utilizzo di acido bempedoico, a 12 settimane di trattamento, ha determinato, rispetto a placebo, una significativa riduzione dei valori di LDL-C: -18% in pazienti con ASCVD e/o HeFH già in terapia con statine e -30% in pazienti con storia di intolleranza alle statine. L'efficacia di acido bempedoico è risultata consistente in tutti i sottogruppi di età [1]

- Nonostante il numero non particolarmente elevato di pazienti con età ≥75 anni (571), questi risultati offrono importanti dati di efficacia e sicurezza rispetto all'utilizzo di acido bemepdoico anche in pazienti anziani[1]

- Come riportato in RCP, la farmacocinetica di acido bempdeoico non varia al variare dell'età dei pazienti e non sono necessari aggiustamenti di dosaggio nei pazienti anziani[2]. Inotre il metabolismo di acido bempedoico è indipendente dal CYP 450 e questo può ridurre il rischio di interazioni farmacologiche, aspetto importante nel paziente anziano poichè spesso politrattato.

References

1. Mancini GBJ et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in the Elderly. Poster presented at the 2020 National Lipid Association Scientific Sessions. December 13-16 2020.
2. Nilemdo® European Summary of Product Characteristics, current version.

Acido Bempedoico

Documenti di consenso

ESC European Society of Cardiology

European Heart Journal (2021) **00**, 1–4
doi:10.1093/eurheartj/ehab718

VIEWPOINT
Epidemiology and prevention

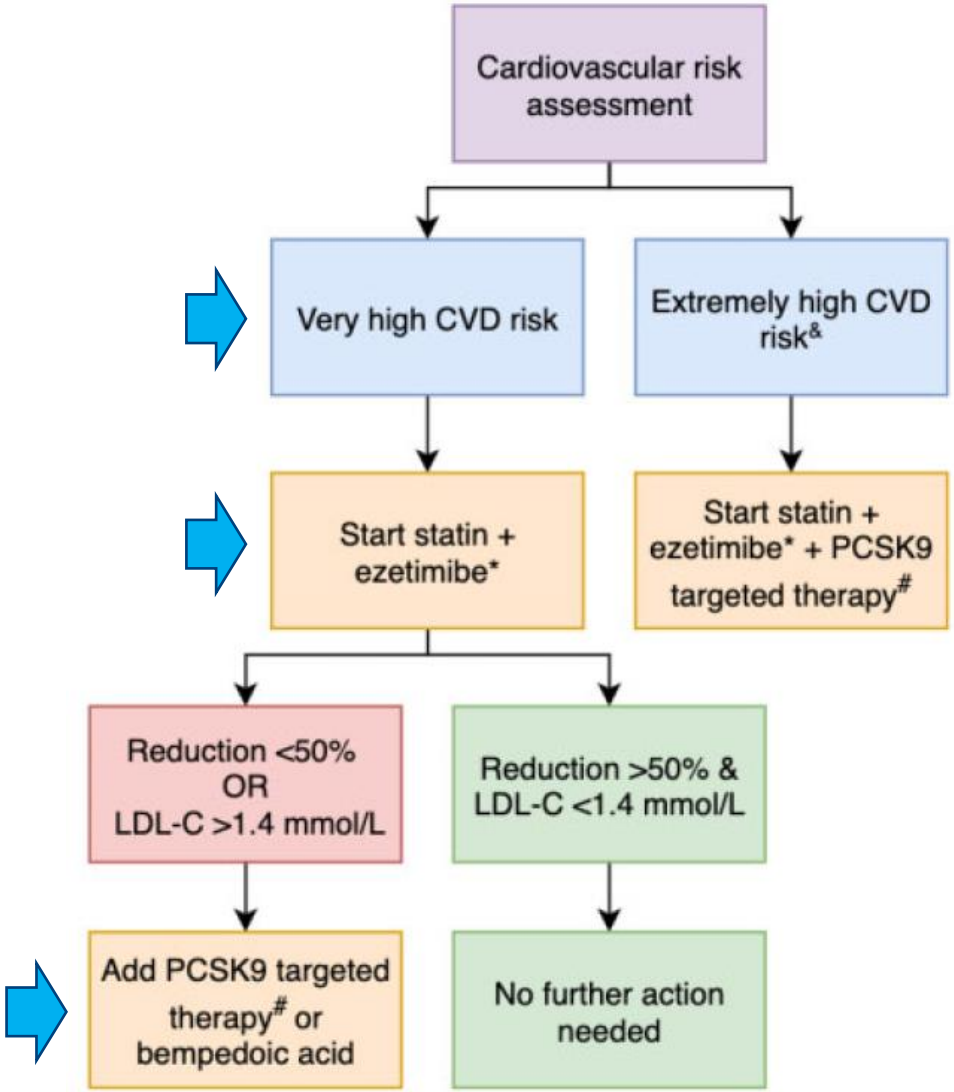
Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients

Kausik K. Ray[1]*, Laurens F. Reeskamp [2], Ulrich Laufs [3], Maciej Banach [4], François Mach [5], Lale S. Tokgözoğlu [6], Derek L. Connolly[7], Anja J. Gerrits[8], Erik S. G. Stroes [2], Luis Masana [9], and John J. P. Kastelein [2]

[1]Imperial Centre for Cardiovascular Disease Prevention, Department of Primary Care and Public Health, School of Public Health, Imperial College London, The Reynolds Building, St Dunstan's Road, London W6 8RP, UK; [2]Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, location AMC, University of Amsterdam, Meibergdreef 9, Amsterdam 1105AZ, the Netherlands; [3]Clinic and Policlinic for Cardiology, University Hospital Leipzig, Liebigstraße 20, Leipzig 04103, Germany; [4]Department of Hypertension, Medical University of Lodz, Zeromskiego 113, Lodz 90-549, Poland; [5]Department of Cardiology, Geneva University Hospital, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, Geneva 1205, Switzerland; [6]Department of Cardiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, 06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey; [7]Department of Cardiology, Sandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust Birmingham, Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, UK; [8]MEDCON International, Adriaan Pauwlaan 29, Heemstede 2101 AJ, the Netherlands; and [9]Vascular Medicine and Metabolism Unit, Research Unit on Lipids and Atherosclerosis, Sant Joan University Hospital, Universitat Rovira i Virgili, IISPV CIBERDEM, Reus 43201, Spain

Received 4 July 2021; revised 25 August 2021; editorial decision 22 September 2021; accepted 28 September 2021

Terapia di combinazione come strategia di prima linea nei pazienti a rischio molto elevato



"If patients do not achieve the 2019 guideline-recommended LDL cholesterol goal of >50% reduction and levels <1.4mmol/L, ***a third lipid-lowering therapy, such as bempedoic acid or PCSK9 targeted therapies should be added****."*

Ray K et al, *European Heart Journal* -(2021) 00, 1–4 doi:10.1093/eurheartj/ehab718

