

L' Icosapent Etile riduce gli eventi cardiovascolari in pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria e primaria ad alto rischio: i risultati dello studio REDUCE-IT.

Fonte:

Bhatt DL, et al. *Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia*. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.

La somministrazione di icosapent etile, forma altamente purificata di esteri etilici dell'acido eicosapentaenoico (EPA), al dosaggio di 4 grammi/die, ha ridotto in maniera significativa l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari in una popolazione con profilo di rischio elevato: questi i risultati dello studio REDUCE-IT, presentato al recente congresso annuale dell'American College of Cardiology, e contestualmente pubblicato sul *New England Journal of Medicine*. REDUCE-IT è uno studio di fase IIIb che ha randomizzato in doppio cieco a placebo o icosapent etile al dosaggio di 4 grammi/die, una popolazione di 8179 soggetti con livelli di trigliceridi tra 150 mg/dL e 500 mg/dL, con LDL tra 40 mg/dL e 100 mg/dL, già in terapia cronica con statine, e con una anamnesi positiva per un pregresso evento cardiovascolare o per diabete mellito associato ad almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. Endpoint primario dello studio era un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile. Il principale endpoint secondario era un composito di mortalità cardiovascolare, infarto non fatale e ictus non fatale. Ad un follow-up mediano di 4.9 anni, la somministrazione di icosapent etile ad alto dosaggio ha ridotto in maniera statisticamente significativa i livelli ematici di trigliceridi, e del 25%, l'endpoint composito primario (HR 0.75, 95% CI 0.68-0.83; $P < 0.001$). E' stato conseguentemente calcolato che si potrebbe evitare un evento trattando 21 pazienti per 5 anni (NNT = 21, 95% CI, 15-33). Risultavano ridotti in maniera significativa anche l'endpoint composito secondario (HR 0.74; 95% CI 0.65-0.83; $P < 0.001$), la morte cardiovascolare (HR 0.80; 95% CI, 0.66 to 0.98; $P = 0.03$), l'infarto miocardico (HR 0.69; 95% CI, 0.58–0.81; $p < 0.01$) e l'ictus (HR 0.72; 95% CI, 0.55–0.93; $p < 0.01$). All'analisi prespecificata di interazione, il beneficio di icosapent etile si è mantenuto consistente in tutti i principali sottogruppi prespecificati, con una efficacia del farmaco non influenzata dai livelli basali di trigliceridemia. Il maggior beneficio si è evidenziato nei pazienti più giovani, con età <65 anni (P per interazione = 0.004).

Gli incoraggianti risultati del REDUCE-IT, ottenuti peraltro su una popolazione ben trattata con statine (LDL medio 75 mg/dl), risultano in contrapposizione con i recenti trial VITAL (contestualmente pubblicato sulla stessa rivista), e ASCEND, che non hanno dimostrato un chiaro beneficio prognostico degli omega-3 in pazienti in prevenzione primaria. Allo stesso modo, altri trial non hanno dimostrato benefici di altri farmaci in grado di ridurre i livelli di trigliceridi, come fibrati, niacina e inibitori del *cholesterol ester transfer protein* (CEPT). Similmente al REDUCE-IT, invece, lo studio GISSI-Prevenzione, aveva precedentemente dimostrato un beneficio della supplementazione di omega-3 in termini di riduzione di morte, infarto miocardico e ictus in pazienti con recente infarto miocardico. In quel caso si trattava però di uno studio in aperto, in cui i controlli non assumevano placebo. Anche lo studio giapponese JELIS, che aveva utilizzato EPA purificato, aveva dato esiti significativamente favorevoli. Permangono quindi ancora risultati contrastanti in letteratura, che potrebbero trovare giustificazione nei diversi criteri di inclusione (popolazioni con diverso profilo di rischio), i diversi dosaggi e forse le formulazioni utilizzate di omega-3 nei vari trials. Probabilmente i risultati positivi del REDUCE-IT sono dovuti, oltre che all'elevato profilo di rischio della popolazione studiata, comprendente una grossa quota (70%) di soggetti in prevenzione secondaria, all'elevato dosaggio utilizzato. Non sembra plausibile a chi scrive l'ipotesi di un effetto specificamente dovuto alla somministrazione selettiva di EPA piuttosto che delle combinazioni di EPA e acido docosaesaenoico (DHA), comunemente disponibili in Italia.