

Opportunità e prospettive per l'impiego dell'acido bempedoico nella pratica clinica

Stefania Angela Di Fusco¹, Pietro Scicchitano², Furio Colivicchi¹

¹U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma

²U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale San Paolo, Bari

Bempedoic acid is a new lipid-lowering drug that inhibits cholesterol biosynthesis in liver cells selectively. Results from phase 2 and phase 3 studies showed a complementary effect on LDL-cholesterol lowering when combining bempedoic acid and ezetimibe without increasing side effects. Moreover, bempedoic acid seems to represent a good treatment option for the management of hypercholesterolemia, especially in patients at increased risk of cardiovascular events, such as patients with impaired glucose metabolism, elderly patients, patients with prior acute coronary syndrome, and patients with familial hypercholesterolemia. Based on the scientific evidence, this paper provides practical recommendations on the management of hypercholesterolemia with bempedoic acid.

Key words. Cardiovascular disease; Cholesterol; Hypercholesterolemia; Lipid-lowering drug.

G Ital Cardiol 2021;22(4 Suppl 1):22S-27S

ACIDO BEMPEDOICO ED EZETIMIBE IN COMBINAZIONE: UN APPROCCIO TERAPEUTICO SICURO ED EFFICACE PER L'IPERCOLESTEROLEMIA

Da oltre 30 anni le statine sono il trattamento di prima linea per l'ipercolesterolemia. Nonostante la loro comprovata efficacia e la disponibilità di ulteriori farmaci ipolipemizzanti, le evidenze dal mondo reale mostrano un persistente divario tra i valori di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) raccomandati nei pazienti a più alto rischio cardiovascolare e i livelli ottenuti nella pratica clinica quotidiana^{1,2}. Peraltro, la riduzione dei livelli di C-LDL attesa ad ogni raddoppio di dose di statina è di entità limitata, compresa tra il 5% e il 7%³, e può comportare un aumento del rischio di effetti collaterali. D'altra parte, invece, l'utilizzo di farmaci con meccanismo d'azione complementare permette di avere un effetto sinergico con minor impatto in termini di effetti collaterali. Sulle basi di queste premesse è stato sviluppato l'acido bempedoico⁴, un farmaco ipolipemizzante non statinico che, dapprima in studi preclinici e poi negli studi clinici, si è dimostrato in grado di ridurre in maniera significativa i livelli di C-LDL, sia in aggiunta alla massima dose di statina tollerata sia in pazienti con intolleranza alle statine, con un effetto ancora maggiore quando utilizzato in combinazione con l'ezetimibe. In effetti, l'acido bempedoico e l'ezetimibe, agendo con meccanismi differenti (inibendo la sintesi epatica il primo e l'assorbimento intestinale il secondo), determinano una riduzione dei livelli di C-LDL in maniera complementare. Studi di randomizzazione mendeliana hanno evidenziato che la combinazione delle varianti genetiche di *ACLY* (ATP citra-

to liasi), che mimano l'effetto dell'acido bempedoico, con le varianti per *NPC1L1* (Niemann-Pick C1-Like 1), che mimano l'effetto dell'ezetimibe, hanno un effetto additivo nella riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL⁵. In pazienti con malattia cardiovascolare, ipercolesterolemia familiare (FH) eterozigote o molteplici fattori di rischio cardiovascolare, l'acido bempedoico 180 mg combinato a dose fissa con ezetimibe 10 mg, in aggiunta alla massima dose di statina tollerata, ha portato ad una riduzione dei livelli di C-LDL del 38% (variazione percentuale rispetto al basale corretta per il placebo) con una buona tolleranza del trattamento. Inoltre, la riduzione dei valori di C-LDL è risultata simile nei diversi sottogruppi di pazienti suddivisi sulla base dell'intensità del trattamento statinico basale (alta intensità, intensità moderata o bassa, o nessuna statina a causa di intolleranza) (NCT03337308)⁶. In uno studio clinico randomizzato verso placebo (NCT03051100)⁷, condotto su una popolazione di pazienti con ipercolesterolemia ed in cui, dopo un periodo di wash-out dalla terapia ipolipemizzante, l'acido bempedoico è stato impiegato in combinazione fissa con ezetimibe 10 mg e atorvastatina 20 mg, la triplice terapia ha ridotto i valori di C-LDL di oltre il 63% rispetto ai valori basali (la riduzione dei valori di C-LDL ottenuta nei principali studi del programma di sviluppo dell'acido bempedoico è riportata nella Figura 1)⁶⁻¹¹. In quest'ultimo studio di fase 2, la suddetta triplice associazione è risultata globalmente ben tollerata ed ha permesso di ottenere i valori di C-LDL raccomandati dalle linee guida in più del 90% dei pazienti arruolati, con oltre il 95% dei pazienti che ottiene una riduzione dei livelli di C-LDL $\geq 50\%$ rispetto al basale. Dunque, se da un lato l'utilizzo di una dose sub-massimale di statina ha il vantaggio di limitare il rischio di effetti collaterali associati a questo trattamento, l'impiego in combinazione con ezetimibe ed acido bempedoico può garantire il raggiungimento dei target terapeutici di C-LDL anche nei pazienti a rischio cardiovascolare molto alto. È importante anche sottolineare il vantaggio in termini di compliance terapeutica associato all'impiego di una combinazione precostituita di più principi attivi¹², come

