

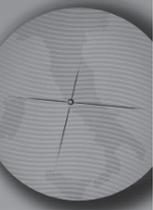
OMEGA-3 E PREVENZIONE
CARDIOVASCOLARE:
UNA VALUTAZIONE DI
EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

AUTORI

Andrea Poscia¹, Flavia Kheiraoui¹, Danila Basso¹, Maria Avolio¹, Carlo Favaretti¹, Aldo P. Maggioni²

¹Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Istituto di Sanità, Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore

²MD, FESC - ANMCO Research Center, Firenze



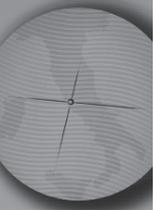
QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

1	CAPITOLO 1 INQUADRAMENTO DELLA GESTIONE DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA E DELLA PREVENZIONE SECONDARIA NEL PAZIENTE CON PREGRESSO INFARTO DEL MIOCARDIO E COSTI SOSTENUTI DAL SSN	1
2	CAPITOLO 2 REVISIONE DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA SULLE EVIDENZE LEGATE ALL'UTILIZZO DEGLI OMEGA-3 NELLA PREVENZIONE SECONDARIA NEL PAZIENTE CON PREGRESSO INFARTO DEL MIOCARDIO E NELL'INDICAZIONE DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA	9
3	CAPITOLO 3 BIOEQUIVALENZA E ANALISI DI IMPATTO ECONOMICO	18
4	CAPITOLO 4 SISTEMATIZZAZIONE DELLE EVIDENZE DISPONIBILI SULL' UTILIZZO DEGLI OMEGA-3 IMPIEGATI NELLA PREVENZIONE NEL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO: IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA E STIMA DELLE RIDUZIONI DELLE OSPEDALIZZAZIONI	21
	ELEMENTI CHIAVE ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE	24



QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INQUADRAMENTO DELLA GESTIONE DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA E DELLA PREVENZIONE SECONDARIA NEL PAZIENTE CON PREGRESSO INFARTO DEL MIOCARDIO E COSTI SOSTENUTI DAL SSN

IPERTRIGLICERIDEMIA

L'ipertrigliceridemia (HTG) è una condizione patologica caratterizzata da un aumento della concentrazione plasmatica di trigliceridi. La HTG è di solito diagnosticata quando la concentrazione plasmatica dei trigliceridi (TG) a digiuno supera i 150 mg/dL ma esistono diverse classificazioni (Tabella 1), nessuna delle quali prevalente nell'uso clinico. L'aumento dei trigliceridi nel sangue può essere di tipo primario o secondario. Nel primo caso è dovuto a difetti genetici, nel secondo caso per lo più all'introduzione di calorie in eccesso, specialmente se associate a forti quantità di zuccheri semplici ed all'assunzione di alcool, tutti nutrienti che vengono convertiti dall'organismo in trigliceridi. Tra le cause secondarie vi sono anche: sovrappeso ed obesità, inattività fisica, fumo, malattie quali diabete, ipotiroidismo, insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica ed alcuni farmaci (esempio corticosteroidi, inibitori delle proteasi, beta-bloccanti, estrogeni per via orale, tamoxifene, retinoidi). L'HTG si presenta frequentemente associata ad elevati valori di colesterolo LDL, bassi valori di colesterolo HDL, insulino-resistenza ed ipertensione arteriosa, configurando il quadro della sindrome metabolica, un noto fattore di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi, che dà luogo alla malattia coronarica. L'ipertrigliceridemia è, infatti, uno dei fattori di rischio cardiovascolare.

La prima linea di intervento è rappresentata dall'adozione di uno stile di vita più salutare

mediante un ridotto introito di grassi saturi e carboidrati con la dieta, combinato alla riduzione di alcool e fumo e ad una regolare attività fisica. Sulla base del livello di trigliceridi presente nel sangue e della presenza di ipercolesterolemia, insieme a tali indicazioni viene prescritta una terapia farmacologica rappresentata da fibrati, statine o acido nicotinico¹. A tale trattamento viene sempre più spesso associato l'uso di Omega-3 data la loro dimostrata efficacia nel ridurre la quota di trigliceridi ed il rischio cardiovascolare. Oltre al rischio cardiovascolare, un aumento notevole dei trigliceridi (valori oltre 800÷1000 mg/dl) porta ad un elevato pericolo di pancreatite acuta; in questo caso il trattamento farmacologico immediato risulta di fondamentale importanza. La riduzione di HTG, quindi, ha due obiettivi principali: quello di diminuire il rischio cardiovascolare globale o il rischio di pancreatite acuta [1-6].

In Italia la prevalenza di HTG nel periodo 2008-2012 è del 30,3% per gli uomini e del 24,8% per le donne di età compresa tra i 35-74 anni; per la classe di età 75-79 anni, tali percentuali sono 15,5% per gli uomini e 26,6% per le donne (Figura 1).

PREVENZIONE SECONDARIA POST INFARTO

La prevenzione secondaria cardiovascolare consiste in un approccio clinico-diagnostico-terapeutico rivolto a pazienti che hanno subito patologie cardiovascolari quali un infarto

¹Attualmente sospeso in Italia a seguito di una rivalutazione europea sulla sicurezza (Comunicato Stampa EMA su acido nicotinico e sostanze correlate, 2013. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/comunicato-stampa-ema-su-acido-nicotinico-e-sostanze-correlate>)

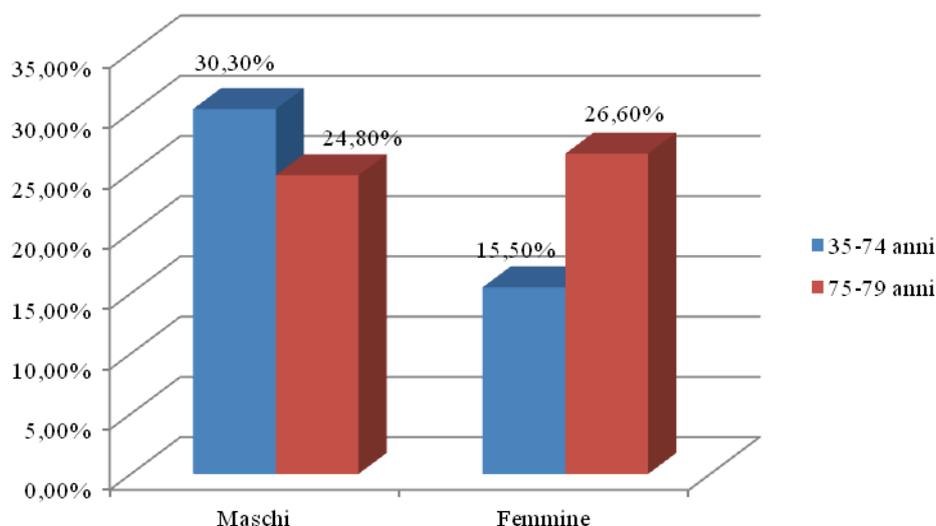
TABELLA 1

CLASSIFICAZIONE DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA					
LINEE GUIDA ESC/EAS 2011		LINEE GUIDA NCEP ATP III 2001		LINEE GUIDA DELLA ENDOCRINE SOCIETY 2012	
Categoria	TG plasmatici	Categoria	TG plasmatici	Categoria	TG plasmatici
Normale	<150 mg/dL	Normale	<150 mg/dL	Normale	<150 mg/dL
HTG	150-885 mg/dL	Borderline	150-199 mg/dL	Lieve	150-199 mg/dL
HTG grave	>885 mg/dL	Alta	200-449 mg/dL	Moderata	200-999mg/dL
		Molto Alta	>= 500 mg/dL	Grave	1000-1999 mg/dL
				Molto Grave	>= 2000 mg/dL

EAS: European Atherosclerosis Society; ESC European Society of Cardiology; NCEP ATP III National Adult Treatment Panel III; TG trigliceridi

FIGURA 1

PREVALENZA HTG 2008-2012



Fonte dei dati: ISS. Progetto cuore. Anno 2014

miocardico acuto, un ictus o interventi di rivascularizzazione miocardica chirurgica (CABG) o percutanea (PTCA) e si prefigge di prevenire nuovi eventi che potrebbero essere letali o altamente invalidanti per la qualità di vita futura del paziente [7].

La prevenzione cardiovascolare secondaria, ad oggi indicata dalle linee guida come un'assoluta priorità [8-9], consiste essenzialmente nella programmazione ed attuazione di interventi clinici, diagnostico-strumentali, terapeutici e riabilitativi allo scopo di valutare il "grado di rischio cardiovascolare" mediante esami strumentali più o meno invasivi ed agire sui fattori di rischio, in modo da ridurre il più

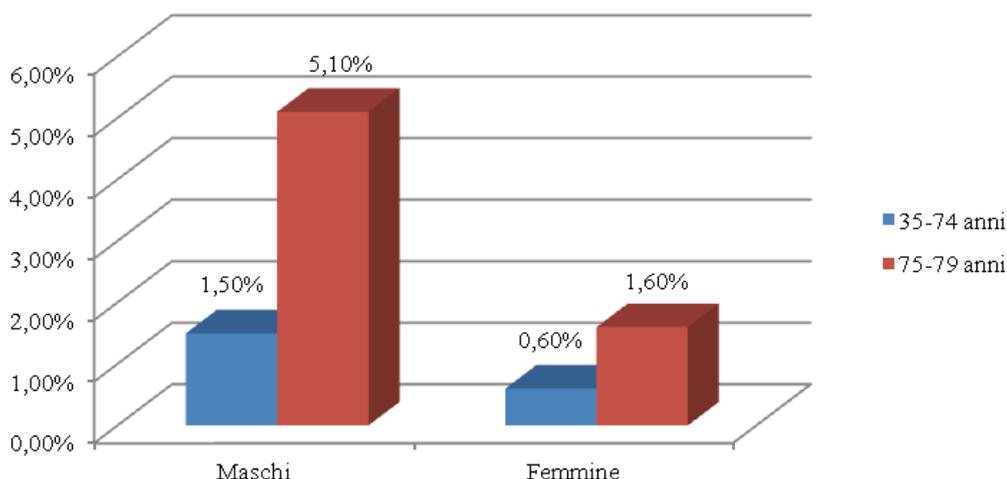
possibile la probabilità di un secondo evento cardiaco e, quindi, la mortalità.

In linea generale, è fondamentale agire su quei fattori di rischio chiamati modificabili ovvero:

- La sedentarietà
- La dieta (migliorando il regime alimentare e riducendo il peso corporeo)
- Il fumo
- L'assetto glucidico (il diabete, la ridotta tolleranza al glucosio...)
- L'assetto lipidico (colesterolo e trigliceridi)
- La pressione arteriosa

FIGURA 2

PREVALENZA INFARTO DEL MIOCARDIO (2008-2012)



Fonte dei dati: ISS. Progetto cuore. Anno 2014

A tali modificazioni nello stile di vita viene associata una prevenzione con terapia farmacologica e non (ad esempio, mediante utilizzo di farmaci ipolipemizzanti, antiaritmici, anti aggreganti e/o anticoagulanti, prodotti a base di Omega-3, ecc) [8-9].

