

Nota sull'appropriatezza prescrittiva degli acidi grassi omega-3 sulla base delle nuove evidenze



Damiano Parretti

Responsabile SIMG Area della Cronicità

Gli acidi grassi omega 3 (*Poly Unsaturated Fatty Acid N3* o PUFA N3) hanno, come noto, due indicazioni di utilizzo: nel trattamento dell'ipertrigliceridemia e nella prevenzione secondaria successiva a un evento coronarico. Le condizioni specifiche di rimborsabilità sono regolate rispettivamente dalle note 13¹ e 94² AIFA, a cui rimandiamo per gli aspetti specifici e che vengono sintetizzate per gli aspetti che riguardano questi farmaci nelle Tabelle I e II.

Per la prima indicazione, che gli acidi grassi omega 3 condividono con la classe dei fibrati, la posologia indicata in scheda tecnica è da 1 a 3 g/die, mentre nel trattamento del post infarto è di 1 g/die da proseguire per 12/18 mesi in base a specifiche condizioni riportate nella nota AIFA, che fanno riferimento a dati provenienti dallo studio GISSI prevenzione³. Nella gestione della terapia con questi farmaci si riscontrano frequentemente alcune criticità:

- nel trattamento della ipertrigliceridemia occorre spesso assegnare il dosaggio di 3 g/die (3 capsule) per raggiungere un risultato significativo in termini di riduzione dei livelli di trigliceridemia mentre, per motivi di inerzia terapeutica da parte dei medici, vengono spesso assunti a dosaggi insufficienti, a volte con discontinuità terapeutica;
- nel trattamento delle condizioni cliniche nel post SCA in cui trovano indicazione, gli acidi grassi omega 3 spesso non vengono prescritti in dimissione ospedaliera dai reparti di cardiologia, in cui ci si limita a indicare la prescrizione abituale di inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, beta bloccanti, statine e antiaggreganti piastrini-

ci, né al domicilio del paziente la terapia viene appropriatamente integrata da parte del medico di medicina generale; altre volte invece la terapia con acidi grassi omega 3 viene protratta oltre i 12/18 mesi dall'evento, periodo in cui è stata dimostrata una efficacia in termini di riduzione di incidenza di aritmie fatali.

Se da un lato si rileva una frequente inappropriata terapeutica nella gestione di questi farmaci, dall'altro di devono rilevare, nonostante la chiara indicazione regolatoria dell'AIFA, organo preposto e di riferimento normativo a cui i medici si devono attenere, iniziative da parte di alcune aziende sanitarie rivolte a una limitazione prescrittiva di questa classe di farmaci, istituzionalmente e scientificamente non giustificabili.

A fronte di questo contesto, la SIMG tiene

ad evidenziare alcuni dati derivanti dalle evidenze disponibili.

Prevenzione di eventi cardiovascolari in soggetti con ipertrigliceridemia

Alle evidenze portate a sostegno della nota 13 AIFA in merito alla rimborsabilità degli acidi grassi omega 3, si aggiunge la recente pubblicazione dello studio REDUCE-IT (*Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia*)⁴. Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato pazienti con ipertrigliceridemia sia in prevenzione cardiovascolare (CV) secondaria (malattia CV stabilizzata), sia in prevenzione CV primaria (pazienti con diabete mellito associato

TABELLA I.

Nota 13 AIFA: le indicazioni dei PUFA-N3.

Dislipemie familiari		
Dislipidemia	Farmaci prescrittibili a carico del SSN	
	Trattamento di 1 ^a scelta	Trattamento di 2 ^a scelta
Dislipidemia familiare combinata	Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina	Rosuvastatina, PUFA-N3, ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita)
Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie	Fibrati, PUFA N3	Fibrati in associazione a PUFA N3
Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave		
	Farmaci prescrittibili a carico del SSN	
Per livelli di trigliceridi ≥ 500 mg/dL	PUFA-N3	

TABELLA II.

Nota 94 AIFA.

