

Acidi grassi polinsaturi dopo infarto miocardico. Le novità nella prescrizione degli omega 3: su e giù tra le note

Omega-3 fatty acids after myocardial infarction. News for prescription

Francesco Fattirolli

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze e Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze.

Corresponding author: Prof. Francesco Fattirolli; Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze e Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; SOD Riabilitazione Cardiologica; Via delle Oblate 4, I-50141 Firenze, Italy; E-mail address: francesco.fattirolli@unifi.it

La nuova nota 94

Dopo il disorientamento prodotto a seguito dell'emanazione della nota 13 e dalle discordanti indicazioni sulla non rimborsabilità degli omega-3 in prevenzione secondaria, l'AIFA ha istituito (determina del 22.11.2013) [1] una nuova nota appositamente a questo scopo, ponendo fine alle numerose incertezze e contraddizioni dell'ultimo anno. È stato definito che: "la prescrizione di N-3 PUFA è a carico del SSN":

- dopo ricovero per sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (sindrome coronarica acuta SCA-STE, sindrome coronarica acuta SCA-NSTE),
- i farmaci ammessi sono quelli che contengono EPA+DHA con contenuto in esteri etilici 85% minimo, pari a 850 mg/g, in quanto studi con miscele di acidi grassi contenenti quantitativi differenti di EPA+DHA rispetto a quelli utilizzati nello studio GISSI Prevenzione non hanno dimostrato effetto di protezione cardiovascolare suggerendo che il contenuto di EPA+DHA è fondamentale per l'effetto di protezione cardiovascolare;
- prescritti entro novanta giorni dall'evento indice con una prosecuzione del trattamento rimborsabile pari a 12 mesi nei pazienti con frazione di eiezione >40% e 18 mesi nei pazienti con frazione di eiezione <40%, alla dimissione ospedaliera. La motivazione è data dalla considerazione che la incidenza maggiore di morte improvvisa si concentra nei primi 12-18 mesi dopo un infarto miocardico e che l'incidenza di morte improvvisa è strettamente correlata al grado di funzione ventricolare sinistra.

Con questa risoluzione si è posto fine a tutte le incertezze derivanti dalle recenti controversie presenti in letteratura sull'efficacia protettiva degli

omega-3 nel postinfarto, fornendo ai medici una indicazione chiara e direttamente applicabile in tutte le condizioni previste dalla norma.

Qui di seguito si riportano alcuni dei principali elementi che sono stati oggetto delle contraddizioni che hanno portato così grande scompiglio – ed incomprensioni – tra gli stessi medici e tra i curanti ed i loro pazienti, relativi al trattamento con omega-3 nel postinfarto, omettendo le molte altre indicazioni, prime fra tutte lo scompenso e le aritmie.

Gli omega 3 dal GISSI Prevenzione in poi

Nell'ormai "storico" trial GISSI Prevenzione (GISSI-P) [2, 3], oltre duemilaottocento pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico furono trattati, unitamente alla abituale terapia, con omega-3 (EPA+DHA purificato) alla dose di 1 g /die, e seguiti con un follow-up di 3 anni e mezzo (in media 42 mesi). Il rischio di morte cardiovascolare (-30%), mortalità totale (-20%) e morte improvvisa (-45%) risultò essere significativamente ridotto solo nei soggetti trattati con omega-3, con un meccanismo attribuito in prevalenza alla protezione antiaritmica a partire da 3 mesi dopo l'inizio del trattamento. Molto è stato scritto a commento dei dati del GISSI-P ed in questa sede non verrà ripetuto. È opportuno ricordare che la caratteristica della popolazione arruolata rappresentava, per modalità di trattamento della fase acuta dell'infarto e per l'utilizzo dei farmaci nel decorso successivo, la realtà del periodo in cui il trial era stato effettuato. I risultati di questo e di successivi studi [4, 5] hanno costituito la base per l'inclusione del trattamento con omega-3 in varie raccomandazioni, comprese le linee guida AHA, che indicavano per pazienti con cardiopatia ischemica l'assunzione di 1 g/die di acidi grassi omega-3 (EPA-DHA combinati).

