

Studio REDUCE-IT e appropriatezza prescrittiva degli acidi grassi omega-3



Damiano Parretti ¹, Andrea Zanchè ²

¹ Responsabile nazionale SIMG Area Cardiovascolare, Macroarea della Cronicità, Giunta Esecutiva Nazionale SIMG, Responsabile Nazionale della Scuola di Alta Formazione; ² Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG

There have been multiple cardiovascular outcomes trials assessing the efficacy of PUFA n-3 (polyunsaturated fatty acid) in reducing cardiovascular events. These trials have allowed researchers and physicians to better understand the pharmacologic and clinical nuances of PUFA n-3 in cardioprotection. Data from the randomized controlled trial Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT) further adds to the growing body of evidence on the use of PUFA n-3 and reinforces the notion that probably not all fish oils are equal.

Introduzione

Gli acidi grassi n-3 o ω -3 sono acidi grassi polinsaturi (PUFA). I principali tipi di PUFA n-3 sono l'acido α -linolenico (ALA) a 18 atomi di carbonio con 3 doppi legami, l'acido eicosapentaenoico (EPA) a 20 atomi di carbonio con 5 doppi legami e l'acido docosaesaenoico (DHA) a 22 atomi di carbonio con 6 doppi legami. L'organismo umano non è in grado di sintetizzare l'ALA che deve quindi essere ottenuto dagli alimenti che lo contengono quali noci, semi oleosi (lino e colza) e oli vegetali (colza e soia). ALA può essere parzialmente convertito in EPA e DHA, chiamati collettivamente acidi grassi n-3 a lunga catena (LC-PUFA n-3), i quali si trovano naturalmente nei pesci grassi, come il salmone, sardine e sgombri, e negli oli di pesce, come l'olio di fegato di merluzzo. Il DHA si trova inoltre in prodotti di origine algale ¹.

I PUFA n-3 hanno diverse funzioni fondamentali, come la regolazione dello sviluppo e della crescita dell'organismo e del funzionamento di organi e tessuti; essi inoltre modulano meccanismi biologici associati ad alcune patologie cronico-degenerative, come quelle cardiovascolari, diminuendone il rischio di insorgenza nella popolazione sana (prevenzione primaria) o diminuendone gli eventi in pazienti con documentato rischio aterosclerotico o con malattia cardiovascolare (MCV) documen-

tata (prevenzione secondaria) ²⁻⁴. A livello cellulare i PUFA n-3 svolgono un ruolo importante: essi influenzano la struttura della membrana e la sua funzione, l'espressione genica e i meccanismi di trasmissione del segnale cellulare. Inoltre sono stati descritti in letteratura vari effetti di tipo pleiotropico, tra i quali la riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca a riposo, così come effetti anti-trombotici e antinfiammatori ⁵.

Sulla base di tali effetti, l'aumento del consumo di PUFA n-3 è stato ampiamente auspicato a livello mondiale. Le attuali linee guida italiane incoraggiano il consumo di pesce nella misura di due-tre porzioni la settimana ⁶, che fornirebbero la quantità di LC-PUFA n-3 ($\approx 0,5$ g/die) suggerita per la prevenzione primaria delle MCV ⁷. La quantità suggerita nella prevenzione secondaria è circa il doppio ed è quindi più difficilmente raggiungibile senza il consumo di integratori od olio di pesce ^{7,8}.

PUFA n-3 e ipertrigliceridemia

Formulazioni altamente purificate di PUFA n-3 contenenti miscele di DHA/EPA o di EPA da sole sono state approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'ipertrigliceridemia severa (TG > 5,6 mmol/l, ovvero > 496 mg/dL) in aggiunta alla dieta ⁹. In Europa le linee

guida dell'European Society of Cardiology (ESC) sul trattamento delle dislipidemie ¹⁰, risalenti al 2016, concludono che l'utilizzo di supplementazioni a base di acidi grassi omega-3 possa costituire un'alternativa terapeutica nelle dislipidemie miste qualora il livello di trigliceridi non è controllato dalla terapia con statine o fibrati.