È da sottolineare, però, che l'effetto della modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare si verifica nel corso di anni. Pertanto, sia la continuità nell'utilizzare stili di vita salutari che l'aderenza al trattamento sono essenziali per ottenere nella pratica clinica i risultati dimostratisi possibili nei diversi studi.

In Italia la prevalenza di Infarto del Miocardio nel 2008-2012 è di 1,5% per gli uomini e 0,6% per le donne di età compresa tra i 35-74 anni e, per la classe di età 75-79 anni, tali percentuali sono 5,1% per gli uomini e 1,6% per le donne (Figura 2).

LA GESTIONE DELLE PATOLOGIE

La prevenzione ed il trattamento dell'HTG e, più in generale, delle dislipidemie, si inseriscono e corrono parallelamente nel più ampio quadro della prevenzione e gestione del rischio cardiovascolare globale. Per questo, il management delle dislipidemie o della prevenzione secondaria post infarto acuto del

miocardio non possono che essere, per molti aspetti, sovrapponibili.

Secondo le attuali Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC), della Società Europea per l'Aterosclerosi (EAS) e della Società di Endocrinologia viene sottolineato che, nella gestione della riduzione del rischio cardiovascolare, nella pratica clinica risulta fondamentale la stima del rischio stesso [10-11] che, per la prima volta, prevede, insieme a colesterolo totale, pressione arteriosa, età, genere ed abitudine al fumo, anche il valore del colesterolo HDL.

Nelle Linee Guida si raccomanda di fare riferimento alle carte del rischio del progetto SCORE (Systematic CORonary Risk Evaluation), che considerano solo gli eventi fatali di natura cardiovascolare. I valori di HDL-colesterolo, finora non valutati negli algoritmi delle carte del rischio, a parità di punteggio SCORE, possono, invece, modificare significativamente la condizione di rischio.

Inoltre, secondo le nuove raccomandazioni, gli uomini dopo i 40 anni e le donne dopo i 50 anni dovrebbero effettuare uno screening lipidico completo (colesterolo totale, HDL e LDL, trigliceridi); per gli individui con storia familiare di malattie cardiovascolari ischemiche precoci tale valutazione dovrebbe essere anticipata [10].

Malgrado l'associazione tra HTG e cardiovasculopatie sia meno diretta rispetto a quella del colesterolo LDL, nei soggetti con elevati livelli di trigliceridi dovrebbe essere indagata la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (obesità centrale, ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glucidico, disfunzione epatica). Vanno ricercate, inoltre, le cause secondarie di iperlipidemia (es.: insufficienza renale cronica, abuso alcolico, ipotiroidismo, diabete, farmaci ecc.). Nei soggetti con HTG primitiva occorrerà valutare la familiarità per le dislipidemie e per le cardiovasculopatie ai fini della stima del rischio di eventi vascolari e di eventuali approfondimenti genetici [11].

Nella gestione della prevenzione secondaria post infarto miocardico, poiché, come già anticipato, l'aumento del rischio cardiovascolare corrisponde, spesso, alla presenza di HTG associata ad altre alterazioni dell'assetto lipidico, è necessario effettuare una valutazione del rischio cardiovascolare totale che comprende anche la ricerca della presenza di HTG isolata o meno. Nel caso ci sia solamente un aumento dei trigliceridi, bisogna valutarne il grado e la rapidità. Se l'HTG è di grado lieve-moderato, l'approccio iniziale è basato sulla modifica delle abitudini alimentari (soprattutto riduzione dell'apporto di grassi e carboidrati semplici), dei comportamenti scorretti (abitudine al fumo ed alcol) e dell'esercizio fisico. In presenza di un livello di trigliceridi elevato (>885 mg/dL), l'obiettivo è quello di minimizzare il rischio di pancreatite acuta; è necessaria una riduzione immediata ed aggressiva del valore dei trigliceridi. Quindi, se il cambiamento nello stile di vita non è sufficiente a correggere i livelli dei trigliceridi o, comunque, in presenza di HTG severa, oltre alla modifica delle abitudini, è necessario l'utilizzo della terapia farmacologica. I farmaci raccomandati in caso di HTG moderata o severa sono i fibrati, l'acido nicotinico e gli acidi grassi Omega-3, da soli o in associazione con una statina (farmaco di prima scelta nelle ipercolesterolemie), data l'efficacia nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. L'uso delle statine in monoterapia nelle forme gravi e molto gravi di HTG è, invece, sconsigliato. I fibrati sono i farmaci di prima linea nelle situazioni di elevato rischio di pancreatite mentre, in presenza di HTG isolata, si possono aggiungere gli acidi grassi Omega-3, per aumentarne l'efficacia; alcune volte questi ultimi vengono

suggeriti come unica terapia [1,5].

Gli Omega-3 agiscono mediante un meccanismo dose dipendente: la dose "farmacologica" efficace è pari a 2-4 grammi al giorno; dopo assunzione di 4 grammi al giorno è stata evidenziata una riduzione del livello di trigliceridi del 30%. La loro somministrazione sembra essere sicura e priva di interazioni clinicamente significative.

I fibrati sono generalmente ben tollerati, con lievi effetti collaterali gastrointestinali riportati nel 5% dei pazienti ed eruzioni cutanee nel 2%. In generale, miopatia, innalzamento degli enzimi epatici e colelitiasi rappresentano i più noti eventi avversi associati a questa terapia. Può verificarsi anche un potenziale incremento dei valori di creatinemia e omocisteinemia. Tra gli effetti avversi delle statine, invece, sono noti l'incremento delle transaminasi (solitamente dose-dipendente e che si manifesta entro i primi 3 mesi dell'inizio della terapia) e le miopatie, che possono evolvere in rhabdomiolisi ed insufficienza renale [3-5,11-12].

Il trattamento nella prevenzione secondaria nel post infarto del miocardio si basa sul cambiamento dello stile di vita e delle abitudini scorrette promuovendo l'esercizio fisico, sulla riabilitazione cardiaca per riacquistare la migliore condizione fisica, psicologica e sociale e prevenire una ricaduta. A livello farmacologico, i medicinali più utilizzati sono: antiaggreganti piastrinici (o anticoagulanti orali se ne è prevista l'indicazione), beta bloccanti, ACE inibitori e statine [9]. Sempre più spesso, a questi farmaci vengono associati gli Omega-3, sebbene le evidenze siano contrastanti anche a causa della non confrontabilità degli studi dovuta ad un utilizzo di dosaggi differenti di Omega-3 che, come già detto, agiscono con modalità dose dipendente. Gli Omega-3 riconosciuti efficaci nella prevenzione secondaria post infarto del miocardio sono quelli con contenuto di EPA+DHA Esteri Etilici 85% minimo pari a 850 mg/g [13-15].

ASPETTI ECONOMICI

Secondo quanto riportato all'interno del Piano Sanitario Nazionale 2011-2013, le malattie cardiovascolari costituiscono una delle più importanti cause di morte nel mondo e la sempre crescente prevalenza incide sulla salute pubblica e sulle risorse sanitarie ed

economiche. Dati Istat (2013) riportano che 1 italiano su 4 è affetto da malattie cardiache, che rappresentano la principale causa di disabilità fra i soggetti anziani. L'incidenza annuale di eventi coronarici nella popolazione di età compresa tra 35-69 anni è di 5,7/1000 per gli uomini e di 1,7/1000 per le donne; la spesa per gli interventi cardiocirurgici è stimabile in circa 650 milioni di € e rappresenta circa l'1% della spesa sanitaria. L'aumento della prevalenza negli ultimi anni e l'incremento previsto nei prossimi decenni sono giustificati dall'invecchiamento della popolazione e dall'aumento della sopravvivenza dopo eventi cardiaci acuti. A livello comunitario, la Società europea di Cardiologia e la European Heart Network calcolano, per la cura delle patologie cardiovascolari, un costo per l'economia dell'Ue di oltre 196 miliardi di € l'anno, con una spesa sanitaria che varia dal 4% del Lussemburgo al 17% di Estonia, Lettonia e Polonia.

Come già esposto precedentemente, l'approccio terapeutico verso l'ipertrigliceridemia e la prevenzione secondaria post-infarto prevede, dopo la modifica dello stile di vita e dei comportamenti scorretti come abitudine a fumo ed alcol, una terapia farmacologica e suppletiva, quest'ultima rappresentata per lo più dall'utilizzo degli Omega-3.

Relativamente alla gestione dell'ipertrigliceridemia, i farmaci a base di Omega-3, a differenza degli integratori, sono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) solo nei tre casi previsti dalla nota 13, ovvero:

1. Iperlipemia familiare combinata già in terapia con statine nel caso permangono elevati i livelli di trigliceridi
2. Forme familiari con trigliceridi molto elevati: iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie
3. Pazienti con insufficienza renale moderata e grave con trigliceridi > 500 mg/dl

La posologia indicata in scheda tecnica, nel caso in cui il farmaco venga utilizzato ai sensi della Nota 13, varia da 1 a 3 capsule al dì.

Nella prevenzione secondaria post-infarto sono considerati rimborsabili dal SSN, data la loro dimostrata efficacia nel ridurre l'incidenza di morte improvvisa (secondo lo studio GISSI prevenzione) ed il rapporto costo/beneficio [14], solo i farmaci PUFA n-3 con contenuto di EPA+DHA Esteri Etilici 85% minimo pari a 850 mg/g [13] ed esclusivamente nei casi previsti dalla nota 94 ovvero:

- sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST con presenza di: sopraslivellamento del tratto ST di almeno 0.1 mV in almeno due derivazioni contigue o blocco di branca sinistra di recente (<24 ore) insorgenza e alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico
- sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST con presenza di alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico.

La prescrizione è a carico del Servizio Sanitario Nazionale per i pazienti sottoposti a ricovero per Sindrome Coronarica Acuta con o senza innalzamento del tratto ST o per coloro che hanno sofferto di tali patologie nei precedenti 90 giorni.

La Nota AIFA 94 ribadisce altresì che, poiché l'incidenza di morte improvvisa è influenzata dalla frazione di eiezione ed è maggiore nei primi mesi dopo l'episodio acuto, la rimborsabilità degli N-3 PUFA va riconosciuta ai pazienti nei quali tale terapia viene prescritta entro i primi 3 mesi dall'evento acuto, per una durata del trattamento di 12 mesi nei pazienti con frazione di eiezione >40% e di 18 mesi nei pazienti con frazione di eiezione < 40%.

La posologia indicata in scheda tecnica, nel caso in cui il farmaco venga utilizzato ai sensi della Nota 94, è di 1 capsula al dì.

Al 2013, secondo il rapporto OsMed, la spesa convenzionata di classe A-SSN per gli Omega-3 risulta essere pari a 177 milioni di € (1,6% della spesa totale che è pari a 11.202 milioni di €), inserendosi al 7° posto tra i primi 30 principi attivi [16].

Nello specifico, se si considera la spesa lorda pro capite dei principi attivi più prescritti per il sistema cardiovascolare, gli Omega-3 si collocano al secondo posto, a seguito della Rosuvastatina, con una spesa lorda pro capite di € 3 a fronte di un consumo di 4,4 DDD/1.000 ab. die.