Clinical guidelines and position paper

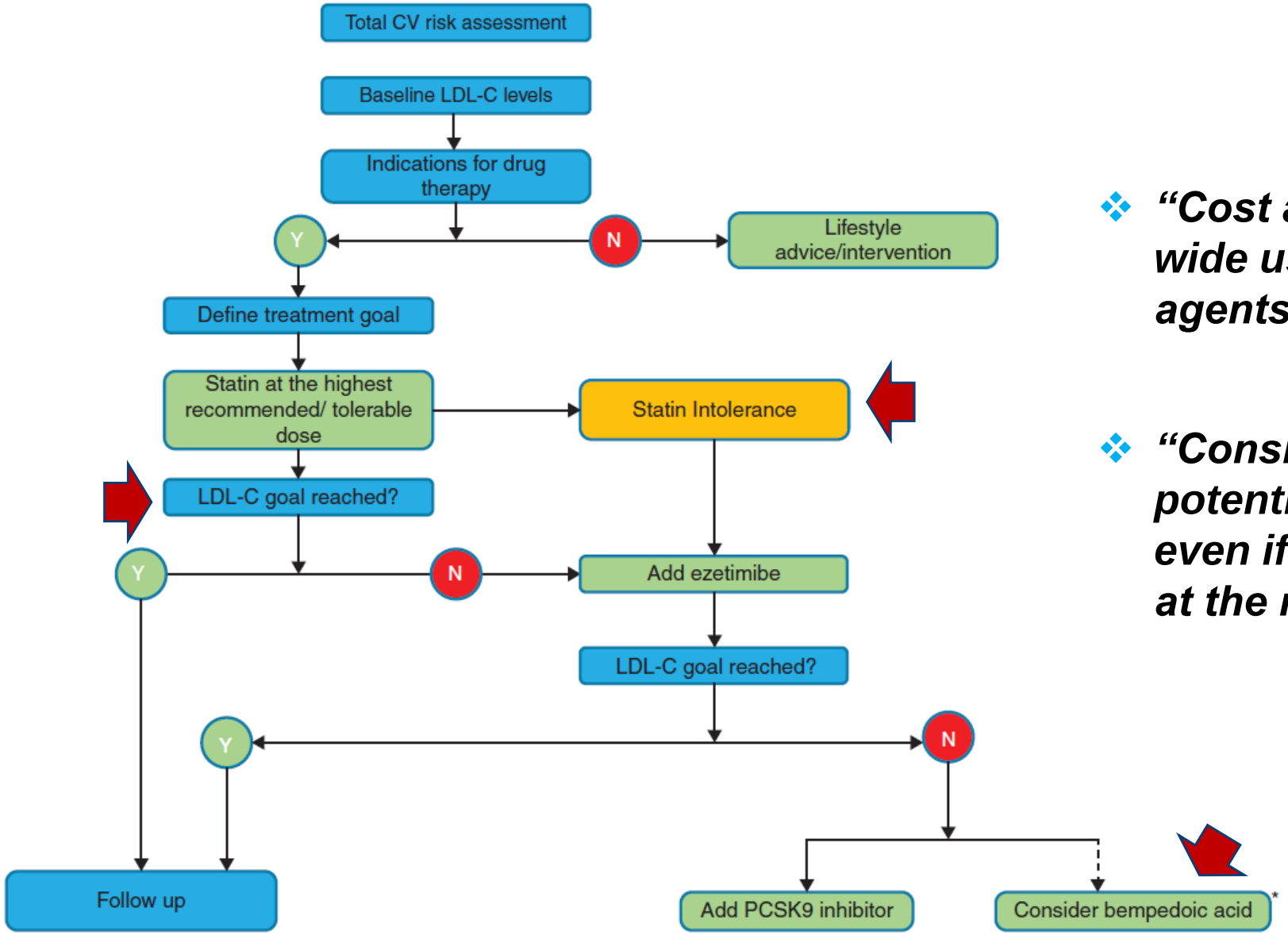
I.F.C. Italian Federation of Cardiology

Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia: ANMCO position paper

Furio Colivicchi[a,†], Stefania Angela Di Fusco[a,*], Pietro Scicchitano[b], Pasquale Caldarola[c,†], Adriano Murrone[d,†], Serafina Valente[e,†], Stefano Urbinati[f,†], Loris Roncon[g,†], Vincenzo Amodeo[h,†], Nadia Aspromonte[i,†], Manlio Cipriani[j,†], Stefano Domenicucci[k,†], Giuseppina Maura Francese[l,†], Massimo Imazio[m,†], Fortunato Scotto di Uccio[n,†], Andrea Di Lenarda[o,†], Michele Massimo Gulizia[l,p] and Domenico Gabrielli[q,†]