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Furio Colivicchi U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Via Martinotti 20, 00135 Roma
e-mail: furio.colivicchi@gmail.com

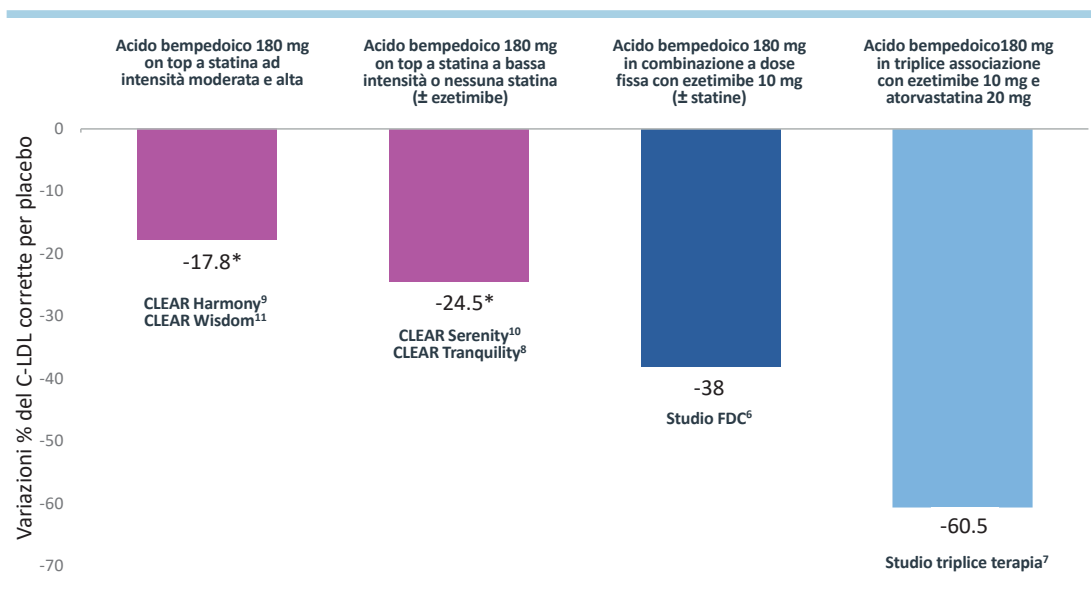


Figura 1. Riduzione dei valori di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità ottenuta nei principali studi clinici del programma di sviluppo dell'acido bempedoico⁶⁻¹¹. FDC, combinazione a dose fissa.

*Media delle variazioni osservate nei due studi.

ad esempio l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe già approvata dall'ente regolatore europeo e nazionale.

L'ACIDO BEMPEDOICO IN PARTICOLARI CONTESTI CLINICI

Il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica in particolari contesti clinici come nel paziente diabetico, nei soggetti più anziani, nei pazienti con pregressi eventi coronarici acuti e nei soggetti con FH, è notoriamente aumentato. In questi specifici contesti l'acido bempedoico può rappresentare un'importante opzione terapeutica ipolipemizzante.

Paziente diabetico

Nonostante numerosi studi clinici hanno documentato un'associazione tra diabete di nuova insorgenza/iperglicemia e dose/efficacia/durata del trattamento con statina^{13,14}, in considerazione della riduzione del rischio cardiovascolare associato al trattamento con statine, ad oggi le statine restano il trattamento ipolipemizzante di prima scelta anche nei pazienti diabetici. Le crescenti evidenze relative all'effetto favorevole del trattamento con acido bempedoico su alcuni parametri glicemici fanno avanzare l'ipotesi che i pazienti con più alto rischio di sviluppare diabete (cioè con alterata glicemia a digiuno) o con diabete mellito di tipo 2 possano giovare maggiormente della terapia ipolipemizzante con acido bempedoico. Valutazioni precliniche hanno dimostrato un effetto favorevole dell'acido bempedoico sui parametri glicemici come un miglior controllo del metabolismo glucidico e un incremento della sensibilità all'insulina^{15,16}. Effetti favorevoli sul metabolismo glucidico sono stati confermati da successivi studi clinici. Le metanalisi dei trial randomizzati hanno documentato una minore incidenza di diabete mellito o di peggioramento di diabete preesistente in soggetti trattati con acido bempedoico rispetto al placebo¹⁷⁻²¹. Una "pooled" analisi di 4 studi

clinici randomizzati ha mostrato una significativa riduzione dei livelli di emoglobina glicata e di glicemia a digiuno nei pazienti trattati con acido bempedoico confrontati con placebo (l'83% dei pazienti inclusi nell'analisi erano trattati con una statina in associazione o meno ad altra terapia ipolipemizzante)²². In attesa di studi clinici mirati a valutare l'impatto delle osservazioni finora riportate sull'incidenza di eventi clinici, le statine restano il trattamento di prima linea nella gestione dell'ipercolesterolemia nel paziente diabetico.

Paziente anziano

L'età rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente ed è inclusa nelle carte di rischio SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) per la stima di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni²³. Una recente metanalisi ha stimato che in soggetti anziani (età ≥70 anni) con ipercolesterolemia la riduzione dei valori di C-LDL è associata ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari anche maggiore di quella attesa nei soggetti più giovani²⁴, sottolineando l'importanza di mettere in pratica strategie preventive ipolipemizzanti anche nei pazienti anziani. Sebbene le statine sono considerate sicure nei pazienti anziani, diversi fattori come comorbidità (nefropatia, epatopatia, distiroidismo, ecc.), politerapia e basso peso, possono predisporre agli eventi avversi correlati al loro impiego, per cui in questa popolazione di pazienti dovrebbe essere preso in considerazione l'uso di statine a più bassa intensità²³. Nell'ambito degli studi del programma CLEAR che ha coinvolto 3621 pazienti, 2098 (58%) avevano un'età ≥65 anni²⁵. Nessuna differenza in termini di sicurezza è stata osservata tra i pazienti anziani e quelli più giovani. Globalmente, nonostante il numero non elevatissimo di pazienti con età ≥75 anni (n=571), i dati disponibili offrono importanti informazioni relative ad efficacia e sicurezza dell'acido bempedoico anche in pazienti anziani. Inoltre, il metabolismo di acido bempedoico è indipendente dal citocromo P450 e questo può ridurre il rischio di interazioni farmacologiche nel paziente an-

ziano politrattato. Dunque, anche nei pazienti anziani, l'acido bempedoico rappresenta un'ulteriore valida arma terapeutica per la gestione dell'ipercolesterolemia. In effetti, ad oggi la razionalizzazione delle risorse del Sistema Sanitario Nazionale preclude la rimborsabilità degli inibitori della proproteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9-I) nei pazienti più anziani (≥ 80 anni) per cui in questo specifico gruppo di pazienti l'acido bempedoico potrebbe rappresentare la prima opzione terapeutica in aggiunta alla massima dose tollerata di statina ed ezetimibe (Figura 2)²⁶. Nella pratica clinica, nei pazienti più anziani viene suggerita una particolare attenzione in caso di impiego di statine ad alte dosi, al fine di rilevare eventuali reazioni avverse correlate al loro impiego.

Paziente con precedente sindrome coronarica acuta

Le recenti linee guida internazionali della Società Europea di Cardiologia hanno nettamente ridotto i livelli di C-LDL raccomandati in pazienti a rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) molto alto, inclusa la sindrome coronarica acuta (SCA)²³. In questi pazienti, secondo le raccomandazioni delle linee guida è necessario ridurre i valori di C-LDL del 50% rispetto al basale e, comunque, il C-LDL deve essere < 55 mg/dl. Inoltre, si può considerare un target < 40 mg/dl in caso di secondo evento cardiovascolare nei 2 anni successivi al primo episodio²³.

D'altro canto, l'impiego di statine ad alto dosaggio e/o ezetimibe sin nelle primissime fasi dopo un evento coronarico acuto ha dimostrato di ridurre nettamente l'incidenza di MACE a medio e lungo termine²⁷⁻³⁰. I soggetti che non riescono a raggiungere i target predefiniti beneficiano dell'introduzione dei PCSK9-I sia per l'efficace riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL³¹ che per la riduzione di endpoint "hard" come mortalità da cause cardiovascolari e ricorrenza di eventi cardiaci ischemici^{32,33}. Sebbene più della metà dei pazienti

dimessi per SCA risulti eleggibile a terapia con PCSK9-I³⁴, le limitazioni legate a costi e rimborsabilità (trattamento non rimborsabile in pazienti di età > 80 anni o con C-LDL < 130 mg/dl se in prevenzione primaria e < 100 mg/dl se in prevenzione secondaria) rappresentano un ostacolo concreto al loro impiego in una significativa quota di tali soggetti. In questo contesto può inserirsi l'acido bempedoico: qualora i target raccomandati di C-LDL non siano raggiunti nonostante terapia con statine al massimo dosaggio tollerato, ed in associazione ad ezetimibe, e i PCSK9-I non possano essere utilizzati, l'acido bempedoico potrebbe rappresentare un'opzione per il trattamento ipolipemizzante dei pazienti post-SCA. Nella pratica clinica l'adozione dell'acido bempedoico potrebbe essere favorito da due aspetti principali: il favorevole rapporto costo/efficacia, che si prevede per la commercializzazione del farmaco rispetto ai PCSK9-I, potrebbe rendere l'acido bempedoico più facilmente accessibile in un periodo di particolare attenzione al contenimento delle spese come quello attuale; il secondo aspetto è la possibilità di utilizzare un'associazione precostituita di acido bempedoico con ezetimibe³⁵.

Paziente con ipercolesterolemia familiare

L'FH è un disordine genetico a carattere dominante e alta penetranza che determina un'alterata clearance epatica delle lipoproteine a bassa densità a causa di una disfunzione del loro recettore (LDLR). Il quadro clinico che ne deriva è caratterizzato da una precoce comparsa di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica³⁶. I soggetti con FH eterozigote hanno una probabilità del 65% più alta rispetto alla popolazione generale di andare incontro a morte da tutte le cause e MACE, inclusi infarto miocardico, ictus ischemico/attacco ischemico transitorio, arteriopatia periferica e rivascolarizzazione coronarica³⁷. Uno studio norvegese ha dimostrato che i pazienti affetti da FH con età compresa tra 20 e 40 anni avevano un

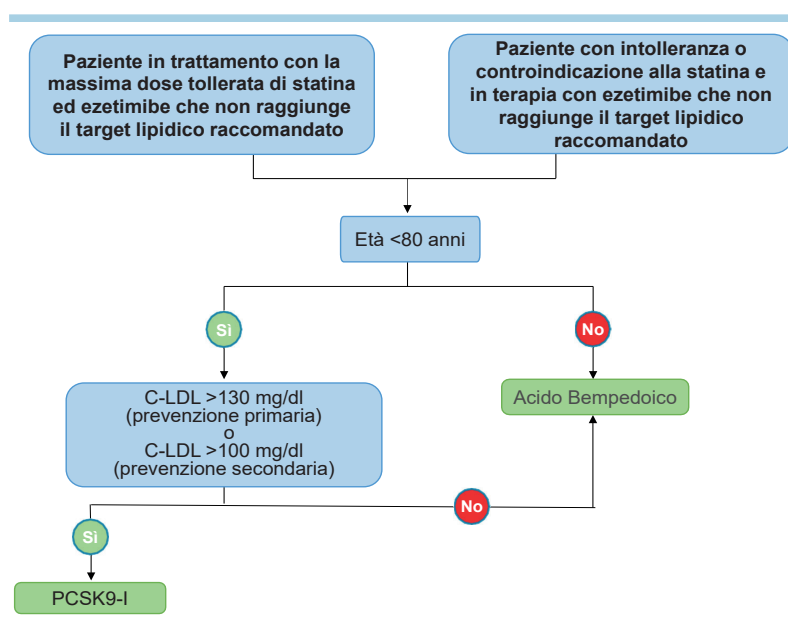


Figura 2. Impiego dell'acido bempedoico nei contesti clinici in cui, in accordo con le attuali normative regolatorie nazionali, gli inibitori della proproteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9-I) non sono rimborsabili. C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità. Riprodotta da Colivicchi et al.²⁶ con il permesso di Il Pensiero Scientifico Editore.

rischio di morte per patologie cardiovascolari 12 volte superiore rispetto alla popolazione generale³⁸. Sulla base delle numerose evidenze scientifiche disponibili le linee guida della Società Europea di Cardiologia includono i pazienti affetti da FH nella categoria di rischio cardiovascolare "alto", ovvero "molto alto" in caso di compresenza di altri fattori di rischio maggiore²³. Ne deriva la necessità di mantenere i livelli di C-LDL <70 mg/dl (rischio alto) o <55 mg/dl (rischio molto alto) in soggetti con FH²³. Sebbene il precoce trattamento ipolipemizzante, addirittura sin dall'età infantile³⁹, sia fondamentale per ridurre il rischio di eventi avversi cardiovascolari, il 60% dei pazienti affetti da FH non riesce a raggiungere i target lipidici raccomandati nonostante l'utilizzo di statine alla massima dose consigliata in associazione ad ezetimibe e PCSK9-I⁴⁰.

L'uso dell'acido bempedoico in questo contesto potrebbe essere una valida opzione terapeutica per il conseguimento dei valori target di C-LDL. Sebbene la disfunzione del LDLR si giovi dell'azione degli anticorpi monoclonali che hanno come target la PCSK9, l'inibizione della sintesi del colesterolo tramite acido bempedoico potrebbe garantire un beneficio aggiuntivo riducendo ulteriormente i livelli lipemici.

Una recente analisi congiunta di 4 trial clinici randomizzati sull'acido bempedoico⁴¹ ha dimostrato una riduzione significativa del 22.3% dei livelli di C-LDL in pazienti in terapia ipolipemizzante ottimizzata affetti da FH rispetto a coloro che sono stati trattati con placebo.

Considerando il potenziale vantaggio farmaco-economico dell'acido bempedoico rispetto ai PCSK9-I, la patogenesi della FH e la necessità di agire su vie differenti rispetto a quella dell'uptake del C-LDL da parte dell'epatocita, l'acido bempedoico potrebbe diventare un'opzione terapeutica ottimale per raggiungere i target di C-LDL raccomandati in pazienti con FH.

CONCLUSIONE

L'introduzione dell'acido bempedoico nell'armamentario terapeutico per il trattamento dell'ipercolesterolemia rappresenta un'importante opportunità di cura, sicura ed efficace, con specifici vantaggi in contesti clinici particolari. In attesa delle indicazioni di prescrivibilità e rimborsabilità, l'algoritmo proposto da Colivicchi et al.⁴ per la gestione dell'ipercolesterolemia (Figura 3) include l'acido bempedoico come alternativa ai PCSK9-I e, dunque, in aggiunta alla massima dose di

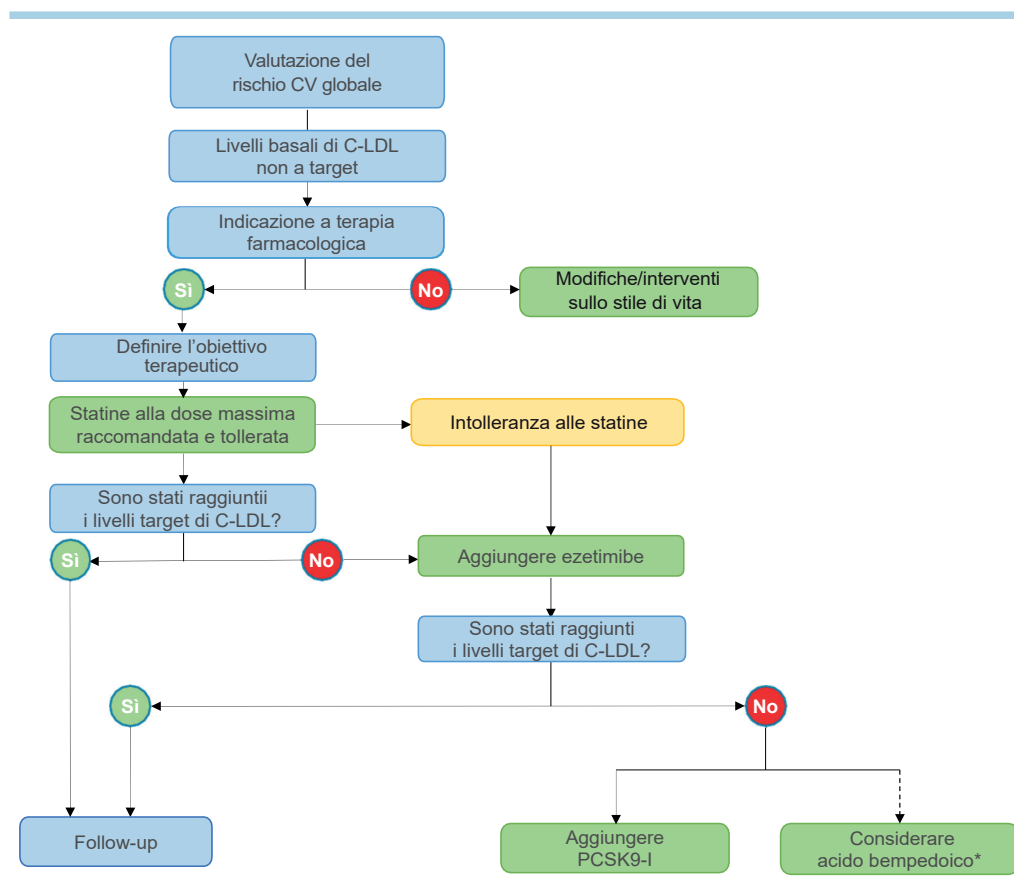


Figura 3. Algoritmo per la gestione del paziente con ipercolesterolemia

*Sulla base del potenziale favorevole rapporto costo/efficacia ed in attesa delle indicazioni di prescrivibilità e rimborsabilità, l'impiego dell'acido bempedoico può essere considerato come alternativa agli inibitori della proteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9-I) se i valori target di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) non sono raggiunti con l'impiego della massima dose di statina raccomandata/tollerata in associazione ad ezetimibe.

CV, cardiovascolare.

Adattata da Colivicchi et al.⁴

statina tollerata più ezetimibe, per il potenziale rapporto costo/efficacia più favorevole rispetto ai PCSK9-I.

RIASSUNTO

L'acido bempedoico è un nuovo farmaco ipolipemizzante con un meccanismo d'azione complementare rispetto all'ezetimibe. L'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe ha il vantaggio di ridurre significativamente i livelli di colesterolo legato alle lipopro-

teine a bassa densità senza aumentare il rischio di eventi avversi. Inoltre, dai risultati degli studi finora disponibili l'acido bempedoico emerge come opzione terapeutica particolarmente rilevante per il trattamento dell'ipercolesterolemia in contesti clinici con aumentato rischio cardiovascolare, quali il paziente con alterato metabolismo glucidico, l'anziano, il paziente con pregressa sindrome coronarica acuta, ed il paziente con ipercolesterolemia familiare.

Parole chiave. Colesterolo; Farmaci ipolipemizzanti; Ipercolesterolemia; Malattie cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019;285:135-46.
2. Colivicchi F, Di Fusco SA, Gulizia MM, et al. Risk stratification and secondary prevention post-myocardial infarction: insights from the EYESHOT Post-MI study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2020 Oct 29. doi: 10.2459/JCM.0000000000001132 [Epub ahead of print].
3. Nicholls SJ, Gunnar Brandrup-Wognsen G, Mike Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010;105:69-76.
4. Colivicchi F, Di Fusco SA, Scicchitano P, et al. Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia: ANMCO position paper. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2021;22:162-71.
5. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:1033-42.
6. 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.
7. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Hanselman JC, Nicholls SJ. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. *Atherosclerosis* 2021;320:122-8.
8. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GB, 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.
9. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al.; CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022-32.
10. Laufs U, Banach M, Mancini GB, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid

- in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011662.
11. 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;322:1780-8.
12. Franczyk B, Gluba-Brzozka A, Jurkiewicz L, Penson P, Banach M, Rysz J. Embracing the polypill as a cardiovascular therapeutic: is this the best strategy? *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1857-65.
13. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39:2526-39.
14. Na E, Cho S, Kim DJ, Choi J, Han E. Time-varying and dose-dependent effect of long-term statin use on risk of type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:67.
15. Samsoondar JP, Burke AC, Sutherland BG, et al. Prevention of diet-induced metabolic dysregulation, inflammation, and atherosclerosis in Ldlr^{-/-} mice by treatment with the ATP-citrate lyase inhibitor bempedoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:647-56.
16. Wang Q, Jiang L, Wang J, et al. Abrogation of hepatic ATP-citrate lyase protects against fatty liver and ameliorates hyperglycemia in leptin receptor-deficient mice. *Hepatology* 2009;49:1166-75.
17. 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 systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17:e1003121.
18. Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e05279.
19. Khan MU, Khan MZ, Munir MB, Bal-

- la S, Khan SU. Meta-analysis of the safety and efficacy of bempedoic acid. *Am J Cardiol* 2020;131:130-2.
20. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Masson G, Molinero G. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;168:108369.
21. Wang X, Zhang Y, Tan H, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:128.
22. Leiter L, Banach M, Catapano A, et al. Bempedoic acid and glycemic control: a pooled analysis of 4 phase 3 clinical trials. *J Clin Lipid* 2020;14:14:P577-9.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
24. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet* 2020;396:1644-52.
25. Mancini JB, Catapano A, Duell P, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in elderly patients: pooled analyses from phase 3 trials. *J Clin Lipid* 2020;14:P583.
26. Colivicchi F, Di Fusco SA, Gabrielli D. Acido bempedoico: una nuova opportunità terapeutica per la cura dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2021;22:301-10.
27. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
28. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/- colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol* 2000;86:1293-8.
29. Pedersen TR, Cater NB, Faergeman O, et al. Comparison of atorvastatin 80 mg/day versus simvastatin 20 to 40 mg/

day on frequency of cardiovascular events late (five years) after acute myocardial infarction (from the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trial). *Am J Cardiol* 2010;106:354-9.

30. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.

31. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2452-62.

32. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation* 2019;140:103-12.

33. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardio-

vascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.

34. Koskinas KC, Gencer B, Nanchen D, et al. Eligibility for PCSK9 inhibitors based on the 2019 ESC/EAS and 2018 ACC/AHA guidelines. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:59-65.

35. European Medicines Agency. Nustendi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nustendi> [accessed March 11, 2021].

36. Watts GF, Gidding SS, Mata P, et al. Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:360-77.

37. Kjærgaard KA, Christiansen MK, Schmidt M, Olsen MS, Jensen HK. Long-term cardiovascular risk in heterozygous familial hypercholesterolemia relatives identified by cascade screening. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005435.

38. Mundal L, Igland J, Ose L, et al. Car-

diovascular disease mortality in patients with genetically verified familial hypercholesterolemia in Norway during 1992-2013. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:137-44.

39. Kusters DM, Hutten BA, Wiegman A, Cornel MC. Detection and treatment of familial hypercholesterolaemia; the earlier, the better? *Ned Tijdschr Geneesk* 2020;164:D4675.

40. Rallidis LS, Liberopoulos EN, Vlachopoulos C, et al. Very high-risk familial hypercholesterolaemia patients in real life: the remaining gap in achieving the current LDL-C targets despite the use of PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis* 2020;309:67-9.

41. 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;5:1-12.