La "smentita" dei successivi trial e metanalisi

Dopo il 2010 sono stati pubblicati alcuni trial ed alcune metanalisi che non hanno confermato i risultati del GISSI-P nella prevenzione secondaria cardiovascolare. L'eco mediatico di questi studi è stato molto ampio, arrivando ad inondare sia la carta stampata che il web di interrogativi che andavano dall'inutilità alla possibile pericolosità dell'assunzione di acidi grassi polinsaturi. I principali lavori che hanno riportato risultati neutri, cioè di non efficacia, sono stati i trial Omega [6] e le rassegne sistematiche e metanalisi apparse su JAMA [7] e Archives of Internal Medicine nel 2012 [8].

I trial Omega, non hanno mostrato effetti degli acidi grassi polinsaturi sui principali endpoint cardiovascolari.

In una delle più complete metanalisi [8], su oltre mille articoli analizzati, sono stati selezionati solo 14 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (RCT) che hanno coinvolto oltre ventimila pazienti con storia di malattia cardiovascolare. La supplementazione con omega-3 non ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari totali per tutte le cause di mortalità, morte cardiaca improvvisa, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, o TIA e ictus. Inoltre, nessun effetto preventivo

importante è stato osservato nelle analisi dei sottogruppi secondo area geografica, storia di malattia cardiovascolare, concomitante uso di farmaci, qualità metodologica della sperimentazione, durata del trattamento. Sulla base di questi dati, gli Autori hanno concluso che gli omega-3 non erano utili per la prevenzione secondaria dopo evento coronarico.

I limiti delle metanalisi e dei trial e le critiche alle loro conclusioni

Tra i 14 RCT inclusi nella citata metanalisi, la maggior parte avevano un tempo di follow-up troppo breve, una concentrazione di acidi grassi molto differente, avevano casistiche sottodimensionate e non erano stati disegnati per valutare gli endpoint considerati nell'analisi. In questi studi infatti, la dose giornaliera complessiva di EPA-DHA era compresa tra 0,24 e 3,3 g/die, e il periodo di follow-up variava tra 1 e 6 anni. Altra obiezione è basata sul trattamento farmacologico molto diverso: la prevalenza di uso di statine era pari al 29% nel GISSI-P, all'85% in Alpha Omega, al 94% in Omega. I benefici additivi della aggiunta di omega-3 rispetto al trattamento ottimizzato con statine, beta-bloccanti e ACE-inibitori sono probabilmente ridotti, richiedendo quindi una maggiore dimensione del campione per raggiungere una potenza di prova sufficiente. L'approccio iniziale ai pazienti con infarto miocardico del 2013 è sicuramente assai diverso da quello di 15 anni fa, grazie anche agli interventi di rivascolarizzazione in acuto. Ciò rende verosimile l'ipotesi che la condizione su cui potevano agire gli omega-3 era diversa e che attualmente una prevenzione secondaria con acidi grassi nel post-infarto possa essere altrettanto efficace, ma in misura più rilevante nei pazienti ad elevato rischio in funzione dell'evoluzione dell'evento acuto (ad esempio la disfunzione ventricolare sinistra) o di comorbidità (es: diabete mellito mal controllato, insufficienza renale), o per esposizione ad un rischio elevato di instabilità elettrica (es: aritmie complesse precedenti o seguenti l'infarto) [9].

Vi sono stati numerosi commenti ai risultati "negativi" dei trial e delle metanalisi, espressi da lettere, alcune veementi, di numerosi prestigiosi Autori [10, 11]. Nel commento allo studio Omega è stato osservato che il trial non aveva incluso pazienti con funzione cardiaca ridotta, in quanto solo il 3,9% dei pazienti con infarto miocardico aveva una frazione di eiezione ventricolare sinistra compromessa (FEVS <35%), in accordo con la alta percentuale (41%) di pazienti con NSTEMI, quando il beneficio di omega-3 sulla morte improvvisa era di 4 volte superiore in pazienti con FEVS <40% rispetto a quelli con FEVS >50%. L'Autore raccomanda quindi di rianalizzare i dati e di esaminare l'ipotesi che gli omega-3 possano migliorare l'outcome clinico nei pazienti con ventricolo sinistro dilatato, rimodellato e con aumentato stress di parete. Un'altra questione importante che viene rilevata è il non avere affrontato l'effetto di diversi tipi di acidi grassi sugli end point primari, poiché essi possono interferire in vario modo sui risultati: è stato dimostrato ad esempio che anche il consumo di differenti tipi di olio, come l'olio d'oliva (usato come placebo in Omega) o olio di pesce non purificato, hanno un effetto significativo su infiammazione, adesione cellulare e tumor

necrosis factor, tanto da essere in grado di interferire con il risultato in studio. Il trial Omega mirava inoltre a indagare i benefici di omega-3 a 1 anno, mentre il GISSI-P e il JELIS, avevano dimostrato benefici a 3 anni, per cui un periodo più lungo di follow-up avrebbe potuto aumentare la potenza dello studio e consentire di rilevare effetti a lungo termine. L'Autore del commento conclude che alla luce di queste importanti limitazioni e la conseguente difficoltà nel trarre conclusioni sicure, la modifica della prassi attuale nell'uso di omega-3 purificati per i pazienti dopo infarto miocardico non può essere giustificata, rendendo altamente desiderabile uno studio opportunamente progettato nel contesto di una gestione moderna dei pazienti con infarto.

Proprio sulla base di questi evidenti limiti, la National Lipid Association ha preso una posizione molto netta, affermando in un proprio documento che "le evidenze supportano il mantenimento della raccomandazione all'utilizzo degli omega-3 e che i dati pubblicati non modificano tale convinzione".

Recenti spunti di ordine clinico e biologico sui possibili effetti degli omega-3

Vi sono infine alcune osservazioni che derivano da recenti indirizzi di ricerca su omega-3 e malattia coronarica, che meritano di essere citate.

La prima riguarda la ormai accertata relazione tra concentrazione di omega-3 ed effetto sulla prognosi: è stato dimostrato infatti che un basso livello di acidi grassi polinsaturi nei globuli rossi è in relazione con una peggiore evoluzione dello scompenso cardiaco nei pazienti con infarto miocardico. Analogamente è stato osservato che lo score Grace per la predittività di mortalità a due anni dopo infarto è modificato se viene considerata la concentrazione di EPA-DHA nei globuli rossi, tanto che differenze rilevate con l'omega-3-index, seppure non di utilizzo clinico, vengono considerate come altamente indicative del fatto che pazienti con evento coronarico o scompenso di origine ischemica possano avere un effetto favorevole sulla prognosi, particolarmente quando la loro concentrazione di omega-3 è ridotta [12-14].

La seconda riguarda l'utilizzo associato di statine ed omega-3 nel postinfarto: è stato recentemente pubblicato uno studio osservazionale che ha dimostrato una riduzione di morte per tutte le cause e di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti in terapia associata rispetto alla assunzione di sole statine, suggerendo che la combinazione possa essere vantaggiosa anche in corso di trattamento ottimizzato secondo le attuali Linee Guida. Questi dati hanno molti limiti sia per il tipo di studio (osservazionale retrospettivo), per la bassa percentuale di pazienti rivascolarizzati in acuto (21%) e per l'assenza di effetti sulla mortalità per infarto; tuttavia ha il pregio di avere una casistica che esprime la popolazione del mondo reale, in cui oltre al trattamento con statina i pazienti ricevevano beta-bloccanti, antiaggreganti e ACE inibitori in oltre l'80% dei casi [15].

Un ulteriore campo di ricerca riguarda la relazione tra la risposta allo sforzo e l'utilizzo di omega-3, considerando che sia nella riabilitazione che nelle misure di prevenzione l'esercizio fisico rappresenta uno dei cardini della cura. In oltre 900 pazienti con

malattia coronarica, è stata valutata la capacità di DHA ed EPA di influenzare alcuni parametri funzionali (capacità di esercizio e recupero della frequenza cardiaca post-esercizio), in regressione lineare e logistica multivariata con modelli aggiustati per dati demografici, fattori di rischio cardiovascolare, comorbidità, attività fisica abituale, e funzione ventricolare sinistra. I livelli di omega-3 sono risultati significativamente associati al più rapido recupero della frequenza cardiaca, alla maggiore capacità di lavoro ed alla durata dell'esercizio, indipendentemente da BMI, comorbidità ed uso di farmaci. Il ritardo nel recupero della frequenza cardiaca basale dopo esercizio e la ridotta capacità di sforzo sono da tempo identificati come fattori prognostici negativi nella malattia cardiovascolare, in quanto lo squilibrio del tono autonomo ed il ritardato recupero di attività vagale sono associati ad un aumentato rischio di aritmie e morte improvvisa. Nello studio citato gli acidi grassi migliorano la capacità di esercizio ed il recupero della frequenza cardiaca in pazienti con coronaropatia: l'ipotesi è che gli omega-3 incorporati nelle membrane muscolari del miocardio e scheletrico possano modificare la funzione del muscolo, correlare con una minore eccitabilità dei miociti e, in modelli animali, migliorare il tempo di recupero dall'ischemia [16].