Di seguito si riportano i dati relativi alla spesa ed al consumo per sottogruppo di ipolipemizzanti.

In generale, i farmaci del sistema cardiovascolare, con oltre 5 miliardi di euro, sono in assoluto la categoria terapeutica di maggior utilizzo, con una copertura di spesa da parte del SSN di oltre il 93%. E non si tratta di un primato solo per l'Italia, ma anche per molti altri Paesi europei [17]. Secondo il Rapporto Federfarma, sulla spesa farmaceutica

TABELLA 2

SPESA TOTALE (IN MILIONI DI €), PERCENTUALE DELLA SPESA SUL SSN E DDD TOTALI (IN MILIONI) PER SOTTOGRUPPO DI IPOLIPEMIZZANTI. ANNO 2013				
GRUPPO	SOTTOGRUPPO	SPESA TOT (IN MILIONI)	% SU SPESA SSN	DDD TOTALI (MILIONI)
<i>Ipolipemizzanti</i>	Statine	642,1	3,3	1428,6
	Ezetimibe da sola e in associazione	191,2	1,0	96,4
	Omega-3	177,0	0,9	98,0
	Fibrati	21,7	0,1	52,3

Fonte dei dati: AIFA. Rapporto OsMed. Anno 2013

TABELLA 3

INCIDENZA DEGLI OMEGA POLIENOICI SULLA SPESA, PER REGIONE. ANNO 2013	
REGIONI	INCIDENZA SU SPESA 2013
Piemonte*	-
Valle d'Aosta	1,60%
Lombardia	1,33%
Bolzano-Bozen*	-
Trento	1,41%
Veneto	1,51%
Friuli-Venezia Giulia	1,50%
Liguria*	-
Emilia-Romagna	1,37%
Toscana	1,38%
Umbria*	-
Marche	1,44%
Lazio	2,34%
Abruzzo	1,20%
Molise*	-
Campania	1,73%
Puglia	1,77%
Basilicata*	-
Calabria	1,68%
Sicilia	1,63%
Sardegna	2,03%
Italia	1,58%

*Gli Omega polienoici (esteri etilici di acidi grassi polinsaturi) non rientrano tra i primi 10 principi attivi

Fonte dei dati: Federfarma. La spesa farmaceutica nel 2013. Analisi dell'andamento della spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale e regionale. Anno 2014

nel 2012, gli Omega polienoici (esteri etilici di acidi grassi polinsaturi) rientrano tra i 10 principi attivi a maggior spesa SSN a livello nazionale, con un'incidenza pari a 1,58% sulla spesa totale [18] (Tabella 3).

Al 2014, secondo i dati riportati da Federfarma sui 20 Principi Attivi più prescritti in Italia, in un campione di 16.975 su 17.674 (96,05%), risultano 617.277 fustelle per gli Omega Polienoici (0,69% del totale), con un

TABELLA 4

DDD/1.000 AB. DIE DI OMEGA-3. ANNI 2005-2013

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013
OMEGA-3	2,5	2,9	3,3	3,9	4,5	5,0	5,5	5,6	4,5

Fonte dei dati: AIFA. Rapporto OsMed. Anno 2013

valore di € 10.155.979,54 (1,17% del totale).

Analizzando il consumo degli Omega-3 del Rapporto OsMed del 2013, si osserva un trend in aumento e la variazione percentuale media

annua si attesta intorno al 7,6%, passando da 2,5 DDD/1.000 ab. die del 2005 a 4,5 DDD/1.000 ab. die, con un picco di 5,6 DDD/1.000 ab. die nell'anno 2012 (Tabella 4).

Bibliografia

- [1] Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-89
- [2] Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-97
- [3] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217 (Suppl. 1): 44. 7
- [4] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818
- [5] Rade N, Pejic, MD, and Daniel T. Lee, MD. EVIDENCED-BASED CLINICAL MEDICINE. *Hypertriglyceridemia*. 2006; 19: 3,
- [6] George Yuan, Khalid Z. Al-Shali, Robert A. Hegele. *Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment*. *CMAJ*. 2007 Apr 10;176(8):1113-20
- [7] Scattolari G. PREvenzione SEcondaria nel paziente Post-Infartuato - Studio PRE.SE.P.I. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* N. 6 • Dicembre 2009, MI
- [8] De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10
- [9] National Clinical Guideline Centre. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Partial update of NICE CG48 Methods, evidence and recommendations National Clinical Guideline Centre. November 2013
- [10] ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2011) 32, 1769-1818 doi:10.1093/eurheartj/ehr158,
- [11] Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-89
- [12] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345-1
- [13] Gissi-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: result of the Gissi-Prevenzione trial. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto del miocardio*. *Lancet* 1999;354:447-55
- [14] Franzosi MG, Brunetti M, Marchioli R, Marfisi RM, Tognoni G, Valagussa F. GISSI-Prevenzione Investigators. Cost-effectiveness analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) after myocardial infarction: results from Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-Prevenzione Trial. *Pharmacoeconomics* 2001;19:411-20

- [15] Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002 Apr 23;105(16):1897-903
- [16] AIFA. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2013. Disponibile on-line su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2013>, ultimo accesso Gennaio 2015
- [17] V. Atella, A. Battaggia, F. Belotti, O. Brignoli, C. Cricelli, A. Filippi, S. Giustini, A. Pasqua, A. Piano Mortari, G. Medea (2011). La (nuova) nota 13 AIFA e i suoi effetti professionali, clinici ed economici. *Disease management. Società Italiana di Medicina Generale (serie editoriale)*
- [18] Federfarma. La spesa farmaceutica nel 2013. Analisi dell'andamento della spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale e regionale . Anno 2014, disponibile on-line su <http://www.federfarma.it/Documenti/spesa/2013/Opuscolo2013.aspx>, ultimo accesso Gennaio 2015.



REVISIONE DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA SULLE EVIDENZE LEGATE ALL'UTILIZZO DEGLI OMEGA-3 NELLA PREVENZIONE SECONDARIA NEL PAZIENTE CON PREGRESSO INFARTO DEL MIOCARDIO E NELL'INDICAZIONE DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA

L'effetto cardioprotettivo degli acidi grassi Omega-3 è conosciuto da tempo. Le prime osservazioni circa la loro efficacia risalgono a quasi 60 anni fa, quando il lavoro di Sinclair evidenziò l'effetto negativo sulle malattie cardiovascolari della carenza di alcuni acidi grassi essenziali. Queste considerazioni furono rafforzate dall'osservazione di più bassi tassi di mortalità per malattie coronariche tra gli eschimesi della Groenlandia, una popolazione con un alto consumo di Omega-3 [1] e da successivi studi che confermavano un più basso tasso di mortalità per infarto miocardico acuto [2,3], aterosclerosi e altre patologie ischemiche [4,5].

L'esatto meccanismo con cui gli Omega-3 possano esercitare il loro effetto cardioprotettivo rimane ancora oggi non completamente chiarito, ma le evidenze fornite nel tempo dai vari studi sono in grado di suggerire diversi possibili fenomeni in grado di contribuire alla spiegazione dei benefici cardiovascolari prodotti dagli Omega-3, principalmente:

- l'effetto sulle lipoproteine di trasporto ricche in trigliceridi in termini di ridotta secrezione e aumentata clearance plasmatica dei trigliceridi [6];
- l'effetto anti aritmico [7,8], suggerito dalla significativa riduzione della morte improvvisa e dell'infarto ricorrente fatale [9-11].

Ulteriori studi hanno suggerito anche che gli Omega-3 sono in grado di influenzare positivamente la pressione arteriosa [12], l'aggregazione piastrinica [13-16], il rilassamento

vascolare e la disfunzione endoteliale [17,18], l'infiammazione sistemica [19], la deposizione di colesterolo nelle arteriole e l'instabilità delle placche [20-23] grazie ad una serie di meccanismi:

- la modulazione degli eicosanoidi e di altri pathway infiammatori in grado di alterare la risposta infiammatoria [24];
- la modulazione di molecole ed enzimi associati a vari processi di segnalazione cellulare normale e patologica [24];
- l'incorporazione degli Omega-3 nelle membrane fosfolipidiche [25];
- effetti diretti nell'espressione di alcuni geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi, nei processi infiammatori o nella proliferazione del muscolo liscio [26];
- effetti su target molecolari (microRNA) [27] o mediati da metaboliti di EPA e DHA CYP-dipendenti [28].

Nonostante le notevoli potenzialità benefiche imputabili agli Omega-3, appare importante sottolineare come, ad oggi, le evidenze sull'efficacia su outcome importanti, come il tasso di mortalità o di ospedalizzazione, risultino piuttosto disomogenee, talora contrastanti. A seguire è riportata una revisione della letteratura scientifica in merito all'utilizzo degli Omega-3 nel trattamento dell'Ipertrigliceridemia e nella prevenzione secondaria nel paziente con pregresso Infarto del Miocardio¹, le due indicazioni per cui attualmente è prevista in Italia la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale, così come regolamentato dalle note AIFA 13 e 94.

2.1 UTILIZZO DEGLI OMEGA-3 NEL PAZIENTE CON PREGRESSO INFARTO DEL MIOCARDIO

Sono tre i trial clinici che hanno dimostrato l'efficacia di basse dosi di Omega-3 nella riduzione degli eventi cardiovascolari: DART [7] e GISSI-P [8] in monoterapia e JELIS in aggiunta alla terapia con le statine [29,30].

Il più recente di questi è il JELIS che, nel 2007, ha dimostrato come il trattamento con 1800 mg di EPA risultasse promettente per la prevenzione primaria degli eventi coronarici maggiori, specialmente quelli non fatali, in pazienti giapponesi ad alto rischio (ipercolesterolemici). Gli autori hanno infatti evidenziato, in un campione di 18645 pazienti con livelli di colesterolo totale uguale o maggiore di 6.5 mmol/L seguiti per un periodo medio di 4.6 anni, una riduzione del 19% ($p=0.011$) di eventi coronarici maggiori (incluso la morte cardiaca improvvisa, infarto fatale e non fatale e altri eventi non fatali come l'angina pectoris instabile, l'angioplastica con o senza stent o il bypass), ovvero il 2.8% di eventi nel gruppo trattato con statine più EPA ed il 3.5% nel gruppo trattato con sole statine. Stratificando per storia di malattia coronarica, la riduzione degli eventi maggiori è risultata significativamente inferiore solo nel gruppo con pregressa malattia coronarica. Le concentrazioni LDL si sono ridotte del 25% in entrambi i gruppi [29].

Può essere utile tenere a mente una peculiarità di questo studio: il campione reclutato è caratterizzato da un livello di rischio cardiovascolare di base inferiore rispetto ad altre popolazioni per due motivi: un maggiore prevalenza di pazienti donne, notoriamente caratterizzate da un rischio cardiovascolare 2-3 volte più basso rispetto agli uomini [31] e comunque l'appartenenza alla popolazione giapponese, di per sé abituata ad un più ampio consumo di pesce rispetto alle dosi consigliate per la prevenzione cardiovascolare [32].