Il trial REDUCE-IT

In questo *background* si inseriscono i risultati del trial REDUCE-IT ¹¹, pubblicati nel *New England Journal of Medicine* nel gennaio del 2019. Si tratta di un trial clinico randomizzato in doppio cieco che ha comparato l'efficacia di una formulazione altamente purificata dell'EPA, l'icosapent etile, ad alto dosaggio (2 g somministrati 2 volte al giorno per una dose totale di 4 g/die) verso placebo nel ridurre gli eventi cardiovascolari in una popolazione con pregresso evento cardiovascolare o diabetica. Nello studio sono stati randomizzati 8179 pazienti; i criteri di inclusione nello specifico erano: età > 45 anni e patologia cardiovascolare nota o età > 50 anni e diabete mellito; trigliceridemia pari a 150-500 mg/dL e colesterolemia LDL pari a 41-100 mg/dL a dispetto di una terapia a base di statine. Criteri di esclusione sono stati: scompenso cardiaco severo, emoglobina glicata > 10%, un intervento chirurgico o di riva-

scolarizzazione coronarica in programma, storia di pancreatite acuta, ipersensibilità all'olio di pesce o suoi derivati. L'end-point primario di efficacia è stato un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM) non fatale, stroke non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile. L'analisi statistica è stata del tipo *intention-to-treat*. La popolazione arruolata mostrava un'età mediana di 64 anni e oltre i 2/3 era di sesso maschile. Il 70% dei pazienti aveva già avuto un evento cardiovascolare ed è stato arruolato pertanto nell'ottica di una prevenzione secondaria; il restante 30% era affetto da diabete mellito (popolazione in prevenzione primaria). Più del 91% dei pazienti era in terapia con statine a potenza moderata-alta e i livelli di colesterolo LDL sono risultati sostanzialmente a target (valore mediano di colesterolo LDL pari a 75 mg/dl). Durante il follow-up di 4,9 anni (max 6,2 anni) si sono verificati 1.606 eventi dell'end-point primario. L'end-point primario si è verificato nel 17,2% dei pazienti del gruppo icosapent etile e nel 22% dei pazienti del gruppo placebo (HR 0,75; 95% CI 0,68-0,73; $p < 0001$). In altri termini il trattamento con icosapent etile ha ridotto del 25% gli eventi dell'end-point primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, stroke non fatale, rivascolarizzazione coronarica, angina instabile) rispetto al solo placebo in una popolazione prevalentemente in prevenzione secondaria in terapia con statine e a target con il colesterolo LDL ma con ipertrigliceridemia residua (valore di trigliceridemia mediano al baseline pari a 216 mg/dl). È necessario quindi trattare 21 pazienti come quelli arruolati nel trial REDUCE-IT per un periodo di 4,9 anni per evitare un evento dell'end-point primario (*number-needed-to-treat*: 21).

Nello studio sono stati arruolati oltre 8000 pazienti, seguiti in follow-up per un congruo periodo (4,9 anni mediano).

Applicabilità dei dati dello studio sulla pratica professionale quotidiana

Le considerazioni che dobbiamo fare riguardano:

- 1) la definizione di ipertrigliceridemia;
- 2) le caratteristiche della popolazione riferite al rischio cardiovascolare;

- 3) le evidenze di ipertrigliceridemia come fattore di rischio cardiovascolare indipendente;
- 4) il problema dell'aderenza terapeutica nella *real life*;
- 5) le ricadute prescrittive tra indicazioni terapeutiche e rimborsabilità AIFA.

La definizione di ipertrigliceridemia

La diagnosi di ipertrigliceridemia viene effettuata sui valori ematici dei trigliceridi misurati a digiuno. Esistono molte classificazioni sui diversi livelli di trigliceridemia, non sempre coincidenti, riportate in varie linee guida. Tra queste inseriamo la classificazione del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) secondo cui i livelli di trigliceridi possono essere:

- nella norma se < 150 mg/dl;
 - borderline se tra 150 e 199 mg/dl;
 - elevati se tra 200 e 499 mg/dl;
 - molto elevati se ≥ 500 mg/dl.
- Livelli > 1000 mg/dl si correlano con un alto rischio di pancreatite acuta, mentre livelli superiori a 2000 mg/dl sono da considerarsi un'emergenza medica.

