

GLI OMEGA-3 IN CARDIOLOGIA: LUCI ED OMBRE

A.P. Maggioni

Centro Studi ANMCO, Firenze.

Prevenzione primaria

Lo studio chiave in ambito di prevenzione primaria è stato pubblicato recentemente sul NEJM ¹ ed è stato condotto ancora una volta in Italia, paese nel quale hanno visto la luce i più rilevanti studi clinici su questa strategia terapeutica, in questo specifico caso da parte di un network di medici di medicina generale. Lo studio Rischio & Prevenzione ¹ ha valutato il potenziale beneficio degli omega-3 in soggetti con fattori di rischio cardiovascolare ma senza eventi ischemici cardiaci pregressi. I pazienti venivano randomizzati a ricevere omega-3 (1 grammo al giorno) o il corrispettivo placebo e venivano seguiti per un prolungato periodo di follow-up (5 anni). Dei 12.513 pazienti inclusi nello studio, l'endpoint primario di mortalità per ogni causa, infarto e ictus non fatali veniva documentato complessivamente nell'11.8% dei pazienti, 11.7% nei soggetti che avevano ricevuto omega-3 versus 11.9% in quelli randomizzati a placebo. La mancanza di un effetto favorevole risultava essere comparabile in tutti i sottogruppi e per gli endpoint secondari previsti dal protocollo. La conclusione dello studio, quindi, è che la somministrazione di 1 grammo al giorno di omega-3 in soggetti ad alto rischio cardiovascolare non modifica l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori. Nell'ambito della prevenzione degli eventi cardiovascolari, la sola indicazione che rimane per gli omega-3 è quella del trattamento della ipertrigliceridemia. Le recenti linee guida europee ² raccomandano di utilizzare gli omega-3 (2-4 grammi al giorno) nei casi di ipertrigliceridemia.

Prevenzione cardiovascolare nei soggetti diabetici

Il profilo di beneficio/rischio degli omega-3 nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 ad alto rischio di eventi cardiovascolari è stato valutato nello stu-

dio ORIGIN³. In questo studio 12.536 pazienti sono stati randomizzati a omega-3 (1 grammo al giorno) contro il corrispondente placebo. L'endpoint primario era la mortalità cardiovascolare.

Nel corso di un follow-up mediano di 6.2 anni, l'incidenza dell'endpoint primario non veniva significativamente modificata nei pazienti randomizzati a ricevere omega-3 rispetto a quelli allocati al placebo (9.1% versus 9.3%). Nessuno degli endpoint secondari veniva significativamente modificato dagli omega-3, e questa evidenza era simile in tutti i sottogruppi pre-specificati di pazienti, tanto da concludere che, sebbene ben tollerati, gli omega-3 non sono in grado di ridurre eventi cardiovascolari in pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare.

Non vi è quindi nessuna evidenza per raccomandare gli omega-3 nella prevenzione di eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici, al di là del trattamento della ipertrigliceridemia. Uno studio di ampia dimensione, ASCEND⁴, è ancora in corso in oltre 15.000 soggetti diabetici senza episodi infartuali pregressi. L'obiettivo sarà quello di definire l'efficacia degli omega-3 nella riduzione di mortalità cardiovascolare, infarto e ictus non fatali. I risultati dello studio saranno presumibilmente disponibili nel 2016 dopo un follow-up medio di oltre 7 anni.

Scompenso cardiaco

L'unico studio di grande dimensione che ha valutato gli effetti degli omega-3 nei soggetti con scompenso cardiaco è stato lo studio GISSI-HF⁵. Lo studio ha incluso 6.975 pazienti sintomatici in classe NYHA II-IV, randomizzati a ricevere un placebo o 1 grammo al giorno di n-3 PUFA in aggiunta alla terapia standard (ACE inibitori/ARB nel 94%, beta-bloccanti nel 65%, e spironolactone nel 39% dei casi). Il periodo di follow-up mediano è stato di 3.9 anni. Il trattamento con omega-3 ha determinato riduzioni significative del rischio relativo di mortalità totale del 9% e dell'endpoint combinato di mortalità totale e ospedalizzazioni per cause cardiovascolari dell'8%.

