

Il pemafibrato non riduce il rischio cardiovascolare in pazienti diabetici con ipertrigliceridemia - Lo studio PROMINENT

A cura di Francesco Radico e Raffaele De Caterina

Il pemafibrato è un agonista dei Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR)- α , recettori ormonali nucleari epatici che fungono da fattori trascrizionali attivati da acidi grassi e loro derivati. L'attivazione di questi recettori provoca un aumento della produzione di lipoproteine lipasi e dell'apoproteina A-V e diminuisce i livelli plasmatici di apoCIII, con riduzione dei livelli di trigliceridi. Parallelamente il farmaco aumenta apoAII e apoAIII, con conseguente aumento di sintesi di lipoproteine ad alta densità (HDL), ed aumento del turnover delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL).

Lo studio PROMINENT, recentemente presentato come *late-breaking clinical trial* all'annuale congresso dell'*American Heart Association 2022* e contestualmente pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, ha randomizzato a pemafibrato (2 compresse da 0.2 mg al giorno) o placebo, 10,497 pazienti con diabete mellito tipo 2, ipertrigliceridemia da lieve a moderata (200-499 mg/dL) e bassi livelli di HDL (<40 mg/dL). Il 95% dei pazienti arruolati era già in trattamento con statine a moderata o alta intensità secondo i target suggeriti dalle linee guida; la restante quota aveva, secondo i criteri di inclusione, o un livello di LDL <70 mg/dL senza assumere statine, o <100 mg/dL in caso di intolleranza alle statine. L'età media dei pazienti arruolati era di 64 anni, ed il 27.5% di questi era di sesso femminile. Il 66.9% dei pazienti era affetto da una patologia cardiovascolare già nota. I livelli mediani di trigliceridi, colesterolo HDL e LDL erano rispettivamente 271 mg/dL, 33 mg/dL, e 78 mg/dL.

Al follow-up mediano di 3.4 anni, nel gruppo trattato con pemafibrato si è osservato un tasso simile rispetto al gruppo placebo di eventi inclusi nell'endpoint primario, quali morte cardiovascolare, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale e rivascolarizzazione coronarica (hazard ratio, 1.03, 95% CI 0.91-1.15), nonostante una significativa riduzione media dei livelli di trigliceridi (del 26.2%) e di VLDL (del 25,8%). Non si è osservato alcun beneficio in alcuno dei singoli componenti dell'end-point primario, né nei vari sottogruppi prespecificati analizzati.

Aruna Das Pradhan, del Brigham and Women's Hospital di Boston, primo autore del trial ha concluso: "questi dati mettono in discussione la pratica di aggiungere terapia addizionale mirata all'ipertrigliceridemia in pazienti che già assumono statine ad alta

intensità e con valori di LDL a target”, aggiungendo che “al momento l’utilità della terapia mirata a ridurre i trigliceridi a fini di prevenzione cardiovascolare è incerta”. Nell’editoriale di accompagnamento al trial, Salim Virani, del Baylor College of Medicine DeBakey Medical Center di Houston, ha commentato che “i fibrati non dovrebbero essere utilizzati per ridurre il rischio aterosclerotico in pazienti già in trattamento con statine, ma possono avere ancora un ruolo nel ridurre il rischio di pancreatite associata a grave ipertrigliceridemia e probabilmente di epato-steatosi non alcolica”.

Il trial si pone in linea quindi con i risultati negativi di trial precedenti che avevano testato vari farmaci aventi come target la riduzione dei livelli di trigliceridi, come FIELD e ACCORD con fenofibrato, AIM-HIGH con niacina e STRENGTH con Epanova - quest’ultima miscela ultra-pura degli acidi grassi omega-3 acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA).

In questo contesto solo IL trial REDUCE-IT ha dimostrato che icosapent-etile, forma altamente purificata di EPA, al dosaggio di 4 grammi/die, riduceva significativamente sia i livelli di trigliceridi che l’incidenza di eventi avversi cardiovascolari in una popolazione con profilo di rischio elevato, peraltro già ben trattata con statine (LDL medio 75 mg/dl), arguendo fortemente per un effetto dell’EPA almeno largamente indipendente dalla riduzione della trigliceridemia.

Fonte

Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022 Nov 5. doi: 10.1056/NEJMoa2210645. Epub ahead of print. PMID: 36342113.

Keywords

Pemafibrato; trigliceridi; diabete; prevenzione cardiovascolare; PROMINENT.