Un documento di consensus del 2014 tra ANMCO-SIMG-SISA, pubblicato nel Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi, specifica che livelli di trigliceridemia fino a 10 mmol/L (885 mg/dl) sono generalmente presenti in soggetti con alterazioni poligeniche intersecate con fattori secondari (stili di vita), mentre livelli > 885 mg/dl sono generalmente espressione di alterazioni monogeniche, associate o meno a scorretti stili di vita ¹².

Caratteristiche della popolazione oggetto dello studio

Lo studio è stato effettuato su una sottopopolazione a rischio cardiovascolare molto elevato, costituita da soggetti con pregressi eventi cardiovascolari, e da una sottopopolazione a rischio cardiovascolare elevato, costituita da soggetti in prevenzione cardiovascolare primaria ma portatori di diabete mellito con altri fattori di rischio associati. Sono soggetti che necessitano di un adeguato controllo clinico longitudinale, che devono adottare adeguati stili di vita e necessariamente hanno un significativo carico di politerapia.

Ipertrigliceridemia come fattore di rischio cardiovascolare

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. È noto infatti che tra le lipoproteine ricche di trigliceridi, le particelle chiamate "remnant" possano attraversare le pareti del vaso e promuovere l'aterosclerosi ¹³. Gli acidi grassi omega-3 sono in grado di ridurre i livelli di trigliceridi plasmatici in maniera dose-dipendente, con maggiori effetti nei pazienti con livelli di trigliceridi di partenza più elevati.

Deve essere tuttavia considerato che l'effetto viene mitigato dopo aggiustamento per altri fattori di rischio, in particolare il colesterolo HDL (C-HDL) ¹⁴.

Altri dati mostrano che i processi aterogenici, che sono alla base degli eventi cardiovascolari, sarebbero attivati dai picchi post prandiali di trigliceridemia e questi meccanismi sono indipendenti dai livelli di C-HDL ¹⁵.

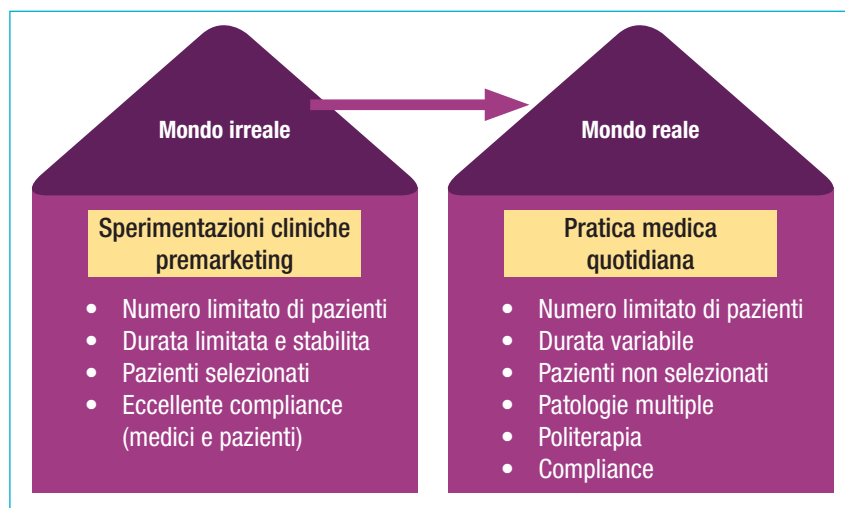
Ciò dato pone alcune considerazioni che coinvolgono gli stili di vita, in particolare le abitudini alimentari: per evitare picchi post prandiali di trigliceridemia difficilmente valutabili è raccomandabile un'alimentazione con pasti frazionati (5 al giorno) e, in ogni caso, sono da sconsigliare pasti con abbondanti assunzioni di carboidrati e alcolici, soprattutto in soggetti con predisposizione mono o poligenica a questa condizione.

Il problema dell'aderenza terapeutica nella *real life*

Come sempre avviene, occorre trasferire i dati di questo trial nell'applicabilità clinica della vita reale. Sappiamo bene che le popolazioni dei trial sono selezionate, che i follow-up sono effettuati con rigore, che i medici ricercatori sono particolarmente motivati e dedicati, che il periodo di osservazione è limitato a un determinato arco temporale. Ciò fa rimarcare spesso una notevole differenza tra i pazienti dei trial e quelli della gestione quotidiana, soprattutto in riferimento all'aderenza e persistenza terapeutica. Riportiamo nella Figura 1 un confronto tra popolazione dei trial e popolazione reale.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'aderenza si definisce come il grado

FIGURE 1.



di corrispondenza del comportamento di un soggetto (assumere un farmaco, seguire una dieta, e/o modificare il proprio stile di vita) a quanto concordato con l'operatore sanitario. Nei Paesi industrializzati l'aderenza ai trattamenti da parte di pazienti con patologie croniche si attesta al 50% ed è ancora minore nei Paesi in via di sviluppo¹⁶. Uno studio condotto su pazienti in terapia cronica per patologie cardiovascolari rivela come il 33% dei pazienti in prevenzione secondaria e il 50% dei pazienti in prevenzione primaria sospenda uno dei farmaci prescritti a cominciare dai 24 mesi dopo l'inizio della terapia¹⁷.

Nel caso di utilizzo di acidi grassi omega-3, anche alla luce delle evidenze del REDUCE-IT che derivano da una posologia di 4 g al giorno (4 capsule al giorno) di acido eicosapentaenoico, il problema dell'aderenza deve essere particolarmente considerato perché questa terapia si andrebbe a inserire in una preesistente politerapia a cui i soggetti a elevato rischio cardiovascolare sono necessariamente sottoposti, per cui l'aggiunta di questa eventuale terapia deve essere supportata da un adeguato counseling motivazionale.

Le ricadute prescrittive tra indicazioni terapeutiche e rimborsabilità AIFA

Gli acidi grassi omega-3, e in particolare gli omega polienoici, hanno in scheda tecnica la duplice indicazione di trattamento dell'ipertrigliceridemia e della prevenzione secondaria nel paziente con pregresso

infarto del miocardio, come riportato nella Tabella I.

Queste indicazioni rendono appropriata la prescrizione nelle condizioni cliniche riportate, al di là della rimborsabilità AIFA definita dalle note. A questo proposito, la recente determina AIFA del 14 giugno u.s., pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 144 del 21 giugno, ha abrogato la nota 94 e ha previsto che l'indicazione terapeutica autorizzata nella prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto del miocardio (*che rimane...*) non è rimborsata dal SSN. Su questo aspetto avevamo pubblicato una nota nella rivista SIMG, n. 1 del 2019¹⁸.

L'altra indicazione è quella dell'ipertrigliceridemia, con l'obiettivo di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. Per questo motivo i dati dello studio REDUCE-IT sono particolarmente significativi e devono essere considerati. Dobbiamo tuttavia rimarcare che tra tutti i soggetti con ipertrigliceridemia coloro che possono ottenere la prescrizione

con rimborsabilità sono appartenenti alle categorie riportate nella nota 13¹⁹ a oggi in vigore, che riportiamo nella Tabella II.

Conclusioni

Da un punto di vista clinico, i risultati promettenti del REDUCE-IT suggeriscono che una formulazione pura di EPA può offrire una cardioprotezione attraverso la riduzione del colesterolo non-LDL, e quindi del rischio aterogenico residuo, in una popolazione a rischio cardiovascolare medio-alto già in trattamento con statine.

I pazienti del REDUCE-IT hanno registrato livelli basali di trigliceridemia sensibilmente più elevati rispetto a quelli del JELIS (mediana di 216 mg/dL vs 153 mg/dL rispettivamente).

Inoltre i livelli di colesterolo LDL erano ben controllati nel REDUCE-IT con il 93% dei pazienti trattati con statine a intensità moderata o alta, rispetto al JELIS, dove i livelli di colesterolo LDL erano molto più alti e la maggior parte dei pazienti in terapia con statine di bassa intensità.

Un'interessante analisi per sottogruppi del REDUCE-IT ha mostrato che non c'è differenza in termini di incidenza dell'end-point primario tra la popolazione con livelli di trigliceridemia al baseline maggiore o minore di 150 mg/dL, come a mostrare che la riduzione degli eventi sia indipendente dai livelli di trigliceridemia. Secondo gli autori ciò potrebbe essere spiegato da meccanismi fisiopatologici ancora sconosciuti. Considerate nel loro insieme, le implicazioni cliniche dei risultati del REDUCE-IT sono degne di nota. L'aumento di obesità e dei pazienti con sindrome metabolica nel mondo probabilmente aumenterà il numero di individui con disturbi misti del metabolismo lipidico e in particolare quelli con livelli elevati di trigliceridi. Seppure molto

TABELLA I.

Indicazioni terapeutiche degli omega polienoici.

Ipertrigliceridemia	Riduzione dei livelli elevati di trigliceridi quando la risposta alle diete e ad altre misure non farmacologiche da sole si sia dimostrata insufficiente (il trattamento deve essere sempre associato ad adeguato regime dietetico)
Prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto del miocardio	Nei pazienti con pregresso infarto miocardico, in associazione ad altre misure terapeutiche quando appropriate, è indicato per ridurre il rischio di mortalità

TABELLA II.

Nota 13 – Rimborsabilità per dislipidemie familiari comprendenti ipertrigliceridemia.

Dislipidemia	Farmaci prescrivibili a carico del SSN		
	Trattamento I livello	Trattamento II livello	Trattamento III livello
Iperlipidemia familiare combinata	Simvastatina Pravastatina Lovastatina Fluvastatina Atorvastatina	Rosuvastatina PUFA-N3 Ezetimibe + statine	Aggiunta di resine sequestranti i sali biliari
Disbetalipoproteinemia	Simvastatina Pravastatina Lovastatina Fluvastatina Atorvastatina Fibrati	Rosuvastatina Ezetimibe + statine	
Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie	Fibrati PUFA-N3	Fibrati in associazione a PUFA-N3	

debba essere ancora fatto nel migliorare l'aderenza al trattamento dei pazienti con statine e il raggiungimento dei target previsti dalle linee guida internazionali, l'ipertrigliceridemia rimane un fattore di rischio indipendente per patologia cardiovascolare ed è connessa a un rischio aterogenico residuo.

Il REDUCE-IT lascia aperta anche la porta a possibili benefici della terapia con PUFA n-3 indipendenti dalla riduzione dei livelli di trigliceridemia (Aggregazione piastrinica? Infiammazione?) dando terreno fertile su cui costruire studi futuri.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti e di non avere in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Enti Pubblici o Privati, anche se i loro prodotti non sono citati nel testo.

Bibliografia

- Calder PC. *Omega-3: the good oil*. Nutr Bull 2017;42:132-140.
- Poli A, Marangoni F, Visioli F. *Alimentazione e prevenzione cardiovascolare: recenti evidenze [The heart-friendly diet]*. Giornale Italiano di Cardiologia 2015;16:485-92.
- Mozaffarian D, Rimm EB. *Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits*. JAMA 2006;296:1885-99.
- GISSI-Prevenzione Investigators. *Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial*. Lancet 1999;354:447-55.
- 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.
- Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. *Linee guida per una sana alimentazione italiana*. Ministero Politiche Agricole e Forestali 2003, 84 pp.

- Società Italiana di Nutrizione Umana. *LARN. Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana*. Milano: SICS 2014, 656 pp.
- Integratori Italia - AIIPA. *Review scientifica sull'integrazione alimentare: stato dell'arte alla luce delle evidenze scientifiche*. Milano: EDRA 2016;104 pp.
- US Food & Drug Administration. *Approval Package for Application Number 202057Orig1s000 - 2012*.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; ESC Scientific Document Group. *2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias*. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
- Bhatt DL, Steg G, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. *Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia*. N Engl J Med 2019;380:11-22.
- Arca M, Brignoli O, Calandra O, et al. *La natura poligenica della ipertrigliceridemia: implicazioni per la definizione, la diagnosi e il trattamento*. Giornale Italiano dell'Aterosclerosi 2014;4(Suppl 1).
- Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, et al. *Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management*. J Am Coll Cardiol 2018;72:330-43.
- Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. *Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease*. JAMA 2009;302:1993-2000.
- Ridker PM. *Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test?* Clin Chem 2008;54:11-3.
- Burkhart PV, Sabaté E. *Adherence to long term therapies evidence for action*. J Nurs Scholarsh 2003;35:207.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. *Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376162 patients*. Am J Med 2012;125:882-7.
- Parretti D. *Nota sull'appropriatezza prescrittiva degli acidi grassi omega-3 sulla base delle nuove evidenze*. Rivista SIMG 2019;26:25-6.
- www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-13.