Sulla base dei risultati di questo studio, le linee guida europee sullo scompenso cardiaco⁶ raccomandano l'utilizzo di omega-3 in aggiunta ai trattamenti raccomandati con un livello di raccomandazione di tipo IIb e con un livello di evidenza B, essendo stato pubblicato solo un trial, il GISSI-HF, a documentarne il profilo di beneficio/rischio.

Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico

Lo studio GISSI-Prevenzione⁷ ha incluso 11.324 pazienti reduci da un recente infarto miocardico (≤ 3 mesi) randomizzati a ricevere un placebo o 1 grammo al giorno di n-3 PUFA. Il trattamento con n-3 PUFA ha determinato una riduzione significativa del 10% del rischio relativo di mortalità totale, infarto e ictus non fatali. La riduzione dell'endpoint combinato era dovuta principalmente a una diminuzione della mortalità cardiovascolare, in particolare della morte improvvisa.

Lo studio OMEGA⁸ ha randomizzato 3.851 pazienti, da 3 a 14 giorni dopo infarto miocardico, a placebo o 1 grammo al giorno di n-3 PUFA. Gli out-

come clinici, a differenza di quanto osservato nel GISSI-Prevenzione, non venivano modificati dal trattamento attivo. Va considerata comunque la limitata dimensione dello studio e la brevità del follow-up (solo 12 mesi).

Un bisogno sicuramente inevaso rimane quello della prevenzione della morte improvvisa nei pazienti con recente infarto miocardico, per la quale nessuno dei trattamenti evidence-based, raccomandati per questa situazione clinica, è risultato capace di determinare un effetto favorevole diretto.

Contesto epidemiologico

Un'analisi sull'incidenza della morte improvvisa compiuta nello studio VALIANT⁹, può aiutare a comprendere le dimensioni del fenomeno.

Dalle figg. 1 e 2 emergono due messaggi fondamentali:

- l'incidenza di morte improvvisa si concentra nei primi mesi dopo un episodio di infarto miocardico. Dopo un anno dall'evento acuto, il fenomeno si presenta ancora ma in misura percentualmente molto limitata.
- L'incidenza di morte improvvisa è fortemente correlata al grado di funzione ventricolare sinistra, quanto più la funzione ventricolare è depressa tanto più frequente è l'incidenza di morte improvvisa.

È possibile stimare quanti pazienti potrebbero andare incontro a questo evento, se trattati con le migliori terapie oggi raccomandate? Facendo riferimento ai dati raccolti recentemente in un campione di Unità Coronariche italiane su più di 6.000 pazienti¹⁰, la tab. I riporta la probabilità di morte improvvisa in questa popolazione e il numero assoluto di pazienti che potrebbero incorrere nell'evento a seconda del livello di frazione di eiezione.

Anche se l'incidenza di morte improvvisa è meno elevata nei pazienti con frazione di eiezione superiore al 40%, in questa categoria di pazienti il numero di soggetti è così grande che, in termini assoluti, la numerosità degli eventi è maggiore che non in quella dei soggetti a più alto rischio con frazione di eiezione depressa.