D'altra parte, come precedentemente accennato, già due grandi trial su vasta scala, il Diet and Reinfarction Trial ed il Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Prevenzione Trial,

avevano riportato una significativa riduzione della morte cardiaca in pazienti post-infarto che consumassero aumentate quantità di pesce o trattati con supplementazione di olio di pesce.

In particolare, il primo, datato 1989 e condotto in un gruppo di 2033 maschi randomizzati a ricevere o meno consigli sull'introito di Omega-3 con la dieta a seguito di ricovero per infarto, ha dimostrato, nel gruppo indirizzato ad aumentare l'introito alimentare di pesce grasso (due o tre porzioni a settimana), una riduzione del 29% della mortalità a 2 anni per tutte le cause rispetto al gruppo che non ha ricevuto suggerimenti dietetici [7].

Il secondo, che ha randomizzato i pazienti all'assunzione di 1g/die di Omega-3 altamente purificati, ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare totale di circa il 21% ($p = 0.0064$) e, soprattutto, ha ipotizzato che tale effetto fosse prevalentemente giustificato da una significativa riduzione della morte cardiaca improvvisa (44%, $p = 0.0006$) [8].

Ulteriori analisi post-hoc del GISSI-P hanno poi rafforzato questi risultati, evidenziando un beneficio particolare nei pazienti post infarto del miocardio con una marcata disfunzione ventricolare sinistra (aprendo la strada al successivo studio - GISSI HF - per la determinazione dell'efficacia degli Omega-3 nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e che sarà oggetto del successivo capitolo) probabilmente dovuto all'effetto antiaritmico.

Tuttavia, due recenti trial, basati sull'utilizzo delle più aggiornate terapie, non sono riusciti ad evidenziare simili risultati in termini di efficacia clinica [33,34], tanto da spingere la società europea di cardiologia a non raccomandare di routine l'uso degli Omega-3 nella gestione del paziente con infarto miocardico acuto con elevazione del tratto ST [35]. E' necessario precisare che, a seguito della pubblicazione di questi trial, numerosi Autori ne hanno evidenziato alcuni importanti limiti:

- Lo studio GISSI era caratterizzato da una più ampia coorte di pazienti con infarto del miocardio [36].
- Il calcolo del campione dello studio OMEGA è risultato sottostimato per dimostrare l'endpoint designato in quanto è stato calcolato a partire dai

¹La ricerca è stata condotta tra agosto e settembre 2014 attraverso la combinazione delle seguenti keywords: ("Fatty Acids, Omega-3"[Mesh]) OR (pufas) OR (n-3 polyunsaturated fatty acids) efficacy ((cardiovascular outcomes OR myocardial infarction OR cardiovascular disease) OR (dyslipidemia OR hypertriglyceridemia))

risultati ottenuti sui pazienti reclutati nello studio GISSI, ma condotto molto anni dopo, in un'epoca di gestione più aggressiva dei fattori di rischio e con standard di trattamento più efficaci [37,38].

- Lo studio OMEGA è caratterizzato da un più breve follow up (1 anno) rispetto ai 3 anni degli studi GISSI-P e JELIS [38], mentre lo studio Alpha OMEGA è caratterizzato da una più bassa dose di EPA/DHA.

Inoltre, i risultati derivanti da diverse metanalisi condotte per valutare l'efficacia dei prodotti a base di Omega-3 nella riduzione degli eventi cardiovascolari sono alquanto controversi [39-43]. Una tabella di sintesi delle metanalisi finora pubblicate sull'argomento è riportata di seguito (Tabella 1) ma, in assenza di una posizione chiara, appare sin d'ora rimarcare alcuni limiti legati alla metodologia di analisi. Una recente ed aggiornata revisione [44] ha infatti evidenziato che le metanalisi non sono state condotte a partire dai dati individuali e che hanno incluso studi eterogenei, alcuni dei quali con una potenza non sufficiente a determinare effetti significativi a livello cardiovascolare [29,34,45-46], con il rischio di ridurre la capacità di evidenziare differenze statisticamente significative.

In effetti, analizzando nel dettaglio la metanalisi pubblicata nel 2014 dal gruppo di Chowdhury, la più recente in ordine cronologico e maggiormente esaustiva dal punto di vista del numero di studi (32 studi osservazionali con supplementazione dietetica di acidi grassi, 17 studi osservazionali sui biomarker degli acidi grassi e 27 RCT) e di individui analizzati (rispettivamente 530.525, 25.721 e 103.052), si possono derivare considerazioni interessanti. Questo lavoro, infatti, fornisce una metanalisi del rischio cardiovascolare associato alla supplementazione con acidi grassi, concludendo circa l'assenza di evidenze a supporto delle attuali Linee Guida che incoraggiano il consumo elevato di acidi grassi poliinsaturi ed il basso consumo di acidi grassi saturi. Tuttavia, concentrandosi sulla sola supplementazione con acidi grassi poliinsaturi - EPA/DHA - lo studio evidenzia come il rischio relativo derivato dalla metanalisi dei 13 studi osservazionali con misurazione dei biomarker circolanti sia significativamente al di sotto dell'unità (RR= 0.75, IC 95%: 0.62 - 0.89).

Inoltre, sempre soffermandoci sugli

studi condotti esclusivamente con acidi grassi poliinsaturi - Omega-3, anche gli studi osservazionali ed i trial hanno evidenziato, sebbene senza raggiungere la significatività statistica, una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (RR rispettivamente di 0.93 [IC 95%: 0.84 - 1.02] e 0.94 [IC 95%: 0.86 - 1.03]).

2.2 UTILIZZO DEGLI OMEGA-3 NELL'IPERTRIGLICERIDEMIA

L'ipertrigliceridemia è considerata un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari, specialmente per i pazienti ad alto rischio, come quelli affetti da sindrome metabolica o diabete, tanto da giustificare l'indicazione ad una terapia ipolipemizzante con fibrati, acido nicotinico o Omega-3. Questi ultimi (EPA e DHA) sono in grado di ridurre i livelli di trigliceridi plasmatici in maniera dose dipendente, con maggiori effetti nei pazienti con livelli di trigliceridi in partenza più elevati. Come precedentemente accennato, gli Omega-3 potrebbero diminuire le concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi inibendo la loro sintesi epatica e la secrezione delle VLDL, diminuendo la concentrazione di trigliceridi nelle VLDL, aumentando l'ossidazione degli acidi grassi, promuovendo la conversione delle VLDL in IDL e inibendo l'APOC-III, che favorisce la clearance delle VLDL dal circolo [54-59].

Il dosaggio suggerito dai trial per ottenere un effetto significativo è superiore ai 2 grammi al giorno (in genere tra i 3 ed i 4 grammi al giorno). A questo dosaggio, gli studi hanno evidenziato una riduzione del 25-52% dei livelli plasmatici di trigliceridi, maggiore nei pazienti con elevati valori basali di trigliceridi (≥ 500 mg/dl; ≥ 5.65 mmol/l), una riduzione del colesterolo non HDL ed un aumento del colesterolo HDL [44,60-62]. Nello specifico, Harris et al hanno dimostrato in 42 pazienti ipertrigliceridemicici come Omacor (un farmaco con l'85% di Omega-3), al dosaggio di 4 g al giorno, abbia significativamente ridotto la concentrazione media di trigliceridi del 45%, di colesterolo del 15%, di VLDL del 32% e aumentato le HDL del 13% e le LDL del 31% [63]. Similmente, Pownall et al hanno evidenziato, in 40 pazienti con una concentrazione mediana di trigliceridi al baseline di 801 mg/dl (9.05 mmol/l), una riduzione del 38.9% dei trigliceridi e del 29.2% delle VLDL, anche se con un aumento del 17% circa delle LDL [64].

