

# Acido bempedoico nella pratica clinica reale: dati basali e a 8 settimane dallo studio prospettico non interventistico italiano MILOS

Antonina Giammanco<sup>1</sup>, Rosanna Gambacurta<sup>2</sup>, Ioanna Gouni-Berthold<sup>3</sup>, J. Wouter Jukema<sup>4</sup>, Jeanine E. Roeters van Lennep<sup>5</sup>, Kausik Ray<sup>6</sup>, Konstantinos Koskinas<sup>7</sup>, Thomas Stulnig<sup>8</sup>, Thomas Vanassche<sup>9</sup>, Mathias Lamparter<sup>10</sup>, Katharina Wenz-Pöschl<sup>10</sup>, Richa Chhabra<sup>10</sup>, Martín De Muniategui Climente<sup>10</sup>, Xavier Pintó<sup>11</sup>, Klaus G. Parhofer<sup>12,13</sup>, Maurizio Averna<sup>1,13</sup>, a nome del Gruppo di Studio MILOS

<sup>1</sup>Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE), Università degli Studi, Palermo

<sup>2</sup>Direzione Medica, Daiichi Sankyo Italia, Roma

<sup>3</sup>Center for Endocrinology, Diabetes and Preventive Medicine, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Colonia, Germania

<sup>4</sup>Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Olanda

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Cardiovascular Institute, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Olanda

<sup>6</sup>Imperial Centre for Cardiovascular Disease Prevention, ICTU-Global, Imperial College London, Londra, UK

<sup>7</sup>Bern University Hospital, Berna, Svizzera

<sup>8</sup>Department of Medicine III and Karl Landsteiner Institute for Metabolic Diseases and Nephrology, Clinic Hietzing, Vienna, Austria

<sup>9</sup>Department of Cardiovascular Medicine, University Hospitals Leuven, Lovanio, Belgio

<sup>10</sup>Daiichi Sankyo Europe GmbH, Monaco, Germania

<sup>11</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Universitari de Bellvitge-Idibell-UB-CiberObn, Barcellona, Spagna

<sup>12</sup>Ludwig-Maximilians University Munich, LMU-Klinikum Medical Department 4 - Grosshadern, Monaco, Germania

<sup>13</sup>Istituto di Biofisica, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

**Background.** Bempedoic acid (BA), an adenosine triphosphate-citrate lyase inhibitor, effectively reduces LDL cholesterol (LDL-C) and cardiovascular (CV) risk, as demonstrated in randomized clinical trials. However, real-world data on its use in clinical practice remain limited.

**Methods.** MILOS (NCT04579367) is a European prospective observational study evaluating the effectiveness and safety of BA, either as monotherapy or in fixed-dose combination with ezetimibe (BA+EZE FDC), in adult patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia. This article presents interim 8-week follow-up data for Italian patients enrolled between March and December 2023.

**Results.** Of the 1310 patients enrolled, 855 (BA, n=445; BA+EZE FDC, n=410) had available LDL-C data at both pre-treatment and 8-week follow-up. The overall mean age was 66.0 ± 10.7 years; heterozygous familial hypercholesterolemia was present in 11.1%, and 15.1% had diabetes. A larger proportion of patients (57.7%) were in secondary prevention, and 82.4% were at high or very high CV risk. Before starting BA or BA+EZE FDC, 33.1% of patients were not receiving lipid-lowering therapy. After an average of 59.3 ± 19.3 days of treatment, a mean LDL-C reduction of 22.6 ± 32.3% was observed, with a median reduction of 25.4% (interquartile range 8.1-43.2), from 2.9 ± 1.2 mmol/l (110.7 ± 44.8 mg/dl) to 2.1 ± 0.8 mmol/l (79.2 ± 32.2 mg/dl), following BA/BA+EZE FDC treatment, with or without background lipid-lowering therapy. The overall proportion of patients achieving LDL-C targets increased from 7.1% (61/855) before treatment to 37.2% (318/855) at 8-week follow-up with a 29.4% increase among patients at very high CV risk. During follow-up, 56 of 1310 patients (4.3%) reported at least one adverse drug reaction, with no unexpected adverse drug reactions observed; this rate is consistent with data reported in the literature.

**Conclusions.** In the Italian cohort of the MILOS study, BA, alone or in BA+EZE FDC, proved to be an effective therapeutic option for managing patients at CV risk, supporting its role in achieving guideline-recommended lipid-lowering goals in real-world clinical practice.

© 2026 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 17.02.2026; nuova stesura 15.03.2026; accettato 18.03.2026.

Questo studio è finanziato da Daiichi Sankyo Europe GmbH, Monaco, Germania.

Per la corrispondenza:

**Prof. Maurizio Averna** Via Antonio de Saliba 14, 90145 Palermo

e-mail: maurizio.averna@unipa.it

**Key words.** Bempedoic acid; Cardiovascular risk; Dyslipidemia; Hypercholesterolemia; LDL cholesterol; Non-interventional study.