In altre parole, nello studio italiano citato, il 79% dei soggetti infartuati

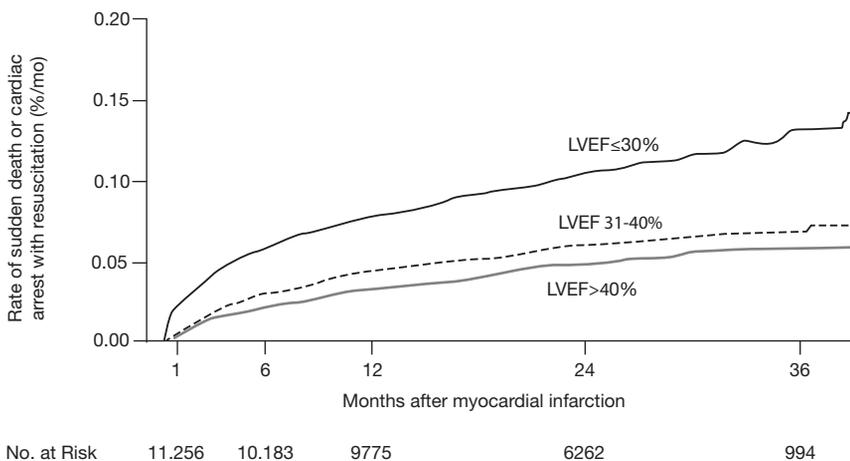


Fig. 1. Incidenza di morte improvvisa o arresto cardiaco rianimato per diversi livelli di frazione di eiezione⁹.

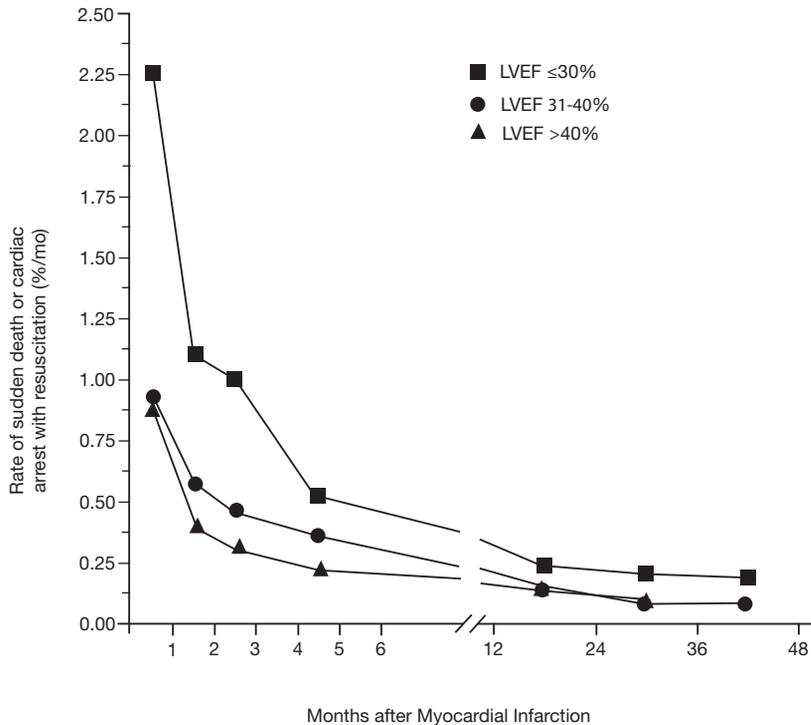


Fig. 2. Incidenza temporale di morte improvvisa o arresto cardiaco rianimato per diversi livelli di frazione di eiezione⁹.

ha oggi una funzione ventricolare conservata. Anche se l'incidenza di morte improvvisa è bassa (2.8%), il numero totale di eventi (n. 134) risulta, in termini assoluti, più grande dei 69 eventi che occorrono nella popolazione ad alto rischio con frazione di eiezione depressa.

I trattamenti oggi raccomandati in prevenzione secondaria non si sono dimostrati capaci di ridurre questo specifico rischio se non indirettamente, riducendo il numero di soggetti con frazione di eiezione depressa. Esistono solo due eccezioni: l'uso degli n-3 PUFA^{7,11} e l'impianto di ICD^{12,13}, la cui raccomandazione è comunque limitata ai soggetti con frazione d'eiezione depressa e non prima di 40 giorni dall'episodio acuto¹⁴.

Evidenza del potenziale beneficio degli n-3 PUFA

Sono disponibili chiare evidenze di un effetto antifibrillatorio in ambito sperimentale^{15,16}. Ampi studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione fra livelli circolanti di n-3 PUFA e incidenza di morte improvvisa¹⁷.