TABELLA 1

OMEGA-3 E OUTCOME CARDIOVASCOLARI

1 AUTORE	ANNO - RIVISTA	N° DI STUDI/ INDIVIDUI INCLUSI	PRINCIPALI RISULTATI (ω -3)	CONCLUSIONI	NOTE
Chowdhury R [47]	2014 - Ann Intern Med.	27 RCT/ 103.052 partecipanti con integrazione di PUFA	RR = 0.94 (IC 95%:0.86 - 1.03) per gli ω -3 a lunga catena	Le evidenze a disposizione non supportano le attuali LG che incoraggiano il consumo elevato di acidi grassi poliinsaturi e basso di acidi grassi saturi.	Eterogeneità nell'associazione tra gli acidi grassi e le CVD. Analizzando solo gli studi condotti con biomarcatori di EPA/DHA si evidenzia una significativa riduzione del RR del 25%.
Casula M [48]	2013 - Atheroscler Suppl	11 RCT (vs placebo) su 360 articoli trovati / 15.348 pazienti con storia di CVD	NS per tutte le cause di mortalità (RR= 0.89; IC 95%: 0.78 - 1.02) e ictus (RR= 1.31; IC 95%: 0.90 - 1.90). Significativo effetto protettivo per mortalità cardiaca (RR= 0.68; IC 95%: 0.56 - 0.83), morte improvvisa (RR= 0.67; IC 95%: 0.52 - 0.87), e IMA (RR, 0.75; 95% CI, 0.63 - 0.88).	Alte dosi di ω -3 potrebbero essere di beneficio contro l'insorgenza di mortalità cardiaca, morte improvvisa e IMA in pazienti con storia di CVD	Sono necessari RCTs con almeno 1 grammo/giorno di ω -3 e per almeno 1 anno
Kotwal S [49]	2012 - Circ Cardiovasc Qual Outcomes	20 studi / 63.030 partecipanti	Nessun effetto degli ω -3 sugli eventi CV composti (RR =0.96; IC 95%: 0.90-1.03; P=0.24), nè sulla mortalità totale (RR=0.95; IC 95%: 0.86-1.04; P=0.28). Gli ω -3 FA sono protettivi contro la mortalità vascolare (RR=0.86; IC 95%: 0.75-0.99; P=0.03) ma non sugli eventi coronarici (RR=0.86; IC 95%: 0.67-1.11; P=0.24), sull'aritmia (RR=0.99; IC 95%: 0.85-1.16; P=0.92) o gli eventi cerebrovascolari (RR=1.03; IC 95%: 0.92-1.16; P=0.59).	ω -3 FA potrebbero proteggere contro le malattie vascolari, ma l'evidenza non è univoca e i benefici meno grandi di come ritenuto in passato.	
Rizos EC [43]	2012 - JAMA	20 studi (su 3635 citazioni trovate) / 68.680 pazienti	Nessuna associazione significativa per tutte le cause di mortalità (RR= 0.96; IC 95%: 0.91 - 1.02); morte cardiaca (RR= 0.91; IC 95%: 0.85 - 0.98); morte improvvisa (RR= 0.87; IC 95%: 0.75 - 1.01); IMA (RR= 0.89; IC 95%: 0.76 - 1.04); e ictus (RR= 1.05; IC 95%: 0.93 - 1.18)	L'integrazione con ω -3 non è associata ad una riduzione di tutte le cause di mortalità; morte cardiaca; morte improvvisa; IMA e ictus	
KWAK SM [42]	2012 - Arch Intern Med.	14 RTC (placebo) su 1007 citazioni / 20.485 pazienti con storia di CVD.	L'integrazione con ω -3 FA non riduce il rischio di eventi CV (RR= 0.99; IC 95%: 0.89-1.09), tutte le cause di mortalità, morte improvvisa, IMA, scompenso cardiaco, TIA e ictus. C'è una piccola riduzione nella mortalità CV (RR= 0.91; IC 95%: 0.84-0.99), che scompare escludendo gli studi con problemi metodologici maggiori.	L'integrazione con ω -3 PUFA rivela insufficiente evidenza a supporto dell'efficacia nella prevenzione secondaria contro gli eventi cardiovascolari tra i pazienti con storia di CVD	
Chen Q [50]	2011 - Cardiovasc Drugs Ther	10 RTC / 33.429 pazienti con CVD.	In pazienti in terapia secondo LG, ω -3 FA non riducono il rischio di morte improvvisa cardiaca (RR= 0.96; IC 95%: 0.84-1.10), mentre nei pazienti in terapia non corretta secondo LG si (RR= 0.64; IC 95%: 0.51-0.80). Complessivamente il rischio per morte cardiaca e tutte le cause di mortalità è, rispettivamente, di 0.81 (IC 95%: 0.69-0.95) e 0.89 (IC 95%: 0.79-1.01).	Nei pazienti trattati in accordo alle LG, ω -3 FA non sembrano ridurre la morte cardiaca improvvisa.	
Filion KB [51]	2010 - BMC Cardiovasc Disord.	29 RCTs / 35.144 (25 sulla mortalità e 14 sulla restenosi)	ω -3 non sono associati con una riduzione significativa della mortalità (RR = 0.88, IC 95%: 0.64 - 1.03) o con la restenosi (RR = 0.89, IC 95%: 0.72 - 1.06), sebbene rimane alta la probabilità di un qualche beneficio (rispettivamente 0.93 e 0.90).	Sebbene senza raggiungere la significatività statistica, l'evidenza suggerisce che il supplemento con ω -3 potrebbe risultare in una modesta riduzione nella mortalità e nella restenosi.	I benefici risultano attenuati negli studi con maggiore punteggio di qualità (più grandi e con follow up più lunghi). Non sono stati identificati pericoli legati alla sicurezza.
Marik PE [52]	2009 - Clin Cardiol	11 studi / 39.044 pazienti dopo recente IMA, con defibrillatore, con scompenso cardiaco, malattia vascolare periferica e ipercolesterolemia.	La supplementazione nella dieta con ω -3 FA riduce significativamente il rischio di morte CV (OR= 0.87, IC 95%: 0.79-0.95, p = 0.002), morte cardiaca improvvisa (OR= 0.87, IC 95%: 0.76-0.99, p = 0.04), mortalità per tutte le cause (OR= 0.92, IC 95%: 0.85-0.99, p = 0.02), e gli eventi non fatali CV (OR= 0.92, IC 95%: 0.85-0.99, p = 0.02).	L'integrazione nella dieta con ω -3 dovrebbe essere considerata nella prevenzione secondaria degli eventi CV.	Effetto maggiore nei pazienti a più alto rischio (ma non correlazione con le dose crescenti di ω -3) Dose media di EPA/DHA: 1.8 +/- 1.2 g/giorno; la durata media del FU: 2.2 +/- 1.2 anni.
Leon H [53]	2008 - BMJ	12 studi / 32.779 pazienti	Effetto NS in 3 studi (n=1148) nell'impianto di defibrillatore (OR = 0.90, IC 95%: 0.55 - 1.46) e 6 studi (n=31.111) sulla morte improvvisa (OR= 0.81, IC 95%: 0.52 - 1.25). 11 studi (n=32.439) fornivano dati sull'effetto di olio di pesce su tutte le cause di mortalità (OR= 0.92, IC 95%: 0.82 - 1.03) e mortalità cardiaca (OR= 0.80, IC 95%: 0.69 - 0.92).	L'integrazione con olio di pesce è associata ad una riduzione della mortalità cardiaca, ma non a quella per aritmie o per tutte le cause. Insufficienti evidenze per raccomandare un dosaggio ottimale di EPA/DHA per ridurre questi outcome	NS l'effetto dose-risposta per DHA e EPA nella riduzione della morte per cause cardiache.

IMA= Infarto Acuto del Miocardio; TIA = Transient Ischemic Attack; CVD = Malattie Cardiovascolari; LG = Linee Guida; RCT= Trial Clinico Randomizzato; IC= Insufficienza Cardiaca; NS = Non Significativo; RR= Rischio Relativo; OR= Odds Ratio; FU = Follow Up

L'effetto benefico si è dimostrato aggiuntivo rispetto alla terapia con le statine: in particolare l'ESPRIT trial, condotto su 647 pazienti ad alto rischio cardiovascolare e con livelli di trigliceridi a digiuno ancora elevati (tra 200 e 500 mg/dl nonostante già in trattamento con statine al massimo dosaggio tollerato) ha dimostrato, nei pazienti con dosaggio di 2 e 4 g al giorno rispetto al controllo, una significativa riduzione del colesterolo non-HDL (rispettivamente del 3.9% e 6.9%) e dei trigliceridi (del 14.6% e 20.6%). Lo studio ha evidenziato un aumento delle LDL del 4.6% rispetto al controllo nei pazienti trattati con un dosaggio da 2 grammi al giorno, ma non in quelli trattati con il dosaggio di 4 grammi al giorno [65]. In precedenza, anche lo studio di Davidson et al. aveva evidenziato una maggiore e significativa riduzione della trigliceridemia nei pazienti che avevano ricevuto, in aggiunta alla statina, il trattamento con Omega-3 (-9%) rispetto a quelli trattati con la sola statina (-2.2%): i trigliceridi erano ridotti nei pazienti con il trattamento additivo con Omega-3 (29.5% vs 6.3%) così come le VLDL (27.5% vs 7.2%) ed il rapporto tra colesterolo totale e HDL (9.6% vs 0.7%), mentre le HDL risultavano significativamente aumentate (HDL-C) (3.4% vs -1.2%) [66]. Considerando anche i risultati di Bayes et al [67], che hanno evidenziato come l'aggiunta degli Omega-3 a 10mg/die di atorvastatina riduca del 45.4% i trigliceridi (rispetto ad una riduzione del 26.9% con la sola atorvastatina) e del 40.2% il colesterolo non HDL (rispetto ad una riduzione del 33.7% con la sola atorvastatina), senza differenze nella riduzione delle LDL, è possibile riflettere sul ruolo complementare che i due farmaci assumono in relazione ai loro diversi meccanismi d'azione sulla riduzione dei trigliceridi [68].

Gli Omega-3 sono stati valutati anche in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti: in soggetti con valori molto elevati di trigliceridi (≥ 500 mg/dl; ≥ 5.65 mmol/l), 4 g/

die in combinazione con i fenofibrati hanno comportato una riduzione mediana dei livelli di trigliceridi del 60.8% contro il 53.8% di riduzione con i soli fenofibrati [69]. In un altro trial, pazienti trattati con la combinazione di niacina (2g/die) e Omega-3 (4 g/die) ottenevano una riduzione dei livelli di TG del 33% e di VLDL del 27% contro, rispettivamente, il 21% ed il 19% dei pazienti trattati con la sola niacina [70].

In ultimo, il gruppo di Maki ha evidenziato una riduzione del 17% circa dei livelli di trigliceridi, con un moderato incremento delle LDL (+3.4%), in soggetti con ipercolesterolemia primaria isolata trattati con 4 grammi/die di Omega-3 [71].

Sono diversi gli studi finora citati che, a fronte di una complessivo miglioramento del profilo lipidico, hanno mostrato un incremento nel livello delle LDL, spesso direttamente correlato al livello basale dei trigliceridi [63-65,71]. Tuttavia, tale associazione è risultata correlata in modo particolare alla presenza di DHA [72,73] e sembra riflettere un cambiamento nel profilo delle LDL, che si presentano in una sottopopolazione con caratteristiche meno aterogeniche [74].

In effetti, studi recenti con nuove molecole a base di icosapent etile (prodotto ultra-puro a base di acidi grassi di Omega-3, che comprende non meno del 96% di EPA) al dosaggio di 2 e 4 grammi al giorno contro placebo hanno fornito evidenze in questo senso. Il trial MARINE [75] e lo studio ANCHOR [76] sono stati condotti su pazienti in sovrappeso con livelli di trigliceridi compresi tra 500 e 2000 mg/dL in assenza di terapia con statine (MARINE) e tra 200 e 500 mg/dL in terapia con statine (ANCHOR), dimostrando, in assenza di significativi effetti collaterali o interazioni, una riduzione del livello dei trigliceridi compresa, rispettivamente, tra il 33.1% ed il 21.5% e una riduzione del 6.3% delle LDL (solo nello studio ANCHOR) nei pazienti trattati con il dosaggio pieno [77].

Bibliografia

- [1] Sinclair HM. Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetera. *Lancet* 1956;1:381-3
- [2] Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28, 958-966
- [3] Lee KW, Lip GY. The role of Omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Q J Med* 2003; 96, 465-480

- [4] Holub BJ. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *Can Med Assoc J* 2002; 166, 608-615
- [5] Menotti A, Kromhout D, Blackburn H et al. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. The Seven Countries Study Research Group. *Eur J Epidemiol* 1999; 15, 507-515
- [6] Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047-67
- [7] Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989 Sep 30;2(8666):757-61
- [8] GISSI-Prevenzione Investigators. 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 miocardico. *Lancet* 1999; 354; 447-455
- [9] Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003;107:246-52
- [10] Christensen J.H., Korup E., Aaroe J, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction, *Am. J. Cardiol.* 79 (1997) 1670-73
- [11] O'Keefe JH Jr1, Abuissa H, Sastre A, Steinhaus DM, Harris WS. Effects of Omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 15;97(8):1127-30
- [12] Mori TA. Omega-3 fatty acids and hypertension in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:842-6
- [13] Robinson JG, Stone NJ. Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of Omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98:39i-49i
- [14] Hirai A, Terano T, Hamazaki T, et al. The effects of the oral administration of fish oil concentrate on the release and the metabolism of [¹⁴C]arachidonic acid and [¹⁴C] eicosapentaenoic acid by human platelets. *Thromb Res* 1982; 28: 285-98
- [15] Tamura Y, Hirai A, Terano T, et al. Clinical and epidemiological studies of eicosapentaenoic acid (EPA) in Japan. *Prog Lipid Res* 1986; 25: 461-66
- [16] Harper C.R, Jacobson T.A. The fats of life. The role of Omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch. Int. Med.* 161 (2001) 2185-92
- [17] Rizza S, Tesaro M, Cardillo C, Galli A, Iantorno M, Gigli F, et al. Fish oil supplementation improves endothelial function in normoglycemic offspring of patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2009;206:569-74
- [18] Okuda Y, Kawashima K, Sawada T, et al. Eicosapentaenoic acid enhances nitric oxide production by cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 487-91
- [19] Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chrysohou C, Skoumas Y, et al. Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:120-4
- [20] von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary Omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:554-62
- [21] Marangoni F, Poli A. Clinical pharmacology of n-3 polyunsaturated fatty acids: non-lipidic metabolic and hemodynamic effects in human patients. *Atheroscler Suppl.* 2013 Aug;14(2):230-6. doi: 10.1016/S1567-5688(13)70003-5
- [22] Kawano H, Yano T, Mizuguchi K, Mochizuki H, Saito Y. Changes in aspects such as the collagenous fiber density and foam cell size of atherosclerotic lesions composed of foam cells, smooth muscle cells and fibrous components in rabbits caused by all-cis-5, 8, 11, 14, 17-icosapentaenoic acid. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9: 170-77
- [23] Thies F, Garry J, Yaqoob P. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 477-85
- [24] Mills SC, Windsor AC, Knight SC. The potential interactions between polyunsaturated fatty acids and colonic inflammatory processes. *Clin Exp Immunol.* 2005;142(2):216-228
- [25] C von Schacky, P C Weber. Metabolism and effects on platelet function of the purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in humans. *J Clin Invest.* 1985 December; 76(6): 2446-2450
- [26] Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. N-3 fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6):1520S-1525S
- [27] Visioli F, Giordano E, Nicod NM, Dávalos A. Molecular targets of Omega-3 and conjugated linoleic fatty acids - "micromanaging" cellular response. *Front Physiol.* 2012 Feb 29;3:42. doi: 10.3389/fphys.2012.00042
- [28] Arnold C, Markovic M, Blossey K, et al. Arachidonic acid-