G Ital Cardiol 2026;27

## INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano una delle principali cause di mortalità a livello globale e determinano un rilevante impatto economico in Europa, con un costo annuo stimato di 210 miliardi di euro<sup>1,2</sup>. In Italia, analogamente al resto dei paesi europei, le malattie CV costituiscono tuttora la prima causa di morte<sup>3</sup>. È ampiamente documentata una correlazione diretta e continua tra i livelli di colesterolo LDL (C-LDL) e il rischio di sviluppare malattia CV aterosclerotica (ASCVD). In particolare, ogni riduzione di 1 mmol/l (39 mg/dl) dei livelli di C-LDL si associa a una riduzione del rischio relativo di eventi vascolari maggiori del 22% per anno<sup>4</sup>. Sebbene le modifiche dello stile di vita possano ridurre i livelli di colesterolo nei soggetti a basso rischio CV, nei pazienti a rischio CV alto o molto alto è generalmente necessario il ricorso alla terapia farmacologica. Le statine rappresentano il cardine della terapia ipolipemizzante e sono raccomandate come terapia di prima linea nella gestione delle dislipidemie, sia in prevenzione primaria che secondaria secondo le linee guida ESC/EAS 2019<sup>5-7</sup>. Nonostante la disponibilità di diverse classi di farmaci ipolipemizzanti, tra cui sequestranti degli acidi biliari, inibitori dell'assorbimento del colesterolo e inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), una quota rilevante di pazienti non raggiunge gli obiettivi terapeutici raccomandati. Questo fenomeno è diventato più evidente dopo l'introduzione dei target più stringenti delle linee guida congiunte ESC/EAS. Tali linee guida prevedono una riduzione del C-LDL  $\geq 50\%$  rispetto al basale e il raggiungimento di valori  $< 70$  mg/dl ( $< 1.8$  mmol/l) nei pazienti ad alto rischio e  $< 55$  mg/dl ( $< 1.4$  mmol/l) in quelli a rischio molto alto; nei pazienti a rischio estremo l'obiettivo terapeutico è ancora più ambizioso, inferiore a 1.0 mmol/l ( $< 40$  mg/dl)<sup>6</sup>. Questo gap terapeutico è attribuibile a molteplici fattori, tra cui intolleranza alle statine, scarsa aderenza alla terapia, limitazioni prescrittive e inerzia terapeutica, nonché a fattori legati al medico, al paziente e alle regole sanitarie loco-regionali<sup>7</sup>. Numerosi studi condotti in Europa evidenziano che il 70-80% dei pazienti non raggiunge gli obiettivi di C-LDL, anche con statine in monoterapia<sup>8</sup>. Dati analoghi emergono anche nei pazienti con ipercolesterolemia familiare o malattia coronarica, nei quali solo una minoranza raggiunge i livelli raccomandati, nonostante terapie intensive<sup>9-11</sup>. In linea con queste evidenze, lo studio osservazionale europeo SANTORINI ha mostrato che circa il 69% dei pazienti a rischio alto o molto alto rimaneva al di sopra del valore soglia raccomandato di C-LDL dopo 1 anno di follow-up<sup>12</sup>; nella coorte italiana tale percentuale era ancora più alta all'arruolamento, con l'80% dei pazienti che non raggiungeva gli obiettivi raccomandati<sup>13</sup>. Risultati simili sono stati confermati anche nello studio globale INTERASPIRE<sup>14</sup>. L'acido bempedoico (AB), un inibitore orale dell'adenosina trifosfato-citrato liasi (ACL)<sup>15</sup>, ha dimostrato di essere efficace nel ridurre i livelli di C-LDL e il rischio di eventi CV nel programma di studi clinici CLEAR, mostrando anche un buon profilo di sicurezza e tollerabilità<sup>16-19</sup>. Sulla base di questi risultati, sia l'AB in monoterapia che la combinazione con ezetimibe a dose fissa (AB+EZE FDC) sono stati approvati dalla European Medi-

cines Agency (EMA) per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria e della dislipidemia mista, nonché per la riduzione del rischio CV attraverso la riduzione del C-LDL. Tuttavia, nonostante i risultati dei trial clinici, i dati sull'utilizzo e sull'efficacia dell'AB nella pratica clinica reale rimangono ancora limitati, soprattutto in popolazioni europee ampie ed eterogenee. In questo contesto, lo studio osservazionale prospettico europeo MILOS è stato progettato per valutare l'impiego, l'efficacia e la sicurezza dell'AB, in monoterapia o in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti, nella pratica clinica quotidiana. Lo studio prevede l'arruolamento di circa 4250 pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, seguiti per 1 anno (2 anni per i pazienti tedeschi) nella pratica clinica di routine in circa 490 centri europei. Il presente manoscritto riporta le caratteristiche basali e i risultati intermedi del follow-up a 8 settimane per la coorte italiana dello studio MILOS.

## Acido bempedoico

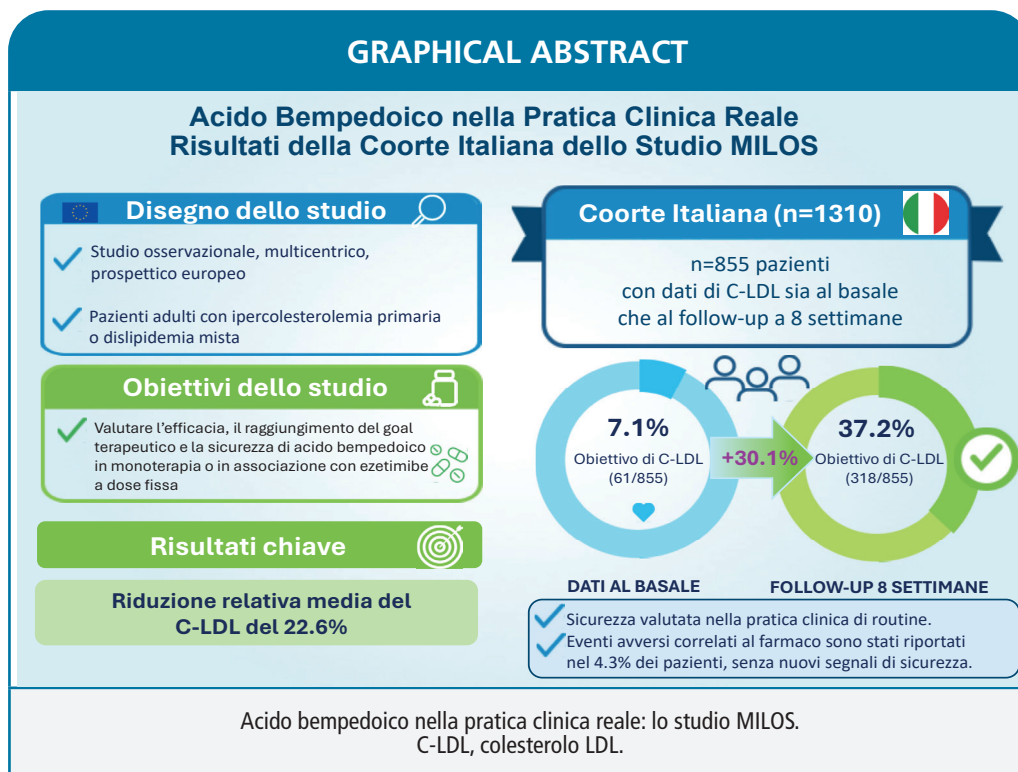
L'AB è un inibitore dell'enzima ACL, coinvolto nella sintesi epatica del colesterolo e localizzato a monte dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi<sup>15</sup>. Una volta attivato nel fegato – ma non nel muscolo scheletrico – inibisce la sintesi endogena del colesterolo, determinando un aumento dell'espressione epatica dei recettori LDL e una conseguente riduzione dei livelli circolanti di C-LDL. L'associazione a dose fissa con ezetimibe, che riduce l'assorbimento intestinale del colesterolo inibendo il trasportatore NPC1L1, fornisce un effetto complementare agendo su due meccanismi distinti: la sintesi epatica del colesterolo e l'assorbimento intestinale del colesterolo. AB e AB+EZE FDC sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel febbraio 2020 e successivamente dall'EMA nell'aprile 2020. Sulla base di queste premesse, è stato avviato uno studio osservazionale su un'ampia coorte di pazienti trattati con AB, in monoterapia o in combinazione con ezetimibe, in diversi contesti clinici, con l'obiettivo di valutarne l'efficacia e la sicurezza nella pratica clinica reale e approfondire la gestione della dislipidemia e delle strategie di terapia di combinazione.