Un solo studio randomizzato, il GISSI Prevenzione, ha testato in un grande numero di pazienti con recente infarto miocardico (entro 3 mesi dall'episodio acuto, con un tempo mediano di entrata nello studio dopo infarto miocardico di 16 giorni) la capacità degli n-3 PUFA di migliorare la loro mortalità/morbilità⁷. Lo studio ha dimostrato una riduzione significativa dell'end-

point primario di mortalità totale, infarto e ictus non fatali. Valutando però le diverse componenti dell'endpoint combinato, emergeva che il trattamento aveva un effetto neutro sugli endpoint non fatali, mentre riduceva significativamente la mortalità totale, cardiovascolare e improvvisa. Gli eventi, occorsi nell'ambito di uno studio in aperto, erano valutati in cieco da un Comitato di validazione degli eventi, centralizzando la documentazione di sostegno. Un'analisi più specifica del database del GISSI-Prevenzione¹¹ è stata poi focalizzata sui tempi nei quali l'effetto favorevole si esplicava¹¹.

La fig. 3 riporta i risultati principali di questa analisi.

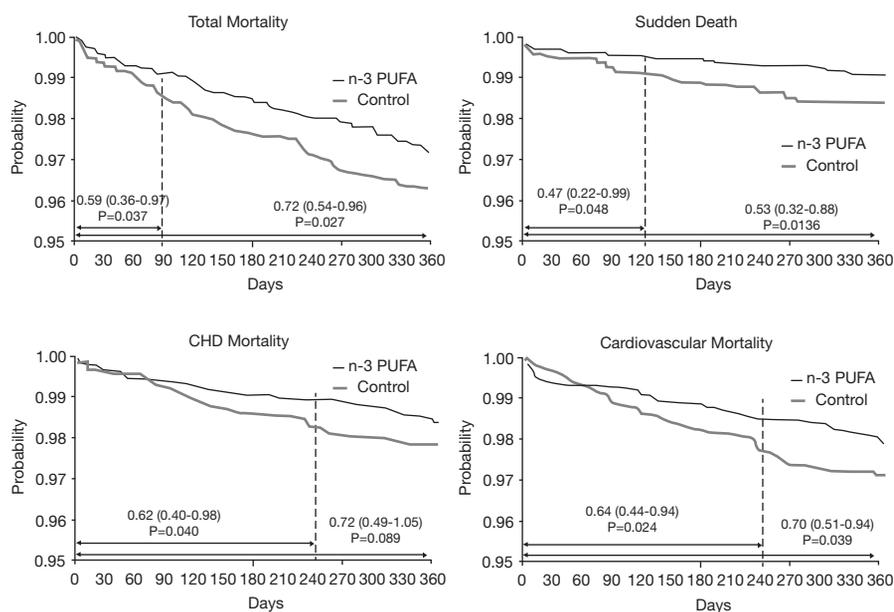


Fig. 3. Incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nel primo anno dopo l'inclusione nello studio GISSI-Prevenzione¹¹.

La tabella II riporta il numero assoluto e relativo di eventi a 6, 9 e 12 mesi dall'inizio del trattamento per gli endpoint mortalità totale, cardiovascolare e improvvisa.

Solo a titolo esemplificativo, prendendo come riferimento la possibile incidenza attuale di eventi "morte improvvisa" in una popolazione italiana come quella rappresentata in tabella I¹⁰, una riduzione a 9 mesi dell'endpoint mortalità improvvisa del 63% (CI 95% 33-80), come evidenziato in tabella II in una popolazione di 6.078 pazienti con infarto miocardico recente, risulterebbe in una riduzione da 203 a 75 eventi "morte improvvisa", NNT 48 (CI 95% 37-90).

Il possibile ruolo, nel contesto delle terapie attuali, degli n-3 PUFA sembra quindi essere confinato ai pazienti con recente infarto miocardico, al fine di prevenire la morte improvvisa.

Un recente lavoro, condotto analizzando dati amministrativi, conferma l'effetto favorevole in termini di riduzione di mortalità degli n-3 PUFA nei pazienti con infarto miocardico recente anche se trattati con statine¹⁸.

Tabella I - Probabilità di morte improvvisa in una popolazione italiana con recente infarto miocardico acuto.

<i>EF</i>	<i>N. of pts (%)</i>	<i>% Incidence of sudden death</i>	<i>Absolute n. of pts with sudden death</i>
<30%	562 (9)	7.5	42
30-40%	745 (12)	3.6	27
>40%	4771 (79)	2.8	134
Totale	6078 (100%)	3.3	203

Tabella II - Eventi cardiovascolari maggiori dopo infarto miocardico acuto¹¹.

	<i>Trattati vs controlli RR (IC 95%) 6 mesi</i>	<i>Trattati vs controlli RR (IC 95%) 9 mesi</i>	<i>Trattati vs controlli RR (IC 95%) 12 mesi</i>
Mortalità totale	102 (1.8%) vs 130 (2.3%) 0.66 (0.45-0.96)	140 (2.5%) vs 180 (3.2%) 0.62 (0.45-0.86)	178 (3.1%) vs 212 (3.8%) 0.72 (0.54-0.96)
Morte cardiovascolare	84 (1.5%) vs 107 (1.9%) 0.66 (0.43-1.01)	110 (1.9%) vs 148 (2.6%) 0.57 (0.39-0.83)	139 (2.5%) vs 166 (2.9%) 0.70 (0.51-0.98)
Morte improvvisa	33 (0.6%) vs 52 (0.9%) 0.43 (0.22-0.86)	45 (0.8%) vs 72 (1.3%) 0.37 (0.20-0.67)	59 (1.0%) vs 78 (1.4%) 0.53 (0.32-0.88)

Nei primi mesi dopo un episodio infartuale acuto, periodo a maggior rischio di morte improvvisa, una strategia terapeutica con n-3 PUFA, che si sia dimostrata efficace, precocemente e per tutti i livelli di FE, dovrebbe essere raccomandata per un periodo limitato di tempo dopo l'episodio acuto infartuale.

Una ragionevole raccomandazione potrebbe essere quella di trattare i pazienti con recente infarto miocardico (entro 3 mesi dall'insorgenza) fino a 9-12 mesi di distanza dall'episodio infartuale acuto.

Conclusioni

Rimangono ad oggi tre indicazioni per l'utilizzo degli omega-3 nella pratica clinica: il trattamento della ipertrigliceridemia, il trattamento dello scompenso cardiaco cronico, la prevenzione della morte improvvisa nei pazienti con recente infarto miocardico.

Queste possono essere considerate le luci, le ombre, invece, avvolgono indicazioni come la prevenzione primaria e secondaria in generale, e nei soggetti diabetici in particolare, al fine di ridurre la comparsa di eventi cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *The Risk and Prevention Study Collaborative Group*: n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med* 2013; 368:1800-8
- 2) *Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of

- the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-701
- 3) The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients With Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:309-18
 - 4) ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00135226> (accessed on December 27th, 2013)
 - 5) *GISSI-HF Investigators*. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1223-30
 - 6) *McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al*. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847
 - 7) *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; 354:447-55
 - 8) *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
 - 9) *Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al*. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352:2581-8
 - 10) *Casella G, Di Pasquale G, Oltrona Visconti L, et al*. Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of ANTithrombotic Agents: the MANTRA registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2:27-34
 - 11) *Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al*. 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; 105:1897-1903
 - 12) *Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al*. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40
 - 13) *Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al*. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37
 - 14) *Steg PG, James SK, Atar D, et al*. 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. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619
 - 15) *Kang JX, Leaf A*. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation* 1996; 94:1774-80
 - 16) *Billman GE, Kang JX, Leaf A*. Prevention of ischemia-induced ventricular arrhythmias by dietary pure n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99:2452-57
 - 17) *Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al*. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346:1113-8
 - 18) *Macchia A, Romero M, D'Ettorre A, Tognoni G, Mariani J*. Exploratory analysis on the use of statins with or without n-3 PUFA and major events in patients discharged for acute myocardial infarction: an observational retrospective study. *PLoS One* 2013; 8:e62772