J Cardiovasc Med 2020, 21:000–000

Acido Bempedoico Position paper ANMCO



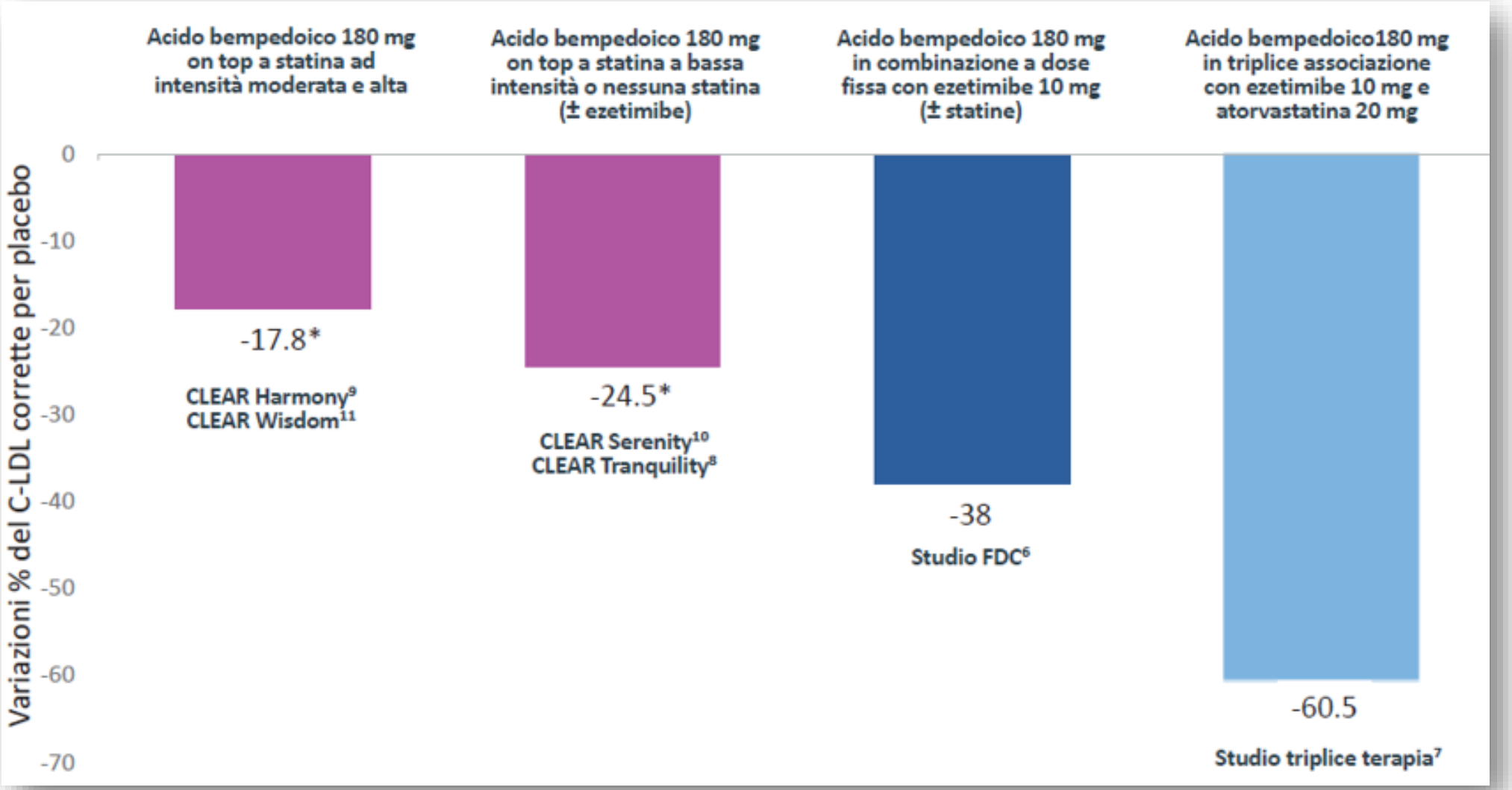
- ***"Cost and tolerance issues still limit wide use of available lipid-lowering agents in clinical practice."***
- ***"Consider bempedoic acid for the potential favorable cost-effectiveness even if outcome data are not available at the moment"***

Colivicchi F et al, J Cardiovasc Med 2021 Mar 1;22(3):162-171 DOI: 10.2459/JCM.0000000000001108

Acido Bempedoico

Conclusioni

Acido bempedoico e riduzione dei livelli di C-LDL



G Ital Cardiol 2021;22(4 Suppl. 1):4S | doi 10.1714/3582.35669.