Un'ultima citazione riguarda la possibile relazione tra omega-3 e invecchiamento. La lunghezza dei telomeri dei leucociti è un indicatore dell'età biologica in grado di predire in modo indipendente la morbilità e la mortalità. Recentemente è stato condotto uno studio, per la prima volta in pazienti con coronaropatia, che ha valutato l'associazione dei livelli di base di acidi grassi omega-3 con la variazione nella lunghezza dei telomeri dei leucociti al basale e dopo 5 anni di follow-up. Mettendo in relazione i differenti quartili di concentrazione ematica di acidi grassi (DHA e EPA) e le variazioni di lunghezza dei telomeri, è stata rilevata una relazione molto significativa tra le concentrazioni di acidi grassi e la lunghezza dei telomeri a 5 anni, indicando un potenziale effetto protettivo sui meccanismi biologici connessi alla senescenza cellulare. Una possibile spiegazione potrebbe risiedere nell'effetto sullo stress ossidativo che rappresenta un potente fattore di accorciamento dei telomeri e quindi di invecchiamento, in quanto le specie reattive dell'ossigeno producono un aumentato logoramento dei telomeri durante le mitosi, mentre gli acidi grassi omega-3 sono associati a livelli più elevati degli enzimi antiossidanti catalasi e superossido-dismutasi [17].

Conclusione

Nella cardiopatia coronarica l'indicazione all'utilizzo degli omega-3 in prevenzione secondaria sembra essere mantenuta in base ai presupposti biologici e clinici prodotti fino ad oggi.

La nota che definisce il perimetro di prescrivibilità a carico del SSN è sicuramente un elemento di novità e di utilità nella pratica clinica: anche se potrà non soddisfare tutti, benvenuta nota 94!

Bibliografia

- Istituzione della Nota AIFA n. 94 (Pufa Omega-3). Determinazione n. 1081 del 22/11/2013; G.U. 285 del 5.12.2013.
- Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardio. *Lancet* 1999 Aug 7; 354 (9177): 447-55.
- Marchioli R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of GISSI-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903.
- Kotwal S, et al. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012 Nov; 5 (6): 808-18.
- Jacobson TA Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006 Aug 21; 98 (4A): 61i-70i.
- Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J; OMEGA Study Group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010 Nov 23; 122 (21): 2152-9.
- Kwak SM, et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012 May 14; 172 (9): 686-94.
- Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012 Sep 12; 308 (10): 1024-33.
- Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur Heart J* 2012 Feb; 33 (4): 436-43.
- Halcox JP. Letter by Halcox regarding article, "OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction". *Circulation* 2011 Jul 5; 124 (1): e21; author reply e24-5.
- Alter P, Rupp H. Letter by Alter and Rupp regarding article, "OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction". *Circulation* 2011 Jul 5; 124 (1): e23; author reply e24-5.
- Harris WS. The omega-3 index: clinical utility for therapeutic intervention. *Curr Cardiol Rep* 2010 Nov; 12 (6): 503-8.
- Harris WS, Kennedy KF, O'Keefe JH Jr, Spertus JA. Red blood cell fatty acid levels improve GRACE score prediction of 2-yr mortality in patients with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013 Sep 20; 168 (1): 53-9.
- Hara M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Hamasaki T, Doi Y, Nishino M, Sato H, Kitamura T, Nanto S, Hori M, Komuro I; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Low levels of serum n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with worse heart failure-free survival in patients after acute myocardial infarction. *Circ J* 2013; 77 (1): 153-62.
- Macchia A, Romero M, D'Ettore A, Tognoni G, Mariani J Exploratory analysis on the use of statins with or without n-3 PUFA and major events in patients discharged for acute myocardial infarction: an observational retrospective study. *PLoS One* 2013 May 6; 8 (5): e62772.
- Moyers B, Farzaneh-Far R, Harris WS, Garg S, Na B, Whooley MA Relation of whole blood n-3 fatty acid levels to exercise parameters in patients with stable coronary artery disease (from the heart and soul study). *Am J Cardiol* 2011 Apr 15; 107 (8): 1149-54.
- Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010 Jan 20; 303 (3): 250-7.