- metabolizing cytochrome P450 enzymes are targets of 3 fatty acids. *J Biol Chem.* 2010;285:32720-32733
- [29] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8;
- [30] Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, et al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008;200:135-40
- [31] Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002;66:1087-95
- [32] Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23-8
- [33] Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026
- [34] Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. 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;122:2152-59
- [35] The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2569-2619 doi:10.1093/eurheartj/ehs215
- [36] Papageorgiou N, Tousoulis D, Stefanadis C. Letter by Papageorgiou et al 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):e22; author reply e24-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014787
- [37] Eckel RH. The fish oil story remains fishy. *Circulation.* 2010 Nov 23;122(21):2110-2. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986976. Epub 2010 Nov 8
- [38] 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016287
- [39] Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047-67
- [40] Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009;32:365-72
- [41] Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24-9
- [42] Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. 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;172:686-94
- [43] 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;308:1024-33
- [44] Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. Recent advances in pharmacotherapy for hypertriglyceridemia. *Prog Lipid Res.* 2014 Jul 30;56C:47-66
- [45] Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26
- [46] Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and Omega-3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273
- [47] Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 Mar 18;160(6):398-406. doi: 10.7326/M13-1788. Erratum in *Ann Intern Med.* 2014 May 6;160(9):658.
- [48] Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose Omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. *Atheroscler Suppl.* 2013 Aug;14(2):243-51. doi: 10.1016/S1567-5688(13)70005-9. Erratum in: *Atheroscler Suppl.* 2014 Mar;233(1):122.
- [49] Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 Nov;5(6):808-18. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966168.

- [50] Chen Q, Cheng LQ, Xiao TH, Zhang YX, Zhu M, Zhang R, Li K, Wang Y, Li Y. Effects of Omega-3 fatty acid for sudden cardiac death prevention in patients with cardiovascular disease: a contemporary meta-analysis of randomized, controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011 Jun;25(3):259-65. doi: 10.1007/s10557-011-6306-8.
- [51] Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010 Jun 3;10:24. doi: 10.1186/1471-2261-10-24.
- [52] Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol.* 2009 Jul;32(7):365-72. doi: 10.1002/clc.20604.
- [53] León H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ.* 2008 Dec 23;337:a2931. doi: 10.1136/bmj.a2931.
- [54] Harris WS, Bulchandani D. Why do Omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006;17:387-93
- [55] Bays HE. Rationale for prescription Omega-3-acid ethyl ester therapy for hypertriglyceridemia: a primer for clinicians. *Drugs Today* 2008;44:205-46
- [56] Maki KC, Dicklin MR, Lawless AL, Reeves MS. Omega-3 fatty acids for the treatment of elevated triglycerides. *Clin Lipidol* 2009;4:425-37
- [57] Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, Reeves MS. For the American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, Omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-57
- [58] Bays HE. Fish oils in the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. In: Kwiterovich Jr PO, editor. *The John Hopkins textbook of dyslipidemia.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 245-57
- [59] Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG. Dose-response effects of Omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 2011;93:243-52
- [60] Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects of Omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30
- [61] Chan EJ, Cho L. What can we expect from Omega-3 fatty acids? *Cleve Clin J Med* 2009;76:245-51
- [62] Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol.* 2013 Dec 20;170(2 Suppl 1):S16-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.040
- [63] Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-91
- [64] Pownall HJ, Brauchi D, Kiliñ C, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by Omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999;143:285-97
- [65] Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ et al. A highly bioavailable Omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial). *Clin Ther.* 2013 Sep;35(9):1400-11. e1-3. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.07.420
- [66] Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription Omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:135e67
- [67] Bays HE, McKenney J, Maki KC, Doyle RT, Carter RN, Stein E. Effects of prescription Omega-3-acid ethyl esters on non-high-density lipoprotein cholesterol when coadministered with escalating doses of atorvastatin. *Mayo Clin Proc* 2010;85:122-8
- [68] Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription Omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:391-409
- [69] Roth EM, Bays HE, Forker AD, et al. Prescription Omega-3 fatty acid as an adjunct to fenofibrate therapy in hypertriglyceridemic subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:196-203
- [70] Shearer GC, Pottala JV, Hansen SN, Brandenburg V, Harris WS. Effects of prescription niacin and Omega-3 fatty acids on lipids and vascular function in metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *J Lipid Res* 2012;53:2429-35
- [71] Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, et al. Effects of prescription Omega-3-acid ethyl esters on fasting lipid profile in subjects with primary hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:489-94
- [72] Woodman RJ, Mori TA, Burke V, et al. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid increases LDL particle size in treated hypertensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:253
- [73] Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012;6:5-18
- [74] Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of

- hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1981S-90S
- [75] Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, 1486 Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682-90
- [76] Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984-92
- [77] Nelson SD, Munger MA. Icosapent ethyl for treatment of elevated triglyceride levels. *Ann Pharmacother*. 2013 Nov;47(11):1517-23. doi: 10.1177/1060028013504079



BIOEQUIVALENZA E ANALISI DI IMPATTO ECONOMICO

Come precedentemente descritto, i favorevoli effetti cardiovascolari di EPA e DHA hanno portato alle indicazioni per ipertrigliceridemia e prevenzione secondaria nei pazienti con pregresso infarto miocardico.

Allo stato attuale solo Esapent, Eskim, Seacor e Olevia soddisfano i requisiti quantitativi e qualitativi previsti dalle Note 13 e 94, in quanto acidi grassi polinsaturi con contenuto di acido eicosapentaenoico (EPA) e di acido docosaesaenoico (DHA) non inferiore all' 85% ed in rapporto tra loro di 0.9-1.5.

La lista di trasparenza AIFA del 15/01/2015 riconosce Olevia come equivalente degli Omega-3 a brevetto scaduto Eskim Esapent e Seacor [1].

La bioequivalenza degli Omega-3 è stata studiata in diversi trial. Rusca et al nel 2009 [2] hanno dimostrato, su un campione di 48 soggetti sani, che le due formulazioni testate avevano un'efficacia simile nell'aumentare le concentrazioni di EPA e DHA, mostrando una biodisponibilità comparabile per entrambe le componenti. Successivamente, l'analisi farmaco-cinetica di Galli et al ha dimostrato una soddisfacente bioequivalenza, seppure limitata dal disegno dello studio che circoscriveva l'analisi a 10 soggetti con un livello basale di EPA e DHA molto basso [3].

Più recentemente, uno studio randomizzato condotto in Canada, open-label su un campione di 72 volontari ha confrontato la velocità e l'entità di assorbimento di una singola dose orale di PUFA N-3 (Olevia) e della rispettiva formulazione "Branded" di riferimento (Seacor), somministrati a digiuno [4]. La bioequivalenza del nuovo generico è stata indagata, in accordo con le rispettive linee guida EMA [5] e gli autori hanno dimostrato che la misura della frazione plasmatica libera di EPA e DHA rappresenta un end-point migliore e più sensibile delle frazioni totali per investigare i processi di assorbimento e biodisponibilità dei PUFA a digiuno, suggerendo la presenza di un confondimento legato alla variabilità tra i soggetti.

ASPETTI ECONOMICI

Sulla base dei dati di consumo riportati all'interno del Rapporto OsMed 2013, sono stati ipotizzati 2 scenari di riferimento:

1. Scenario 1 - Proiezione di spesa al 2014-2015 applicando, per le ipotesi di variazione del consumo del biennio, la variazione % media annua riferita agli anni 2005-2012. Si esclude il 2013 poiché la Nota 94 è stata introdotta a dicembre e si ipotizzano due variazioni per l'anno 2014: una positiva ed una negativa. Da ciascuna delle due variazioni 2014 sono state sviluppate ulteriori variazioni per l'anno 2015: due (positiva e negativa) partendo dai risultati emersi nell'ipotesi positiva 2014 e due (positiva e negativa) dai risultati emersi nell'ipotesi negativa 2014.
2. Scenario 2 - Proiezione di spesa al 2014-2015 applicando, per le ipotesi di variazione del consumo del biennio, la variazione % media annua riferita agli anni 2008-2012. In analogia allo scenario 1, si esclude il 2013 poiché la Nota 94 è stata inclusa nel mese di dicembre e si ipotizzano due variazioni per l'anno 2014: una positiva ed una negativa. Da ciascuna delle due variazioni 2014 sono state sviluppate ulteriori variazioni per l'anno 2015: due (positiva e negativa) partendo dai risultati emersi nell'ipotesi positiva 2014 e due (positiva e negativa) dai risultati emersi nell'ipotesi negativa 2014.

Le proiezioni sono state ipotizzate sulla base della variazione percentuale media annua degli anni precedenti. Nel caso della proiezione 2014-2015, considerando gli anni 2005-2012, tale variazione ammonta a 12,2% mentre, nell'ipotesi di proiezione 2014-2015, utilizzando i dati di consumo dal 2008 al 2012, la variazione percentuale media annua si attesta al 9,5%.

Allo stato attuale del mercato italiano, solo 4 farmaci (Esapent, Eskim, Seacor e Olevia) soddisfano i requisiti quantitativi e qualitativi

previsti dalla Nota 94, entrata in vigore dal 6 dicembre 2013. Data la pari efficacia dei medicinali, ad oggi Olevia risulta essere il

farmaco con il minore prezzo al pubblico, riportando un differenziale di € 2,50 a confezione (Tabella 1).

