

Acido bempedoico nelle dislipidemie

Nella ricerca di nuovi inibitori della sintesi del colesterolo, l'acido bempedoico è un'opportunità per un'ulteriore riduzione del C-LDL in pazienti intolleranti alle statine o in coloro che non raggiungono il target con il dosaggio massimo tollerato

Tecla Marchese - *Clinical Investigator Diabetologia ASLTO5 - Riabilitazione Clinica "Villa Adriana"*
Antonio Ferrero - *S.C. Cardiologia ASLTO5 - C.d.L. Professioni Sanitarie, Università degli Studi di Torino*

L'ipercolesterolemia è un importante e ben documentato fattore di rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica e un gran numero di studi clinici hanno dimostrato i benefici dell'abbassamento del colesterolo in particolare quello legato a lipoproteine a bassa densità (LDL-C).

La terapia con statine, oltre agli interventi sullo stile di vita, rappresenta il cardine del trattamento dell'ipercolesterolemia, tuttavia gli effetti collaterali associati alle stesse da un lato e la difficoltà a raggiungere gli obiettivi ottimali di C-LDL dall'altro hanno spinto la ricerca verso l'individuazione di nuovi principi attivi. L'ezetimibe è il farmaco più comunemente usato, con una capacità di riduzione del LDL-C del 15%-25%.

Sono inoltre utilizzati, da qualche anno gli inibitori della proproteina della convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9-I) in grado di ridurre il C-LDL dal 45% al 64%. Gli inibitori di PCSK9 tuttavia sono somministrabili solo per via parenterale e sono relativamente costosi.

► Acido bempedoico: proprietà e meccanismo d'azione

L'acido bempedoico è un nuovo farmaco ad effetto ipolipemizzante con azione sulla biosintesi epatica del colesterolo. Le statine, come è noto, inibiscono la HMG CoA ridutta-

si, l'acido bempedoico inibisce l'Adenosin trifosfato-citrato liasi (ACLY), collocandosi due passaggi a monte della via biochimica di sintesi rispetto alla HMG CoA reductasi.

L'acido bempedoico è un profarmaco e viene convertito a metabolita attivo, dall'enzima very long-chain acyl-CoA synthetase-1 (ACSVL1). Questa trasformazione avviene negli epatociti e porta alla genesi della molecola attiva.

L'enzima ACSVL1 è espresso a livello epatico e renale e non a livello muscolare con netta riduzione del rischio di effetti collaterali in questa sede. Inoltre, l'inibizione di ACLY determina inibizione della sintesi degli acidi grassi.

► Gli studi

L'efficacia dell'acido bempedoico è stata riportata in diversi studi di fase 2.

Ballantyne et al. hanno dimostrato un effetto di riduzione delle LDL dose-dipendente in monoterapia con acido bempedoico in pazienti con ipercolesterolemia.

I successivi studi clinici del progetto CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-inhibiting Regimen) hanno studiato l'efficacia dell'acido bempedoico in associazione con statine, ezetimibe e in monoterapia.

Lo studio CLEAR Tranquility ha valu-

tato l'efficacia e la sicurezza dell'acido bempedoico aggiunto a ezetimibe in pazienti intolleranti alle statine con C-LDL ≥ 100 mg/dL portando a una riduzione del 28.5% del C-LDL rispetto al placebo a 12 settimane.

Allo stesso modo, lo studio CLEAR Serenity ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'acido bempedoico in pazienti intolleranti alle statine con ipercolesterolemia per un periodo di 24 settimane. In questo studio, circa l'8,4% dei partecipanti ha continuato la terapia con statine a basso dosaggio tollerato. A 12 settimane, l'acido bempedoico ha prodotto una riduzione del 21.4% del livello di colesterolo LDL rispetto al placebo.

CLEAR Wisdom ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'acido bempedoico in pazienti cardiovascolari ad alto rischio con ASCVD, ipercolesterolemia familiare eterozigote o entrambi in terapia con statine massimamente tollerate. L'aggiunta di acido bempedoico ha determinato una riduzione dal 13.9% al 17.4% del colesterolo LDL a 12 settimane.

CLEAR Harmony includeva pazienti ad alto rischio in terapia con statine massimamente tollerate con o senza terapia ipolipemizzante aggiuntiva. I partecipanti randomizzati ad acido bempedoico hanno ottenuto un'ulteriore riduzione del 18% del

C-LDL rispetto al placebo.

Un ulteriore studio di Ballantyne e Laufs ha dimostrato una riduzione del LDL-C pari al 38% con aggiunta di acido bempedoico a terapia statinica massimale tollerata.