La prescrizione di N3 PUFA è a carico del SSN solo se rispondente a una delle seguenti condizioni	
N3 PUFA (con contenuto di EPA + DHA esteri etilici 85% minimo pari a 850 mg/g)	Ricovero per sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (sindrome coronarica acuta SCA-STE, sindrome coronarica acuta SCA-NSTE)
	Sofferta sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (sindrome coronarica acuta SCA-STE, sindrome coronarica acuta SCA-NSTE) nei precedenti 90 giorni
Nei pazienti con SCA-STE è necessaria la presenza di: <ul style="list-style-type: none"> sopraslivellamento del tratto ST di almeno 0,1 mV in almeno due derivazioni contigue o blocco di branca sinistra di recente insorgenza (< 24 ore) alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico 	Nei pazienti con SCA-NSTE è necessaria la presenza di: <ul style="list-style-type: none"> alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico
La durata del ciclo di trattamento rimborsabile è di: <ul style="list-style-type: none"> 12 mesi nei pazienti con frazione di eiezione alla dimissione ospedaliera > 40% 18 mesi nei pazienti con frazione di eiezione < 40% 	

SCA-STE: sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST; SCA-NSTE: sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.

ad altri fattori di rischio CV), randomizzati a ricevere 4 g/die di un particolare omega 3, l'acido eicosapentaenoico, o placebo, per un periodo mediano di 4,9 anni. L'endpoint primario, composito, era rappresentato da morte CV, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, rivascolarizzazione coronarica, angina instabile. Al termine dello studio nel gruppo in trattamento attivo si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di endpoint, con dati di forte efficacia del trattamento, espressi da un Hazard Ratio (HR) 0,75, con Intervallo di Confidenza al 95% (95%IC) 0,68-0,83.

Nel trasferimento di questi dati nella pratica quotidiana, dobbiamo sottolineare che i soggetti sono stati trattati con 4 g/die (4 capsule). L'ottenimento di benefici dimostrati non può prescindere quindi dal mantenimento di una posologia adeguata con una buona aderenza e continuità terapeutica.

Riduzione di incidenza di aritmie fatali in un periodo di 12/18 mesi dopo sindrome coronarica acuta

La rimborsabilità AIFA fa riferimento principalmente ai risultati dello studio Gissi Prevenzione³.

Alcune perplessità sulla robustezza dei dati sulla efficacia degli acidi grassi omega 3 in termini di riduzione di eventi CV sono stati espressi recentemente dall'EMA, anche sulla base dei dati di una revisione sistematica della Cochrane Foundation (*Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease*)⁵ che ha esaminato 49 RCTc.

La conclusione degli autori è stata che l'aggiunta alla terapia di base di acidi grassi omega 3 comportava un effetto minimo o nullo sulla mortalità da tutte le cause e sulla mortalità CV. Per questo motivo l'agenzia regolatoria europea ha affermato che "il

bilancio fra rischi e benefici di questi farmaci nella prevenzione della cardiopatia e dello stroke è al momento negativo".

A proposito di questa revisione Cochrane 2018, dobbiamo però evidenziare che:

1. 33 studi su 49 avevano reclutato pazienti senza malattia CV, quindi in prevenzione primaria;
2. in 8 studi la supplementazione è avvenuta attraverso alimenti ricchi di omega 3 e non con preparati farmaceutici;
3. negli altri studi gli omega 3 sono stati somministrati in capsule ma a dosaggi variabili.

L'estrema eterogeneità delle caratteristiche cliniche dei pazienti e della modalità di controllo dell'assunzione degli omega 3 rendono molto difficile, se non impossibile, trasferire i risultati di questa metaanalisi alle particolari condizioni di uso previste dalla nota 94.

La stessa nota dell'EMA parla genericamente di evidenze insufficienti "nella prevenzione della cardiopatia e dello stroke" che è cosa diversa dall'utilizzo degli omega 3 nel post SCA.

Conflitto di Interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia/sitografia

- 1 www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-13.
- 2 www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-94.
- 3 *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;7;354:447-55.
- 4 Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE.IT Investigators. *Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia*. N Engl J Med 2019;380:11-22.
- 5 Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. *Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease*. Cochrane Database Syst Rev 2018;7:CD003177.