## MATERIALI E METODI

### Studio MILOS

#### Disegno, metodi e popolazione dello studio

Lo studio MILOS (NCT04579367) è uno studio prospettico, multicentrico e osservazionale condotto in diversi paesi europei, tra cui l'Italia, con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'AB nella pratica clinica reale. In Italia, tra marzo e dicembre 2023, sono stati arruolati 1310 pazienti adulti, con diagnosi di ipercolesterolemia o dislipidemia mista, eleggibili al trattamento con AB o con AB+EZE FDC, in base al giudizio clinico. Sono stati inclusi sia pazienti naïve al trattamento sia pazienti già in trattamento con AB o AB+EZE FDC al momento dell'arruolamento. La prevenzione primaria è stata definita come l'assenza di manifestazioni cliniche di ASCVD, mentre la prevenzione secondaria includeva i pazienti con storia documentata di ASCVD. In que-



sta categoria rientravano i pazienti con malattia coronarica rivascolarizzata (bypass aortocoronarico o angioplastica coronarica percutanea), con pregressa rivascolarizzazione carotidea, nonché quelli con arteriopatia periferica o malattia cerebrovascolare. Dei 1310 pazienti italiani arruolati, 855 avevano misurazioni di C-LDL disponibili sia al basale che al follow-up a 8 settimane e sono stati pertanto inclusi nell'analisi di efficacia. L'AB, da solo o in combinazione a dose fissa con ezetimibe, è stato prescritto in monoterapia o come terapia aggiuntiva, in base al regime ipolipemizzante basale di ciascun paziente e al raggiungimento dell'obiettivo di C-LDL.

#### Obiettivi dello studio

L'obiettivo primario dello studio MILOS è descrivere, nella pratica clinica reale, le caratteristiche dei pazienti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista trattati con AB o con AB+EZE FDC, con particolare riferimento alla gestione dei livelli plasmatici di C-LDL e agli esiti associati al trattamento. Gli endpoint utilizzati per valutare tale obiettivo includono i livelli di C-LDL prima dell'inizio del trattamento e alle visite di follow-up previste dal protocollo dello studio.

Tra gli obiettivi secondari rientrano la valutazione della variazione percentuale dei livelli di C-LDL rispetto al basale dopo circa 8 settimane di trattamento e la percentuale di pazienti che raggiungono gli obiettivi di C-LDL in base alla loro categoria di rischio CV globale.

Ulteriori obiettivi includono la valutazione del rischio mediante diversi sistemi di punteggio (ESC/EAS 2019, SCORE, SMART e Framingham), nonché l'analisi delle variazioni dei parametri lipidici plasmatici [C-LDL, colesterolo totale, apolipoproteina B, colesterolo HDL, colesterolo non-HDL, trigliceridi e lipoproteina(a)] e dei biomarcatori infiammatori e me-

tabolici (proteina C-reattiva ad alta sensibilità e acido urico) prima e dopo il trattamento.

Lo studio prevede inoltre la raccolta di dati relativi alla sicurezza del trattamento inclusi eventi avversi ed eventi CV maggiori (infarto miocardico, angina instabile, rivascolarizzazione coronarica, attacco ischemico transitorio, occlusione arteriosa periferica acuta, morte per cause CV e per tutte le cause).

Infine, lo studio prevede la raccolta di dati relativi all'utilizzo delle risorse sanitarie e agli esiti riportati dai pazienti, tra cui ricoveri ospedalieri, durata della degenza e visite specialistiche, nonché la valutazione della qualità di vita e dell'attivazione del paziente mediante i questionari EQ-5D-5L e PAM-13.

#### Analisi statistica

Le variazioni dei livelli plasmatici di C-LDL sono state analizzate sia come media  $\pm$  deviazione standard sia come mediana con range interquartile (IQR). Gli endpoint sono stati confrontati con i dati pre-trattamento. La sicurezza è stata valutata attraverso la raccolta sistematica e la segnalazione spontanea di eventi avversi.

#### RISULTATI

Dei 1310 pazienti arruolati, 855 (445 trattati con AB e 410 con AB+EZE FDC) avevano dati completi sui livelli di C-LDL sia al basale che al follow-up a 8 settimane. L'età media era di  $66.0 \pm 10.7$  anni e il 59.2% dei pazienti era di sesso maschile. L'11.1% dei soggetti presentava ipercolesterolemia familiare eterozigote e il 15.1% diabete mellito. Il 57.7% dei pazienti era in prevenzione secondaria e l'82.4% presentava un rischio CV alto o molto alto. Prima di iniziare il trattamento, il 33.1% dei pazienti non assumeva alcuna terapia ipolipemizzante di base (Tabella 1). Dopo una durata media del tratta-

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti al basale.