TABELLA 1

CARATTERISTICHE, PREZZO DI RIFERIMENTO, PREZZO AL PUBBLICO E DIFFERENZA (IN €) DI OLEVIA, ESAPENT, SEACOR ED ESKIM. ANNO 2014				
Farmaco	Confezione	Prezzo riferimento 15 aprile 2011	Prezzo Pubblico 17 novembre 2014	Differenza
Nota				
OLEVIA	"1000 MG CAPSULA MOLLE" 2X10 CAPSULE			
IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L.	A/C: 42639017	€ 11,67	€ 11,67	€ 0,00
ESAPENT	"1000 MG CAPSULE MOLLI" 20 CAPSULE MOLLI			
PFIZER ITALIA S.R.L.	A/C: 27617024	€ 11,67	€ 14,17	€ 2,50
SEACOR	"1000 MG CAPSULE MOLLI" 20 CAPSULE MOLLI			
SPA (SOC.PRO.ANTIBIOTICI) S.P.A.	A/C: 27616022	€ 11,67	€ 14,17	€ 2,50
ESKIM	"1000 MG CAPSULE MOLLI" 20 CAPSULE MOLLI			
SIGMA TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S	A/C: 27618040	€ 11,67	€ 14,17	€ 2,50

TABELLA 2

ANALISI DI SCENARIO 1. PROIEZIONI DI CONSUMO(DDD/1.000 AB. DIE), POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO E SPESA (IN €) PER OLEVIA E COMPETITORS (ESAPENT, SEACOR ED ESKIM). ANNO 2014.						
	2014		2015			
	+	-	+		-	
			+	-	+	-
POP ITALIA/DDD	6,3	4,9	7,0	5,5	5,3	4,5
59685227	376017	292458	417797	328269	316332	268584
SPESA						
OLEVIA	€ 1.382.257,04	€ 836.180,18	€ 1.706.490,17	€ 1.053.496,48	€ 978.271,61	€ 705.233,18
COMPETITORS	€ 1.678.370,37	€ 1.015.310,47	€ 2.072.062,18	€ 1.279.181,25	€ 1.187.841,36	€ 856.311,41
VARIAZIONE OLEVIA VS COMPETITORS	€ 296.113,33	€ 179.130,29	€ 365.572,02	€ 225.684,76	€ 209.569,75	€ 151.078,23

TABELLA 3

ANALISI DI SCENARIO 2. PROIEZIONI DI CONSUMO(DDD/1.000 AB. DIE), POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO E SPESA (IN €) PER OLEVIA E COMPETITORS (ESAPENT, SEACOR ED ESKIM). ANNO 2014.						
	2014		2015			
	+	-	+		-	
			+	-	+	-
POP ITALIA/DDD	6,1	5,1	6,7	5,5	5,3	4,8
59685227	364080	304395	399891	328269	316332	286489
SPESA						
OLEVIA	€ 1.295.887,74	€ 905.832,84	€ 1.563.353,95	€ 1.053.496,48	€ 978.271,61	€ 802.398,64
COMPETITORS	€ 1.573.498,65	€ 1.099.884,44	€ 1.898.262,68	€ 1.279.181,25	€ 1.187.841,36	€ 974.292,10
VARIAZIONE OLEVIA VS COMPETITORS	€ 277.610,91	€ 194.051,59	€ 334.908,73	€ 225.684,76	€ 209.569,75	€ 171.893,45

Sulla base dei risultati emersi dalle analisi di scenario del consumo di Omega-3 e considerata la popolazione italiana [7], è stata calcolata la popolazione di riferimento per consumo di una determinata quantità di DDD/1.000 ab. die per gli anni 2014 e 2015, al fine di stimare il valore del prezzo per il consumo di Olevia rispetto ai competitors.

Quanto emerge dall'analisi, è che:

- nella prima ipotesi, il prezzo di Olevia rispetto ai competitors, considerando i consumi, consente un risparmio di € 179.130,29 nell'ipotesi di scenario negativo e € 296.113,33 nell'ipotesi di scenario positivo per l'anno 2014. Per il 2015, invece, se si considerano i valori di scenario positivo del 2014, il range varia tra € 225.684,76 e € 365.572,02 di risparmio, mentre, se i consumi dovessero seguire un andamento
- decescente, tale range potrebbe variare tra € 151.078,23 nell'ipotesi di scenario negativo e € 209.569,75 nell'ipotesi di scenario positivo (Tabella 2).
- nella seconda ipotesi, il prezzo di Olevia rispetto ai competitors, considerando i consumi, consente un risparmio di € 194.051,59 nell'ipotesi di scenario negativo e € 277.610,91 nell'ipotesi di scenario positivo per l'anno 2014. Per il 2015, invece, se si considerano i valori di scenario positivo del 2014, il range varia tra € 225.684,76 e € 334.908,73 di risparmio, mentre, se i consumi dovessero seguire un andamento decrescente, tale range potrebbe variare tra € 171.893,45 nell'ipotesi di scenario negativo e € 209.569,75 nell'ipotesi di scenario positivo (Tabella 3).

Bibliografia

- [1] Agenzia Italiana del Farmaco, liste di trasparenza, disponibile on-line su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-15012015>, ultimo accesso Gennaio 2015
- [2] Rusca A, Di Stefano AF, Doig MV, Scarsi C, Perucca E. Relative bioavailability and pharmacokinetics of two oral formulations of docosahexaenoic acid/eicosapentaenoic acid after multiple dose administration in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65:503-510
- [3] Galli C, Maggi FM, Risé P, Sirtori CR. Bioequivalence of two Omega-3 fatty acid ethylester formulations: a case of clinical pharmacology of dietary supplements. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 74: 60-65
- [4] C. Scarsi C, Levesque A, Lisi L, Navarra P. The free fractions of circulating docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid as optimal end-point of measure in bioavailability studies on n-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2014; 95:3278(14)00208-7.
- [5] European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Guideline On The Investigation Of Bioequivalence 2010, disponibile on line su http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf, ultimo accesso Gennaio 2015
- [6] AIFA. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2013. Disponibile on-line su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2013>, ultimo accesso Gennaio 2015
- [7] Istat. Demografia in cifre, 2014, disponibile on-line su: <http://demo.istat.it/>, ultimo accesso Gennaio 2015



SISTEMATIZZAZIONE DELLE EVIDENZE DISPONIBILI SULL'UTILIZZO DEGLI OMEGA-3 IMPIEGATI NELLA PREVENZIONE NEL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO: IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA E STIMA DELLE RIDUZIONI DELLE OSPEDALIZZAZIONI

A fronte dei miglioramenti clinici e prognostici ottenuti con le attuali terapie disponibili per lo scompenso cardiaco (SC), tale condizione continua a presentare un'elevata mortalità e morbosità, con una prevalenza crescente in tutto il mondo, anche in relazione all'evoluzione demografica della popolazione mondiale. Solo negli Stati Uniti si contano oltre 5 milioni di persone affette da SC [1], con un crescente impatto in termini di ospedalizzazione [2]. L'integrazione dietetica rappresenta un approccio particolarmente interessante perché può agire sinergicamente con le terapie già consolidate con un elevatissimo profilo di sicurezza e tollerabilità: in questo senso, stanno aumentando le evidenze a supporto di un ruolo preventivo e terapeutico dell'aggiunta degli acidi grassi poli-insaturi Omega-3 alla terapia di comprovata efficacia nei pazienti con SC cronico.

Le prime dimostrazioni di questa relazione sono derivate osservando che in una coorte di adulti over 65 del "Cardiovascular Health Study" il consumo di pesce, principale fonte di Omega-3 con la dieta, era inversamente associato all'incidenza di SC [3]. Infatti, i soggetti che mangiavano pesce almeno 5 volte a settimana avevano una riduzione del rischio del 32% (Hazard Ratio = 0.68 [IC 95% 0.45-1.03]) rispetto a chi ne consumava meno di una porzione al mese, con un significativo trend tra le categorie di consumo crescente e risultati simili in riferimento all'intake di acido eicosapentenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA).

Quasi contemporaneamente, un'analisi post-hoc del trial "Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI) — Prevenzione" aveva dimostrato che il trattamento giornaliero con 1 g di Omega-3 nei pazienti post-infartuati aveva effetti benefici tanto nei soggetti con disfunzione ventricolare sinistra (RR = 0.76 [IC 95% 0.60-0.96]), quanto in quelli con funzione conservata (RR = 0.81 [IC 95% 0.59-1.10]), sebbene senza il raggiungimento della significatività statistica per questi ultimi [4].

Ulteriori dati a supporto, in soggetti più giovani di quelli arruolati nello studio di Mozaffarian et al [3] e, specialmente, nelle donne, sono arrivati con gli studi del 2008 di Yamagishi et al [5,6], mentre Levitan e collaboratori hanno evidenziato, in una coorte svedese di adulti tra i 45 ed i 79 anni, una distribuzione diversa rispetto a quella di Mozaffarian et al: nel loro studio, infatti, l'associazione tra consumo di pesce e incidenza di SC mostra una distribuzione ad U, con i pazienti nel primo quintile per consumo di pesce (0.15 g al giorno) con una più bassa prevalenza di SC (-12%, ma non significativa) rispetto ai soggetti che non consumavano pesce, ma anche una riduzione della prevalenza del 33% nei pazienti nel terzo quintile (0.36 g di pesce al giorno) rispetto a quelli del quinto quintile (0.76 g al giorno). Gli autori argomentavano questa particolare distribuzione assumendo che i soggetti con grande assunzione di pesce potevano risultare più vulnerabili agli effetti

negativi dei contaminanti del pesce o potevano avere una diversa e meno vantaggiosa presenza di fattori di rischio cardiovascolari [7].

D'altra parte, la metanalisi condotta da Djoussé et al, che ha riesaminato le evidenze da 7 studi prospettici per un totale di 176,441 soggetti, di cui 5480 con nuovi casi di scompenso cardiaco, ha evidenziato una riduzione del rischio di scompenso cardiaco legata all'assunzione di Omega-3: infatti, comparando le categorie con il massimo e minimo consumo di pesce o di Omega-3, è stato possibile dimostrare una riduzione, rispettivamente, del 15% (RR=0.85; IC95% 0.73-0.99, p=0.04) e del 14% (RR=0.86; 0.74-1.00, p=0.05) di scompenso cardiaco, in presenza di una scarsa evidenza di eterogeneità tra gli studi e publication bias [8].

Questi risultati sono stati parzialmente messi in discussione dalla metanalisi di Kwak et al [9] che, includendo 14 studi e 20485 pazienti con storia di malattia cardiovascolare, non ha mostrato una significativa riduzione dello scompenso cardiaco. Tuttavia, gli Autori hanno escluso dall'analisi due importanti trial: il GISSI HF ed il Japan EPA Lipid Intervention Study.