Una recente analisi di 3.621 partecipanti ai quattro studi di fase 3 ha dimostrato che l'acido bempedoico non è associato ad una maggiore incidenza di diabete di nuova insorgenza o ad un peggioramento del controllo glicemico tra i pazienti con diabete noto; inoltre la mancanza di metaboliti attivi a livello dei muscoli scheletrici, fa sì che l'acido bempedoico non sia associato a un'aumentata incidenza di miopia.

Tra i potenziali effetti avversi si segnalano: iperuricemia e sintomi di gotta soprattutto nei pazienti con anamnesi positiva di gotta.

In alcune popolazioni particolari come i pazienti diabetici ed anziani l'acido bempedoico ha dimostrato effetti interessanti. In particolare effetti favorevoli sul metabolismo glicidico, incremento della sensibilità all'insulina, minore incidenza di diabete mellito o di peggioramento di diabete preesistente.

All'interno degli studi CLEAR circa il 58% dei pazienti aveva un'età ≥ 65 anni. Non sono state rilevate diffe-

renze di sicurezza e anche nella coorte di pazienti con età ≥ 75 anni è stato confermato il profilo di efficacia e sicurezza con minore rischio di interazioni farmacologiche in quanto il metabolismo di acido bempedoico è indipendente dal citocromo.

► Effetti su morbilità e mortalità CV

L'effetto dell'acido bempedoico sulla morbilità e mortalità cardiovascolare deve ancora essere determinato. Lo studio CLEAR Outcomes è uno studio di fase 3 che arruolerà 14.032 partecipanti. L'endpoint composito primario include: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica. I risultati sono attesi per marzo 2022.

Al recente congresso dell'American College of Cardiology è stato presentato uno studio di simulazione condotto in pazienti con patologia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) reclutati in 4 studi di fase 3 che hanno posto a confronto l'acido bempedoico con placebo. L'acido bempedoico ha determinato una riduzione del rischio cardiovascolare a 10 anni e dei livelli di LDL significativamente maggiore rispetto ai gruppi in placebo.

► Conclusioni

L'acido bempedoico è una molecola di piccole dimensioni con emivita di 15-24 h che può essere somministrata per via orale una volta al giorno.

Agisce inibendo l'ATP citrato liasi (ACLY), un enzima della catena biochimica che porta alla sintesi del colesterolo. L'acido bempedoico è un profarmaco e viene convertito al livello epatico da un enzima che non è presente nel muscolo scheletrico: per questo sono minori i rischi di mialgia e miopia. Ha dimostrato efficacia nell'abbassare il C-LDL sia in monoterapia che in combinazione con ezetimibe o statine. L'acido bempedoico e l'ezetimibe in associazione riducono il colesterolo LDL di circa il 40%. L'acido bempedoico offre un'importante opportunità per un'ulteriore riduzione del C-LDL nei pazienti intolleranti alle statine o in coloro che non raggiungono il target con il dosaggio massimo tollerato. In questo senso può essere considerato un'alternativa agli inibitori del PCSK9. In soggetti con rischio aumentato di malattia cardiovascolare aterosclerotica, come anziani, pazienti diabetici, pazienti in prevenzione secondaria e con ipercolesterolemia familiare può rappresentare un'ulteriore opzione terapeutica ipolipemizzante.

BIBLIOGRAFIA

- Agarwala A, Goldberg AC. Bempedoic acid: a promising novel agent for LDL-C lowering. *Future Cardiol* 2020; 16(5):n361-371.
- Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE et al. Effect of ETC-1002 on serum low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy. *Am J Cardiol* 2016; n117: 1928-33.
- 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.
- Banach MJ, 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; e202314.
- Esperion Therapeutics. Evaluation of major cardiovascular events in patients with, or at high risk for, cardiovascular disease who are statin intolerant treated with bempedoic acid (ETC-1002) or placebo (CLEAR Outcomes). 2016. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>. Accessed 07/15/2020
- 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.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3168-3209.
- Leiter LA, Banach M, Catapano AL et al. Abstract 11417: Bempedoic acid and glycemic control: a pooled analysis of 4 Phase 3 Clinical Trials. *Circulation* 2019; 140: A11417.
- Lemus HN, Mendivil CO. Adenosine triphosphate citrate lyase: emerging target in the treatment of dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2015; 9(3): 384-389.
- Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e011662.
- Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e011662.
- Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *JAMA* 2018; 320(13):1387] *JAM* 2018; 319(15): 1566-1579.
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380(11): 1022-1032.
- Rusica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20(7): 791-803. doi: 10.1080/14656566.2019.1583209