N. pazienti	1310
Età (anni)	66.0 ± 10.7
Sesso maschile	776 (59.2%)
Ipercolesterolemia familiare eterozigote	145 (11.1%)
Diabete mellito	198 (15.1%)
Pazienti in prevenzione primaria	554 (42.3%)
Pazienti in prevenzione secondaria	756 (57.7%)
Classificazione del rischio	
Rischio basso	38 (2.9%)
Rischio moderato	192 (14.7%)
Rischio alto	383 (29.2%)
Rischio molto alto	697 (53.2%)
LLT di combinazione prima di iniziare il trattamento con AB/AB+EZE FDC	
Nessuna LLT documentata	433 (33.1%)
Statina in monoterapia	221 (16.9%)
EZE in monoterapia	98 (7.5%)
Statina + EZE	336 (25.7%)
PCSK9i in monoterapia	91 (7.0%)
PCSK9i in combinazione	69 (5.3%)
Qualsiasi altra LLT orale in monoterapia	34 (2.6%)
Qualsiasi altra combinazione orale di LLT	28 (2.1%)

AB, acido bempedoico; EZE, ezetimibe; FDC, combinazione a dose fissa; LLT, terapia ipolipemizzante; PCSK9i, inibitore della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.

mento di 59.3 ± 19.3 giorni, è stata osservata una riduzione relativa media del C-LDL del 22.6 ± 32.3%, corrispondente a una riduzione mediana del 25.4% (IQR 8.1-43.2). In termini assoluti, i livelli medi di C-LDL sono diminuiti da 2.9 ± 1.2 mmol/l (110.7 ± 44.8 mg/dl) a 2.1 ± 0.8 mmol/l (79.2 ± 32.2

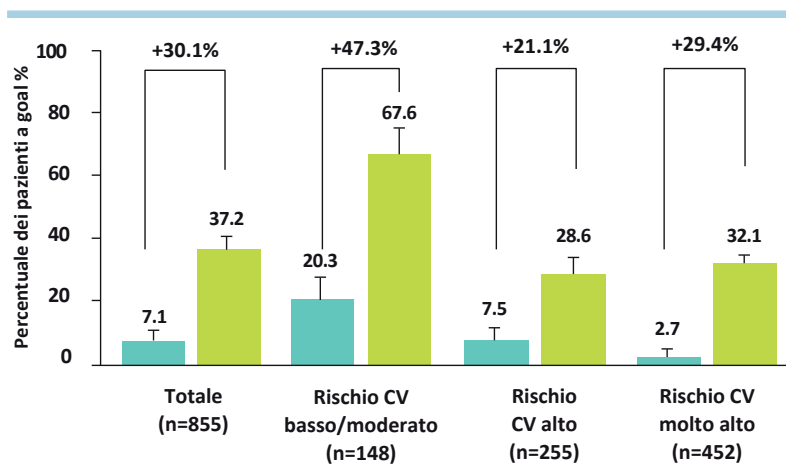
mg/dl). La percentuale di pazienti che ha raggiunto l'obiettivo di C-LDL è aumentata dal 7.1% (61/855) al 37.2% (318/855) dopo 8 settimane di trattamento (Figura 1). Tra i pazienti a rischio CV molto alto, il raggiungimento degli obiettivi di C-LDL è aumentato del 29.4%, rappresentando un miglioramento rispetto ai valori pre-trattamento (Graphical Abstract).

Per quanto riguarda la sicurezza, non sono state segnalate reazioni avverse gravi al farmaco durante il follow-up. Complessivamente, 56 pazienti (4.3%) hanno riportato almeno una reazione avversa al farmaco correlata al trattamento con AB o con AB+EZE FDC (Tabella 2); includendo gli eventi di causalità incerta, il numero totale di pazienti con reazioni avverse al farmaco è stato di 81 (6.2%). Le reazioni avverse più frequentemente riportate hanno riguardato disturbi muscoloscheletrici, in particolare mialgia (n=10; 0.8%) e artralgia (n=5; 0.4%), oltre ad alterazioni di parametri di laboratorio, quali un aumento dell'acido urico (n=8; 0.6%). Complessivamente, 50 pazienti (3.8%) hanno interrotto temporaneamente o definitivamente il trattamento a causa di una reazione avversa al farmaco, di cui 35 (2.7%) in modo definitivo. È stato segnalato un evento avverso grave (0.1%) correlato al trattamento e nessuna reazione avversa al farmaco ha portato a decesso. La maggior parte degli eventi è risultata lieve o moderata, senza nuove problematiche di sicurezza.

**Tabella 2.** Pazienti che hanno riportato almeno una reazione avversa al farmaco.

ADR	56 (4.3%)
ADR che hanno portato a sospensione temporanea o permanente del trattamento con AB/FDC	50 (3.8%)
ADR che hanno portato a sospensione permanente del trattamento con AB/FDC	35 (2.7%)
ADR gravi	1 (0.1%)
ADR con esito fatale	0 (0.0%)

AB, acido bempedoico; ADR, reazione avversa al farmaco; FDC, combinazione a dose fissa.



**Figura 1.** Raggiungimento degli obiettivi di colesterolo LDL, complessivo e per stratificazione del rischio cardiovascolare (CV), prima del trattamento con acido bempedoico e dopo trattamento con acido bempedoico in monoterapia o in combinazione con ezetimibe a dose fissa al follow-up di 8 settimane. Il raggiungimento degli obiettivi di colesterolo LDL è stato valutato sulla base delle raccomandazioni delle linee guida ESC/EAS 2019<sup>6</sup>.

## DISCUSSIONE

I dati intermedi della coorte italiana dello studio osservazionale MILOS confermano il ruolo dell'AB come opzione terapeutica efficace e ben tollerata per la gestione della dislipidemia, sia in monoterapia che con AB+EZE FDC. In questa analisi, condotta prevalentemente in pazienti a rischio CV alto e molto alto, il trattamento con AB o AB+EZE FDC, sia in monoterapia che in aggiunta alle terapie ipolipemizzanti di base, ha determinato una riduzione media del C-LDL del 22.6% e un aumento di circa 5 volte della percentuale di pazienti che hanno raggiunto i target lipidici raccomandati (dal 7.1% al 37.2%). Questo rappresenta un risultato clinicamente rilevante per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi CV maggiori. È inoltre importante sottolineare che la coorte italiana rappresenta attualmente la più numerosa tra quelle arruolate nello studio MILOS a livello europeo, con 1310 pazienti inclusi, rispetto a 1004 in Germania, 375 in Belgio, 236 nel Regno Unito e 200 in Austria. Questo elevato numero di pazienti rafforza la solidità dei risultati e consente di descrivere in modo affidabile l'utilizzo dell'AB nella pratica clinica reale in una popolazione caratterizzata da un'elevata prevalenza di pazienti a rischio CV alto o molto alto. I risultati osservati sono coerenti con le evidenze degli studi clinici randomizzati controllati di fase 3 del programma CLEAR. Negli studi CLEAR Harmony<sup>16</sup> e CLEAR Wisdom<sup>17</sup>, l'AB ha determinato una riduzione significativa del C-LDL del 17.4%, rispetto al placebo, mantenendo un profilo di sicurezza favorevole. Lo studio CLEAR Tranquility<sup>18</sup> ha inoltre dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di AB ad ezetimibe in pazienti con una storia di intolleranza alle statine, con una riduzione del 28.5% rispetto al solo ezetimibe. Inoltre, lo studio con AB+EZE FDC<sup>19</sup> ha dimostrato una riduzione fino al 38% del C-LDL rispetto al placebo, evidenziando un effetto additivo clinicamente rilevante e rafforzando il ruolo di questa strategia terapeutica nel raggiungimento degli obiettivi lipidici raccomandati dalle linee guida.

Più recentemente, lo studio CLEAR Outcomes<sup>20</sup> ha fornito solide evidenze del beneficio clinico dell'AB nella riduzione del rischio CV, mostrando una significativa riduzione degli eventi CV avversi maggiori in una popolazione di oltre 13000 pazienti ad alto rischio CV, con un beneficio comparabile a quello osservato con le statine negli studi della Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration<sup>21</sup>.

Nel contesto della pratica clinica italiana, recenti documenti e position paper delle società scientifiche nazionali hanno inoltre contribuito a definire il *place-in-therapy* dell'AB nella gestione delle dislipidemie. In particolare, tali documenti indicano l'AB come un'opzione terapeutica utile nei pazienti a rischio CV alto o molto alto che non raggiungono i target di C-LDL nonostante terapia con statina alla massima dose tollerata e/o ezetimibe, oppure nei pazienti con intolleranza alle statine. In questo scenario, l'AB può rappresentare una strategia di intensificazione della terapia ipolipemizzante prima o in alternativa all'impiego di terapie ipolipemizzanti più avanzate, come gli inibitori di PCSK9, contribuendo a migliorare il raggiungimento dei target lipidici nella pratica clinica reale<sup>22</sup>. In linea con queste evidenze, il profilo di efficacia e sicurezza dell'AB è stato confermato anche nella pratica clinica reale. Nella coorte italiana dello studio MILOS, il trattamento con AB ha determinato una riduzione dei livelli di C-LDL e un aumento della percentuale di pazienti che hanno raggiunto i target lipidici raccomandati. Dal punto di vista della sicurezza,

l'AB è stato ben tollerato, senza eventi avversi gravi segnalati durante il follow-up di 8 settimane, con un profilo coerente con quello riportato negli studi clinici registrativi. Questi risultati confermano la coerenza e la robustezza del profilo di efficacia e tollerabilità dell'AB, sottolineandone il valore clinico come opzione terapeutica per i pazienti che, nonostante una terapia ipolipemizzante ottimizzata con statina alla massima dose tollerata e/o ezetimibe, non riescono a raggiungere gli obiettivi di C-LDL raccomandati dalle linee guida.

Un dato interessante emerso dai dati italiani è che circa un terzo dei pazienti non riceveva alcuna terapia ipolipemizzante al momento dell'arruolamento, nonostante l'elevato rischio CV. Nella coorte italiana dello studio MILOS, la prescrizione dell'AB è risultata coerente con i criteri previsti dalla scheda di prescrizione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che ne regolano l'utilizzo nei pazienti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista che non raggiungono i target lipidici nonostante terapia ipolipemizzante appropriata oppure presentano intolleranza alle statine. La presenza di una quota di pazienti senza terapia ipolipemizzante al momento dell'arruolamento riflette verosimilmente la complessità della gestione della dislipidemia nella pratica clinica reale e può essere attribuita a diversi fattori, tra cui intolleranza alle statine, scarsa aderenza terapeutica o inerzia terapeutica. In questo contesto, l'AB può rappresentare una scelta terapeutica strategica per migliorare il controllo lipidico in pazienti che non raggiungono gli obiettivi raccomandati o che presentano limitazioni all'impiego delle terapie ipolipemizzanti convenzionali.

Nel complesso, i risultati della coorte italiana supportano il ruolo dell'AB, da solo o in combinazione con ezetimibe, nelle strategie di terapia di intensificazione della terapia ipolipemizzante finalizzate al raggiungimento degli obiettivi di C-LDL. Il recente aggiornamento delle linee guida ESC/EAS<sup>7</sup> ha ulteriormente rafforzato questa posizione, riconoscendo l'AB come parte integrante delle strategie di intensificazione lipidica, sia da solo che in combinazione con statina ad alta intensità ed ezetimibe, anche nei pazienti con sindrome coronarica acuta già in trattamento e in qualsiasi paziente che non raggiunga il proprio obiettivo di C-LDL. In questo contesto, l'AB rappresenta una terapia orale complementare che amplia le opzioni terapeutiche disponibili per ottimizzare il controllo del rischio CV nella pratica clinica.

### Limiti dello studio

Questo studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, la natura osservazionale del disegno di studio può essere associata a possibili bias di selezione e di trattamento tipici degli studi di "real-world". Inoltre, i risultati derivano da un'analisi ad interim della coorte italiana dello studio MILOS, con un follow-up attualmente limitato a 8 settimane; ulteriori analisi con follow-up a 1 anno sono previste nell'ambito dello studio MILOS e contribuiranno a fornire una valutazione più completa degli effetti a lungo termine del trattamento. Va inoltre considerato che il numero di pazienti inclusi nell'analisi a 8 settimane riflette la disponibilità dei dati al momento dello snapshot utilizzato per l'analisi ad interim dello studio; pertanto, alcuni pazienti arruolati non erano ancora inclusi nell'analisi perché i dati di follow-up non erano disponibili al momento del data cut-off. Infine, i risultati devono essere interpretati nel contesto della pratica clinica reale, in cui la variabilità delle strategie terapeutiche e delle caratteristiche dei pazienti può influenzare gli esiti osservati.

## CONCLUSIONI

In sintesi, l'analisi ad interim della coorte italiana dello studio MILOS dimostra che, nella pratica clinica reale, il trattamento con AB, sia in monoterapia che in combinazione a dose fissa con ezetimibe e/o in combinazione con terapie ipolipemizzanti di base, per 8 settimane, è efficace nel ridurre i livelli di C-LDL ed è sicuro e ben tollerato. Questi risultati rafforzano le evidenze a supporto dell'uso dell'AB come opzione terapeutica efficace e sicura per la gestione dell'ipercolesterolemia nei pazienti complessi, in particolare quelli a rischio CV molto elevato, contribuendo a colmare il gap terapeutico ancora esistente nel raggiungimento degli obiettivi di C-LDL raccomandati dalle linee guida internazionali. L'integrazione dei dati di "real-world" con gli studi registrativi rappresenta un elemento chiave per consolidare il ruolo di AB e AB+EZE FDC nella pratica clinica quotidiana.

## RIASSUNTO

**Razionale.** L'acido bempedoico (AB), un inibitore dell'adenosina trifosfato-citrato liasi, è efficace nel ridurre il colesterolo LDL (C-LDL) e il rischio cardiovascolare (CV), come dimostrato da studi clinici randomizzati. Tuttavia, i dati di "real-world" relativi al suo impiego nella pratica clinica sono ancora limitati.

**Materiali e metodi.** MILOS (NCT04579367) è uno studio osservazionale prospettico europeo volto a valutare efficacia e sicurezza dell'AB, in monoterapia o in associazione a dose fissa con ezetimibe (AB+EZE FDC), in pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista. Il presente lavoro riporta i dati ad interim a 8 settimane dei pazienti italiani arruolati tra marzo e dicembre 2023.

**Risultati.** Dei 1310 pazienti arruolati, 855 (AB, n=445; AB+EZE FDC, n=410) disponevano di dati di C-LDL sia al basale che al follow-up a 8 settimane. L'età media complessiva era di  $66.0 \pm 10.7$  anni; l'11.1% era affetto da ipercolesterolemia familiare eterozigote e il 15.1% presentava diabete. Il 57.7% dei pazienti era in prevenzione secondaria e l'82.4% presentava un rischio CV elevato o molto elevato. Prima dell'inizio del trattamento con AB o AB+EZE FDC, il 33.1% dei pazienti non assumeva alcuna terapia ipolipemizzante. Dopo una durata media di trattamento di  $59.3 \pm 19.3$  giorni, si è osservata una riduzione media del C-LDL del  $22.6 \pm 32.3\%$ , con una riduzione mediana del 25.4% (range interquartile 8.1-43.2), da  $2.9 \pm 1.2$  mmol/l ( $110.7 \pm 44.8$  mg/dl) a  $2.1 \pm 0.8$  mmol/l ( $79.2 \pm 32.2$  mg/dl), in seguito al trattamento con AB/AB+EZE FDC, con o senza terapia ipolipemizzante di background. La percentuale complessiva di pazienti che hanno raggiunto gli obiettivi di C-LDL è aumentata dal 7.1% (61/855) prima del trattamento al 37.2% (318/855) a 8 settimane di follow-up, con un incremento del 29.4% nei soggetti a rischio CV molto elevato. Eventi avversi correlati al farmaco sono stati riportati nel 4.3% dei pazienti, senza nuovi segnali di sicurezza, analogamente a quanto riportato nella letteratura.

**Conclusioni.** Nella coorte italiana dello studio MILOS, l'AB, da solo o in associazione ad ezetimibe, si è dimostrato un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata per la gestione dei pazienti ad elevato rischio CV, supportando il raggiungimento degli obiettivi di C-LDL raccomandati dalle linee guida nella pratica clinica reale.

**Parole chiave.** Acido bempedoico; Colesterolo LDL; Dislipidemia; Ipercolesterolemia; Rischio cardiovascolare; Studio osservazionale.

## RINGRAZIAMENTI

Gli autori desiderano ringraziare i Principal Investigators (PI) e i Co-Investigatori dei centri partecipanti allo studio MILOS per il

loro prezioso contributo alla raccolta dei dati e alla conduzione dello studio. L'elenco completo dei PI è riportato in Appendice.

**Conflitti di interesse:** A.G. dichiara di non avere conflitti di interesse. R.G. è dipendente di Daiichi Sankyo Italia, Roma. I.G.B. ha ricevuto compensi per attività di consulenza o come relatore da Akcea Therapeutics, Amgen, Arrowhead, Berlin-Chemie, Daiichi Sankyo, Lilly, Menarini, Novartis, Sanofi e Ultragenyx. J.W.J. ha ricevuto finanziamenti per la ricerca dalla Netherlands Heart Foundation, dall'Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands e dal Settimo Programma Quadro della Commissione Europea; nonché supporto alla ricerca da Amgen, Astellas, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Lilly, Merck-Schering-Plough, Novartis, Pfizer, Roche e Sanofi. J.E.R.v.L. ha ricevuto un finanziamento per ricerca su iniziativa dello sperimentatore da Novartis, versato alla propria istituzione. K.R. ha ricevuto finanziamenti/contratti di ricerca da Amgen, Daiichi Sankyo, Sanofi, Regeneron e Ultragenyx; compensi per consulenze da Abbott Laboratories, Amgen, AstraZeneca, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Cargene, CRISPR, Daiichi Sankyo, Eli Lilly Company, EmendoBio, Esperion, GSK, Kowa, New Amsterdam Pharma, Novartis Corporation, Nodthera, Novo Nordisk, Pfizer, Regeneron, Sanofi, SCRIBE, Silence Therapeutics e VAXXINITY; onorari da Amgen, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Novartis, Novo Nordisk e Sanofi; nonché stock option da New Amsterdam Pharma, Pemi31 e Scribe. K.K. ha ricevuto compensi/onorari come relatore da Amgen, Daiichi Sankyo e Sanofi. T.S. ha ricevuto supporto alla ricerca e onorari da Amgen, Daiichi Sankyo e Novartis. T.V. ha svolto attività di consulenza o advisory board per Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo e Pfizer; ed è stato relatore o membro di speaker's bureau per Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Daiichi Sankyo e LEO Pharma. M.L., K.W.P., R.C. e M.D.M.C. sono dipendenti di Daiichi Sankyo Europe GmbH, Monaco di Baviera, Germania. X.P. ha ricevuto finanziamenti per la ricerca e/o onorari per attività di consulenza e/o come relatore da Akcea Therapeutics, Amgen, Daiichi Sankyo, Ferrer, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier e Viatrix. K.G.P. ha ricevuto finanziamenti per la ricerca e/o onorari per attività di consulenza e/o come relatore e/o per attività in Data Monitoring Committee da Akcea, Amarin, Amgen, Boehringer Ingelheim, Dr. Schär, Daiichi Sankyo, Ionis, MSD, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi e Silence Therapeutics. M.A. ha ricevuto compensi per attività di consulenza da Akcea Therapeutics, Amgen, Amrith, Aurora Biofarma, Daiichi Sankyo, Menarini, Novartis, Sanofi (Genzyme) e Sobi; nonché onorari da Amgen, Amrith, Aurora Biofarma, Daiichi Sankyo, Menarini, Novartis, Sanofi (Genzyme) e Sobi.

## APPENDICE

### Centri partecipanti

Alberti Antonia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; Amico Francesco, Azienda Ospedaliera Cannizzaro, Catania; Andreini Daniele, IRCCS Ospedale Galeazzi-Sant'Ambrogio, Milano; Arca Marcello, Policlinico Umberto I, Roma; Aschieri Daniela, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza; Attena Emilio, A.O.S. dei Colli Ospedale Monaldi, Napoli; Angelo Baldassare Cefalù, A.O.U. Policlinico "P. Giaccone", Palermo; Basso Pierangelo, Ospedale San Paolo, Bari; Bertoli Daniele, Ospedale S. Bartolomeo, Sarzana (SP); Bosso Alessandra, Ospedale della Misericordia, Grosseto; Bonanni Luca, Ospedale dell'Angelo, Mestre (VE); Boriani Giuseppe, AOU Modena Policlinico Modena, Modena; Borghi Claudio, Policlinico Sant'Orsola, Bologna; Brunetti Natale Daniele, Ospedali Riuniti, Foggia; Busacca Paolo, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Urbino (PU); Calabrò Paolo, A.O. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta; Calò Leonardo, Policlinico Casilino, Roma; Campo Gianluca Calogero, Azienda Ospeda-

liero-Universitaria di Ferrara "Arcispedale Sant'Anna", Ferrara; Capodanno Davide Francesco, AOU Policlinico "G. Rodolico-S. Marco", Catania; Caramanno Giuseppe, P.O. San Giovanni di Dio, Agrigento; Carugo Stefano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; Casella Gianni, Ospedale Maggiore, Bologna; Castiglioni Luana, ASST Settelaghi Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese; Casu Gavino, Ospedale SS. Annunziata, Sassari; Emin Roberto, Ospedale di Bolzano, Bolzano; Cernetti Carlo, ULLS 2 Marca Trevigiana Ospedale Ca' Foncello, Treviso; Ciccone Marco Matteo, AOU Consorziata, Bari; Citroni Nadia, Ospedale Santa Chiara, Trento; Cittadini Antonio, A.O.U. Federico II, Napoli; Cipollone Francesco, Policlinico SS. Annunziata, Chieti; Colonna Giuseppe, Ospedale Vito Fazzi, Lecce; Clemente Michele, P.O. Madonna delle Grazie, Matera; Coluccia Valentina, ASST Rhodense - Ospedale di Circolo di Rho, Rho (MI); Corleto Antonella, Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO); D'Alessandro Valentina, Ospedale S. Ambrogio, Milano; D'Andrea Antonello, Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore (SA); Dal Pino Beatrice, Fondazione Monasterio, Pisa; De Blasio Giuseppe, IRCCS Ospedale Galeazzi, Milano; De Rosa Salvatore, Università Magna Graecia, Catanzaro; Di Belardino Natale, Ospedale di Anzio, Roma; Di Mario Carlo, AOU Careggi, Firenze; Di Vincenzo Emilio, Nuovo Ospedale Santo Stefano, Prato; Egger Flavio, Ospedale di Bolzano, Bolzano; Esposito Giovanni, Policlinico Università Federico II, Napoli; Filippucci Lucia, USL Umbria I Centro Servizi GROCCO, Perugia; Fazio Giovanni, Casa di Cura Triolo Zancala Hospital, Palermo; Federici Massimo, Policlinico Tor Vergata, Roma; Ferri Claudio, AOU San Salvatore, Coppito (AQ); Focardi Marta, AOU Senese-Policlinico Le Scotte, Siena; Forni Giovanni, ICS Maugeri, Pavia; Fresco Claudio, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine; Gennari Luigi, AOU Senese-Policlinico Le Scotte, Siena; Giaccari Andrea, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma; Giorgino Francesco, A.O.U. Consorziata - Policlinico Bari, Bari; Golino Paolo, A.O.R.N. Monaldi Ospedale dei Colli, Napoli; Grigore Liliana, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni (MI); Grimaldi Massimo, Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA); Imbalzano Egidio, A.O.U. Policlinico "G. Martino", Messina; Lanzilli Antonio, AORN San Giuseppe Moscati, Avellino; Kol Amir, Ospedale San Camillo de Lellis, Rieti; Lupi Alessandro, Ospedale Castelli, Verbania; Lucchi Tiziano Angelo, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; Maloberti Alessandro, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; Mancuso Gerardo, ASP Catanzaro Presidio Ospedaliero "Giovanni Paolo II", Lame-

zia Terme (CZ); Marcucci Rossella, AOU Careggi, Firenze; Marini Marco, AOU Ospedali Riuniti di Ancona; Matarrese Alfonso Alberto, AST Ospedale "C. e G. Mazzoni", Ascoli Piceno; Mauro Ciro, A.O.R.N. Antonio Cardarelli, Napoli; Mazzarino Stefano, Ospedale Santo Spirito, Casale Monferrato (AL); Menozzi Alberto, Ospedale Sant'Andrea, La Spezia; Manta Rosa Anna, Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Melfi (PZ); Montone Rocco Antonio, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; Mugnolo Antonio, Ospedale Mater Salutis, Legnago (VR); Muiesan Maria Lorenza, Spedali Civili di Brescia, Brescia; Musumeci Giuseppe, Ospedale Maurizio Presidio Umberto I, Torino; Nassiaco Daniele, ASST Valle Olona P.O. Saronno (VA); Nicosia Antonino, Azienda Sanitaria Provinciale di Ragusa, Ragusa; Novo Giuseppina, A.O.U. Policlinico "P. Giaccone", Palermo; Ottani Filippo, Ospedale Infermi AUSL Romagna, Rimini; Padeletti Margherita, Ospedale del Mugello/Ospedale Santa Maria Nuova, Firenze; Parati Gianfranco, Ospedale San Luca - Gruppo Istituto Auxologico Italiano, Milano; Patti Giuseppe, AOU Maggiore della Carità, Novara; Pirro Matteo, Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia; Pisciotta Livia, Ospedale Policlinico San Marino, Genova; Provenza Gennaro, A.O. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; Rovere Maria Elena, Ospedale San Giacomo, Novi Ligure (AL); Rubboli Andrea, Ospedale Santa Maria delle Croci, Ravenna; Saccà Salvatore, ULSS 3 Serenissima Presidio Ospedaliero di Mirano (VE); Salvatore Vittorio, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; Sarzani Riccardo, INRCA IRCCS Ancona, Ancona; Scanferlato Mauro, AULSS 4 Veneto Orientale Ospedale di Portogruaro, Portogruaro (VE); Scarsella Anita, Ospedale Civile SS. Nicolo e Filippo, Avezzano (AQ); Sciahbasi Alessandro, Ospedale Sandro Pertini, Roma; Senatore Gaetano, ASL TO4 Presidio Riunito di Ciriè-Lanzo, Torino; Sesti Giorgio, AOU S. Andrea, Roma; Solari Diana, P.O. Padre Antero Micone, Sestri Ponente (GE); Stabile Eugenio, AO San Carlo, Potenza; Suppressa Patrizia, Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA); Tancredi Mariangela, Ospedale dei Castelli, Ariccia, Roma; Tortorici Gianfranco, Ospedale di Bentivoglio (BO); Trevisan Roberto, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; Ungar Andrea, AOU Careggi, Firenze; Vaudo Gaetano, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni; Vedovato Monica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova; Vinci Pierandrea, Ospedale di Cattinara, Trieste; Werba José Pablo, Centro Cardiologico Monzino, Milano; Zalunardo Beniamino, Ospedale di Castelfranco Veneto, Castelfranco Veneto (TV).

## BIBLIOGRAFIA

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al.; ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J* 2018;39:508-79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx628>
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2950-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu299>
3. Ojeda-Granados C, Campisi E, Barchitta M, Agodi A. Genetic, lifestyle and metabolic factors contributing to cardiovascular disease in the Italian population: a literature review. *Front Nutr* 2024;11:1379785. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1379785>
4. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al.; CTT Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
5. Naci H, Brugs J, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:641-57. <https://doi.org/10.1177/2047487313480435>
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
7. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. Focused update 2025 delle linee guida ESC/EAS 2019 per il trattamento delle dislipidemie. *G Ital Cardiol* 2025;26(11 Suppl 1):e1-20. <https://doi.org/10.1714/4586.45945>
8. Vrablik M, Catapano AL, Wiklund O, et al. Understanding the patient perception of statin experience: a qualitative study. *Adv Ther* 2019;36:2723-43. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01073-7>
9. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al.; SAFEHEART Investigators. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1278-85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.008>
10. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al.; EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis* 2016;246:243-50. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018>
11. Zafir B, Jubran A, Lavie G, Halon DA, Flugelman MY, Shapira C. Clinical determinants and treatment gaps in familial hypercholesterolemia: data from a multi-ethnic regional health service. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:867-75. <https://doi.org/10.1177/2047487317693132>
12. Ray KK, Aguiar C, Arca M, et 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

NI study. *Eur J Prev Cardiol* 2024;31:1792-803. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae199>

**13.** Arca M, Calabrò P, Solini A, et al.; SANTORINI Italian Group. Lipid-lowering treatment and LDL-C goal attainment in high and very high cardiovascular risk patients: evidence from the SANTORINI study – the Italian experience. *EAJ* 2023;2:1-13. <https://doi.org/10.56095/eaj.v2i1.26>

**14.** Brandts J, Barkas F, De Bacquer D, et al. International patterns in lipid management and implications for patients with coronary heart disease: results from the INTERASPIRE study. *Eur J Prev Cardiol* 2025 Aug 12. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf388> [Epub ahead of print].

**15.** Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>

**16.** 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>

**17.** 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>

**18.** Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018;277:195-203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>

**19.** Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-

dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:593-603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>

**20.** Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>

**21.** Lincoff AM, Ray KK, Sasiela WJ, et al. Comparative cardiovascular benefits of bempedoic acid and statin drugs. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:152-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.048>

**22.** Di Fusco SA, Aquilani S, Spinelli A, et al. ANMCO Expert opinion: posizionamento terapeutico dell'acido bempedoico nel trattamento dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2023;24:490-8. <https://doi.org/10.1714/4041.40210>