Le evidenze più forti derivano proprio dal trial GISSI-HF, il primo RCT ad essere disegnato appositamente per testare l'ipotesi che gli Omega-3 potessero migliorare la mortalità e la morbilità nei pazienti con SC sintomatico di qualsiasi causa e a prescindere dal livello di frazione di eiezione ventricolare sinistra [10]. 6,975 pazienti con SC sono stati randomizzati a 1 g giornaliero di Omega-3 (850-882 mg al giorno di EPA/DHA in rapporto medio di 1:1.2) o a placebo e seguiti per un tempo mediano di 3.9 anni. I risultati dello studio, aggiustati per i possibili confondenti, hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio per gli endpoints primari nel braccio dei pazienti trattati, ovvero una riduzione del 9% [IC 95.5%: 0.833-0.998; p=0.041] del rischio di mortalità e dell'8% [IC 99%: 0.849-0.999; p=0.009] per l'outcome composito mortalità e ospedalizzazioni per

malattia cardiovascolari. Sebbene questi risultati possano sembrare poco significativi, bisogna tenere in considerazione che si aggiungono a quelli già derivanti da un trattamento ottimale che comprende beta-bloccanti, ACE inibitori, AT1 e antagonisti dell'aldosterone e che corrispondono ad un NNT (Number Needed to Treat) di 56 per prevenire una morte e di 44 per prevenire un evento composito (morte o ospedalizzazione cardiovascolare). Inoltre, un recente studio ecocardiografico su una sottopopolazione del GISSI - HF ha evidenziato che la somministrazione in cronico di Omega-3 è associata ad un significativo incremento della frazione di eiezione rispetto al placebo (8.1% vs. 6.3% a 1 anno; 11.1% vs. 8.2% a 2 anni e 11.5% vs. 9.9% a 3 anni; p = 0.005) [11], suggerendo che l'aumento della sopravvivenza nei pazienti con SC potrebbe essere attribuito all'effetto degli Ω -3 sulla funzione sistolica.

Un successivo studio ha poi evidenziato che gli Omega-3 sono potenzialmente in grado di ridurre l'incidenza delle ospedalizzazioni producendo effetti benefici, oltre che sulla funzione sistolica, anche su quella diastolica, sul rimodellamento ventricolare e sulla capacità funzionale cardiaca [12].

Secondo i dati riportati nel Programma Nazionale Valutazione Esiti, gestito da Agenas per conto del Ministero della Salute, le dimissioni ospedaliere per scompenso cardiaco in Italia, nel 2013, risultano essere 175.562 (dati disponibili sul sito: <http://95.110.213.190/PNEed14/index.php>).

Partendo dal dato riportato nella metanalisi citata in precedenza [8], con l'assunzione di Omega-3 si avrebbe una riduzione degli eventi di ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 14%, per cui le dimissioni ospedaliere risulterebbero essere pari a 150.983.

Considerando la tariffa del DRG (per episodio di ricovero) di 3.052 euro (DRG 127 Insufficienza cardiaca e shock), l'impatto si ridurrebbe di € 75.015.10, passando da € 535.815.224 a € 460.800.116.

Bibliografia

- [1] Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117(4):e25-e146
- [2] Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL (2008) Heart failure related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 52(6):428-434
- [3] Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL,

- Siscovick DS. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2015-21
- [4] Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, et al. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail* 2005;7:904-9.
- [5] Yamagishi K, Iso H, Date C, et al. Fish, Omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women: the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:988-96;
- [6] Yamagishi K, Nettleton JA, Folsom AR. Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2008;156:965-74
- [7] Levitan EB1, Wolk A, Mittleman MA. Fish consumption, marine Omega-3 fatty acids, and incidence of heart failure: a population-based prospective study of middle-aged and elderly men. *Eur Heart J*. 2009 Jun;30(12):1495-500. doi: 10.1093/eurheartj/ehp111. Epub 2009 Apr 21
- [8] Djoussé L1, Akinkuolie AO, Wu JH, Ding EL, Gaziano JM. Fish consumption, Omega-3 fatty acids and risk of heart failure: a meta-analysis. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):846-53.
- [9] Kwak SM1, Myung SK, Lee YJ, Seo HG; Korean Meta-analysis Study Group. 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;172(9):686-94
- [10] GISSI-HF study Group. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-1230
- [11] Ghio S, Scelsi L, Latini R, Masson S et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(12):1345-1353
- [12] Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(7):870-879



ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE

- L'ipertrigliceridemia (HTG) è una condizione patologica caratterizzata da un livello di trigliceridi (TG) a digiuno maggiore di 150 mg/dL. Nelle fasce di età più giovani colpisce maggiormente gli uomini, mentre accade il contrario nelle fasce di età più avanzate. Diverse sono le cause responsabili, tra cui difetti genetici, introduzione di calorie in eccesso, inattività fisica, fumo e alcool, etc.. La terapia dell'ipertrigliceridemia è finalizzata alla riduzione delle principali patologie associate a questa condizione, ovvero le malattie cardiovascolari e la pancreatite acuta. Per questo si basa sull'adozione di uno stile di vita più salutare e di una regolare attività fisica associati, se necessario, ad una terapia farmacologica rappresentata da fibrati, statine ed acidi grassi Omega-3.
- Le malattie cardiovascolari costituiscono di per sé una delle più importanti cause di morte nel mondo e la loro crescente prevalenza incide sulla salute pubblica e sul consumo delle risorse sanitarie ed economiche. Dati Istat (2013) riportano che 1 italiano su 4 è affetto da malattie cardiache che rappresentano la principale causa di disabilità fra i soggetti anziani. L'incidenza annuale di eventi coronarici nella popolazione di 35-69 anni è di 5,7 (per 1.000) negli uomini e di 1,7 (per 1.000) nelle donne; la spesa per gli interventi cardiocirurgici è stimabile in circa 650 milioni di € e rappresenta quasi l'1% della spesa sanitaria.
- Per poter ridurre il carico delle malattie cardiovascolari è necessario porre in atto un'efficace prevenzione secondaria, che è rivolta a pazienti che hanno subito patologie cardiovascolari; consiste nella programmazione ed attuazione di differenti tipologie di interventi (farmacologici e non) allo scopo di ridurre la probabilità di un secondo evento cardiaco e, quindi,

la mortalità e la morbosità a questo associate.

Il management della prevenzione secondaria post infarto acuto del miocardio e di HTG o, più in generale, delle dislipidemie sono, per molti aspetti, sovrapponibili, intervenendo sui fattori di rischio modificabili, attraverso la promozione di uno stile di vita più salutare e la prevenzione farmacologica volta a normalizzare le condizioni scatenanti la patologia.

Le più recenti Linee Guida raccomandano di effettuare una stima del rischio cardiovascolare totale, che comprende uno screening lipidico completo, per gli uomini dopo i 40 anni e per le donne dopo i 50 anni. Tale stima viene anticipata nel caso di individui con storia familiare di malattie cardiovascolari ischemiche precoci. In presenza di HTG, un corretto approccio prevede la valutazione del grado, della rapidità e del fatto di essere isolata o meno. Dovrebbe essere indagata, inoltre, la presenza di altri fattori di rischio (obesità centrale, ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glucidico, disfunzione epatica), così come le cause secondarie di iperlipidemia. Poiché alcuni farmaci utilizzati per la gestione di queste patologie possono avere degli effetti collaterali, nella scelta della terapia ciò va tenuto in considerazione.

- Dal punto di vista del metabolismo lipidico, gli Omega-3 si sono mostrati in grado di ridurre i livelli di trigliceridi plasmatici in maniera dose dipendente, con maggiori effetti nei pazienti con livelli di trigliceridi in partenza più elevati. Ad un dosaggio compreso tra i 3 ed i 4 grammi al giorno, gli studi hanno evidenziato una riduzione del 25-52% dei livelli plasmatici di trigliceridi, una diminuzione del colesterolo non HDL ed un aumento del colesterolo

HDL, sebbene in qualche caso si sia registrato un leggero incremento del colesterolo LDL, prevalentemente da imputare alla componente DHA.

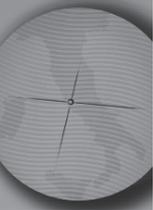
Probabilmente a causa di diversi meccanismi di azione, l'effetto benefico del trattamento con Omega-3 si è dimostrato aggiuntivo rispetto alla terapia con le statine, consentendo una riduzione ulteriore dei trigliceridi intorno al 7% e del colesterolo non HDL intorno al 20%. Un effetto complementare degli Omega-3 è stato registrato anche quando utilizzati in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti come i fenofibrati o la niacina.

- L'effetto cardioprotettivo degli acidi grassi Omega-3 è conosciuto da tempo, ma l'esatto meccanismo associato alla riduzione della mortalità per infarto miocardico acuto, aterosclerosi e altre patologie ischemiche non è stato ancora definitivamente chiarito, suggerendo l'esistenza di un effetto pleiotropico. Ad oggi, l'evidenza scientifica a supporto dell'utilizzo degli Omega-3 nella prevenzione dell'Infarto del Miocardio si basa principalmente su tre trial clinici che hanno dimostrato la loro efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari in monoterapia o in aggiunta alla terapia con le statine. Il Diet and Reinfarction Trial (DART) aveva riportato una significativa riduzione della morte cardiaca (-29%) in pazienti post-infartuati ad aumentato consumo di pesce grasso, mentre il trial JELIS ha dimostrato, in pazienti giapponesi ipercolesterolemici in trattamento con 1800 mg di EPA/die, una riduzione del 19% di eventi coronarici maggiori. Nel Trial GISSI-Prevenzione la riduzione della mortalità cardiovascolare è stata di circa il 21% nei pazienti con infarto del miocardio trattati con 1g/die di Omega-3 altamente purificati. Trial più recenti, condotti alla luce delle più aggiornate terapie, non sono riusciti ad evidenziare un significativo

beneficio nella prevenzione secondaria del paziente con infarto del miocardio trattato con Omega-3. Tuttavia, la presenza di alcuni limiti connessi alla numerosità campionaria, alla potenza degli studi ed alla durata del follow up non consente ad oggi di trarre considerazioni conclusive sull'argomento. Al contrario, la quasi totale assenza di effetti collaterali in caso di terapia a base di Omega-3 ne giustifica l'utilizzo in associazione alle altre terapie di comprovata efficacia clinica per massimizzare il beneficio terapeutico del paziente. Anche le diverse metanalisi condotte sull'argomento hanno fornito risultati contrastanti, sebbene la più recente ed ampia di queste suggerisca, limitatamente alla supplementazione con acidi grassi polinsaturi - EPA/DHA - valutata negli studi osservazionali con misurazione dei biomarker circolanti, un significativo effetto protettivo sugli eventi cardiovascolari.

- Allo stato attuale solo Esapent, Eskim, Seacor e Olevia soddisfano i requisiti quantitativi e qualitativi previsti dalle Note 13 e 94, in quanto acidi grassi polinsaturi con contenuto di acido eicosapentaenoico (EPA) e di acido docosaesaenoico (DHA) non inferiore all' 85% ed in rapporto tra loro di 0.9-1.5; la bioequivalenza degli Omega-3 è stata studiata in diversi trial e considerando, quindi, la pari efficacia, ad oggi Olevia risulta essere il farmaco con il minore prezzo al pubblico.
- Un'estensione delle indicazioni cliniche per l'utilizzo degli Omega-3 potrebbe riguardare i pazienti affetti da scompenso cardiaco: il recente trial GISSI-HF ha evidenziato come il trattamento con Omega-3, in aggiunta alle terapie previste dalle più aggiornate linee guida, sia in grado di ridurre ulteriormente del 9% il rischio di mortalità e dell'8% quello combinato di mortalità e ospedalizzazione per malattie cardiovascolari.





QIIPH - 2015, VOLUME 4, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH