

RIAT: portare alla luce i risultati sommersi degli RCT

1

L'iniziativa RIAT ha lo scopo di rianalizzare in modo indipendente i dati degli RCT per correggere i risultati fuorvianti che conducono a false conclusioni su efficacia e sicurezza degli interventi medici.

**Paroxetina:
adolescenti
depressi**

Efficace e ben
tollerato

**PRGF vs. Acido ialuronico:
osteoartrite
del ginocchio**

Migliora i sintomi
con profilo di sicurezza
sovrapponibile

**Evolocumab:
prevenzione
secondaria**

Riduce il rischio
di eventi
cardiovascolari

Clicca sugli iceberg RIAT per leggere i risultati della rianalisi dei singoli RCT

N.1

RIAT

N.2

RIAT

N.3

RIAT

2

Editoriale

I concetti di farmacocinetica possono sembrare astrusi; ma che T_{max} e $T_{1/2}$ ci piacciono o meno, essi influenzano la nostra pratica clinica quotidiana.

Il primo parametro, che indica il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione nel sangue, ci dice l'inizio dell'effetto del farmaco. Dal secondo parametro dipendono le concentrazioni terapeutiche, che solitamente si raggiungono moltiplicando il $T_{1/2}$ per 3-4. Uno degli ultimi bollettini di Therapeutics Initiative ci ricorda i principi della farmacocinetica illustrandoli attraverso 4 brevi casi. Si tratta di conoscenze di base talvolta dimenticate, che possono aiutarci a prescrivere in modo efficiente ed evitare problemi comuni. Buona lettura!

Simple clinical pharmacology can improve prescribing



In breve

Quanto sono efficaci i trattamenti oncologici?

Un ampio studio pubblicato nel 2022 illustra i miglioramenti dei trattamenti antitumorali negli ultimi 50 anni. Miglioramenti che ci sono, ma meno impressionanti di quello che comunemente si crede.

N.4



Approfondimento sui biosimilari

Un'importante opportunità per promuovere la sostenibilità del SSN fornendo la stessa garanzia di qualità e sicurezza del farmaco di riferimento.

bitn

Bollettino de información farmacológica de Navarra



N.5

N.6 Il caso clinico di **farmaco logico!**

Vai agli articoli originali cliccando sui contenuti o scansando i codici QR con il tuo smartphone

RIAT studio 329 - Paroxetina

Il primo RIAT mai effettuato riguarda un noto e controverso studio randomizzato e controllato che ha confrontato l'efficacia di imipramina, paroxetina e placebo in adolescenti con diagnosi di depressione.

Si tratta di uno studio in cui è difficile separare il contributo apportato alla scienza clinica, dal contributo alla storia della psicofarmacologia e della medicina.

La rianalisi dello studio 329 è il risultato di uno sforzo decennale da parte dei ricercatori per scoprire la verità.

Utilizzando gli stessi dati dello studio originale, ottenuti attraverso un lungo ed arduo processo, la rianalisi confuta i risultati del studio 329 originale, arrivando alla conclusione opposta: "né la paroxetina né l'imipramina ad alte dosi si dimostrano efficaci per la depressione maggiore negli adolescenti, mentre si verifica un aumento dei danni con entrambi i farmaci".

Questo articolo è tratto dal sito <https://study329.org/>, costruito per informare ed educare basandosi sui fatti ed ispirarti a chiedere medicine migliori: per te stesso, per la tua famiglia, per tutti.

Quello che è successo?

All'inizio degli anni 2000, sulla base dello Studio 329, la GlaxoSmithKline (GSK) ha commercializzato il Paxil (paroxetina) come sicuro ed efficace per bambini e adolescenti quando i dirigenti dell'azienda erano consapevoli che una serie di studi (tutti non pubblicati, tranne lo studio 329) avevano dimostrato che il farmaco non era migliore del placebo ed era causa di disturbi del pensiero e di comportamenti suicidari in alcuni giovani.

Lo studio 329 è uno studio randomizzato e controllato progettato dalla GSK per valutare l'efficacia e la sicurezza della paroxetina e dell'imipramina nel trattamento della depressione maggiore adolescenziale, pubblicato nel luglio 2001 sulla rivista con il più alto impact factor nel settore, il Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (JAACAP).

Dopo la pubblicazione dei risultati dello studio 329, il Paxil divenne il farmaco più venduto della GSK, l'antidepressivo n° 1 negli Stati Uniti, con vendite per 340 milioni di \$ alla fine del 2001. Era uno dei numerosi farmaci della classe degli SSRI e le prescrizioni di questi farmaci per bambini e adolescenti hanno continuato ad aumentare nel corso del decennio.

L'articolo, teoricamente scritto dal Dr. Martin Keller, in realtà con l'aiuto della scrittrice fantasma Sally Laden, concludeva che "la paroxetina è generalmente ben tollerata ed efficace per la depressione maggiore negli adolescenti".

Ma le conclusioni dello studio 329 non erano compatibili con i dati. Nel 2004 il procuratore generale di New York Elliot Spitzer ha intentato un'azione legale per frode nei confronti dei consumatori contro GSK per discrepanze tra le loro dichiarazioni di marketing e i dati. Questa causa si è conclusa lo stesso anno con una multa di 2,5 milioni \$ per l'azienda. I termini dell'accordo includevano l'obbligo per GSK di pubblicare i risultati degli studi sulla paroxetina sul sito web aziendale, compresi quelli dello studio 329. L'accesso ai dati era tuttavia difficile a causa delle diverse interpretazioni di ciò che dovrebbe essere incluso nei "dati" e di ciò che costituiva "accesso."

Nel 2012 il Dipartimento di Giustizia degli Stati Uniti ha intentato un'azione contro GSK presso la Corte distrettuale degli Stati Uniti per ottenere un risarcimento ai sensi del False Claims Act e per aver causato la presentazione di richieste false o fraudolente all'assistenza sanitaria federale (programmi Medicare e Medicaid). Nel novembre 2012 la società si è dichiarata colpevole e ha accettato di pagare 3 miliardi \$, la multa più grande nella storia dell'azienda. Nel 2013, l'anno successivo all'accordo, il numero di prescrizioni di paroxetina negli Stati Uniti è aumentato del 3%, come a voler significare che gli accordi raggiunti in tribunale e i risarcimenti rappresentassero solo un costo di marketing.

A partire dalla sua pubblicazione nel 2001, un certo numero di giornalisti e ricercatori hanno



notato le anomalie nella classificazione e interpretazione dei dati dello Studio 329 e hanno sollevato preoccupazioni con gli autori, le loro istituzioni e il JAACAP. Nonostante ciò, lo studio 329 ha continuato a essere presentato come uno studio "pietra miliare" che dimostrava l'efficacia e la sicurezza del farmaco.

Nella rianalisi dello studio 329, gli autori presentano una versione significativamente diversa dall'articolo originale di Keller, che solleva molte domande sulla sicurezza dei farmaci, sui limiti degli studi randomizzati e controllati, sulla necessità di accedere ai dati a livello di singolo paziente e sulla questione di come ridurre i danni derivanti da informazioni fuorvianti.

La rianalisi dello studio 329 si basa sulla valutazione di tutti i dati originali, ottenuti dopo lunghe ed ardue trattative. L'accesso ai dati avveniva attraverso un portale remoto in cui erano state caricate le copie scansionate dei dati dei pazienti, che i ricercatori non potevano stampare o scaricare. Le informazioni non erano organizzate in modo tale da poter vedere chiaramente come erano state raggiunte le conclusioni originali e non erano stati oscurati solo gli identificatori personali.

Tuttavia, i ricercatori sono stati in grado di determinare da un esame dettagliato di 77.000 pagine di cartelle cliniche che i tentativi di suicidio erano significativamente più alti di quanto riportato dallo studio originale. Una delle modalità con cui era stata 'mascherata' la maggiore incidenza di ideazione suicidaria tra i pz che assumevano paroxetina, era stata quella di rubricarla come 'labilità emotiva'. Oltre a questo, nel gruppo trattato con Paxil erano presenti molti altri eventi avversi gravi non segnalati. I ricercatori hanno inoltre dimostrato che il farmaco non era più efficace del placebo nell'alleviare la depressione nei giovani.

Il RIAT dello studio 329 afferma che la paroxetina (nota come Paxil in Nord America, Seroxat nel Regno Unito e Aropax in Australia e Nuova Zelanda, Sereupin in Italia) è inefficace negli adolescenti e causa disturbi del pensiero e altri gravi effetti avversi, compreso il comportamento suicidario in un numero significativo di giovani.

RIAT Medicina Rigenerativa - studio PRGF

All'inizio del 2019 gli autori di questo RIAT, stipendiati dal sistema sanitario pubblico spagnolo, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'impiego di infiltrazioni di plasma ricco di piastrine ed analoghi nella traumatologia.

Dal risultato della loro revisione, spiccava uno studio che ha avuto un profondo impatto nell'introdurre nella pratica clinica il PRGF e prodotti simili (PRP e PRF), nel farne approvare l'uso da parte delle agenzie nazionali, ed è stato altamente citato in letteratura.

In contrasto quanto pubblicato nell'articolo originale, questa rianalisi mostra come il PRGF non offre nessun beneficio clinicamente o statisticamente significativo rispetto all'acido ialuronico e incrementa gli effetti collaterali.

Tra le tecniche più in uso della cosiddetta "medicina rigenerativa" ci sono quelle che utilizzano infiltrazioni di PRP, PRGF e PRF.

Il PRGF (Plasma Rich in Growth Factor) è plasma arricchito di proteine e fattori di crescita circolanti. Deriva dal sangue prelevato con anticoagulante (sodio citrato) e centrifugato. Recuperando il PRGF dal fondo della provetta viene aggiunto cloruro di calcio per promuovere la coagulazione ed ottenere PRGF.

Altri prodotti simili sono il PRF (Platelet Rich Fibrin) Dal sangue prelevato senza anticoagulante, più semplice da produrre.

E il PRP (Platelet Rich Plasma) un gel ad alta concentrazione di piastrine autologhe sospeso in una piccola quantità di plasma che deriva dalla centrifugazione del sangue del paziente. (1)

Sono pochi gli studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del PRGF nell'artrosi, tra questi un lavoro del 2012 che confrontava PRGF verso Acido ialuronico per il trattamento di adulti sintomatici per osteoartrite del ginocchio.

Lo studio del 2012 (3), randomizzato e in doppio cieco, pubblicato sulla rivista *Arthroscopy: the journal of arthroscopic and related surgery* che sosteneva la superiorità del PRGF nei confronti dell'acido ialuronico nell'alleviare i sintomi dell'osteoartrosi lieve-moderata, ha avuto un profondo impatto nell'introdurre nella pratica clinica il PRGF e prodotti simili (PRP e PRF), nel farne approvare l'uso da parte delle agenzie nazionali, ed è stato altamente citato in letteratura.

La reanalisi (4) è stata effettuata utilizzando due studi non pubblicati (il protocollo di studio originale e il report finale). Al contrario di quanto riportato nello studio pubblicato, la reanalisi non ha dimostrato benefici clinicamente o statisticamente rilevanti.

Com'è possibile?

Nello studio originale pubblicato nel 2012 (3) l'esito primario predefinito nel protocollo di studio è il: miglioramento clinico significativo nella sottoscala del dolore Western Ontario & McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).

Miglioramento clinico significativo" è definito come una diminuzione minima del 40% nella sottoscala WOMAC del dolore rispetto alla stima basale

(si tratta di un valore simile a quello corrispondente a un miglioramento del dolore del 40%)

Nella pubblicazione originale (3) gli autori non effettuano però un'analisi su una diminuzione del 40% nella sottoscala WOMAC del dolore ma su una diminuzione del 50% nella sottoscala WOMAC del dolore. La reanalisi (4) mostra nei dettagli come una deviazione inappropriata dal protocollo di ricerca può influenzare drammaticamente il risultato finale.

Infatti leggendo le conclusioni del lavoro originale: "PRGF showed superior short-term results when compared with HA in a randomized controlled trial, with a comparable safety profile, in alleviating symptoms of mild to moderate OA of the knee." Le conclusioni del RIAT (4) sono: "This reanalysis of Study PRGF found no clinically or statistically significant benefit from PRGF compared to hyaluronic acid."

Inoltre, nello studio originale, non sono pubblicati i risultati di diversi esiti secondari pre-pianificati [diminuzione del dolore >40% sulla scala analogica visiva (VAS) e sulle scale Lequesne,



livello di mobilità articolare], che in tutti i casi non mostrano i vantaggi del farmaco. Riguardo gli effetti collaterali, infine, la pubblicazione afferma che 'tutti gli eventi avversi sono scomparsi in 48 ore ma lo studio RIAT evidenzia come ci siano almeno due pazienti nel braccio ialuronico e cinque pazienti nel braccio PRGF con eventi avversi persistenti. Per concludere gli autori della pubblicazione originale non riportano conflitti di interesse nella paternità e nella pubblicazione di questo articolo. Tuttavia uno degli autori è il direttore scientifico del BTI Biotechnology Institute, produttore del PRGF-Endoret®, e gli altri sono dipendenti della società.

Bibliografia

1. Giannini S. et al. "Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols" *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2015; 19: 927-930
<https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/927-930.pdf>
2. Saiz LC. "Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings." *BMJ* 2013;346:f2865
<https://www.bmj.com/content/346/bmj.f2865/rr-11>
3. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A, Albillos J, Gárate R, Aguirre JJ, Padilla S, Orive G, Anitua E. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2012 Aug;28(8):1070-8.
<https://www.chicagostemcells.com/pdf/prp-knee-osteoarthritis.pdf>
4. Saiz, L.C., Erviti, J., Leache, L. et al. Restoring Study PRGF: a randomized clinical trial on plasma rich in growth factors for knee osteoarthritis. *Trials* 24, 37 (2023). <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-07049-3>

RIAT nuovi ipolipemizzanti – Evolocumab

Evolocumab è un anticorpo monoclonale appartenente a una nuova classe di farmaci ipolipemizzanti, autorizzato per il trattamento dei pazienti che non riescono a raggiungere livelli ottimali di colesterolo con le statine. Nella rianalisi dello studio Fourier vengono mostrate importanti discrepanze nelle cause di morte tra i dati riportati nel rapporto finale dello studio clinico che viene presentato alle autorità sanitarie per l'approvazione del farmaco e quelli pubblicati sul New England Journal of Medicine nel 2017. In attesa di un ripristino completo dei dati dello studio FOURIER, i medici dovrebbero essere scettici sulla prescrizione di evolocumab a pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata.

Lo studio FOURIER (1), progettato per supportare il farmaco nella riduzione del rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, ha valutato l'impatto di evolocumab rispetto al placebo sugli esiti cardiovascolari in 27.564 pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica clinicamente evidente e LDL-C > 70 mg/dL in terapia con statine.

I ricercatori autori della rianalisi (2-3), dopo una revisione dettagliata dei dati sulla mortalità nel CSR (un documento di 25.000 pagine) e la successiva riassegnazione delle cause di morte, hanno scoperto che la mortalità per infarto del miocardio era numericamente più alta nel gruppo trattato con evolocumab (36 decessi) rispetto al gruppo trattato con placebo (27 morti), contrariamente a quanto riportato nel NEJM, 25 morti con evolocumab contro 30 morti con placebo. Hanno anche scoperto che la mortalità per insufficienza cardiaca era numericamente più alta nel gruppo evolocumab (31 decessi) rispetto al gruppo placebo (16 decessi), un risultato precedentemente sconosciuto. La rianalisi dei dati rivela che 360 delle 870 (41,4%) cause di morte registrate durante la durata del processo sono state erroneamente assegnate secondo le informazioni contenute nel CSR. In attesa di un ripristino completo dei dati dello studio FOURIER, i medici dovrebbero essere scettici sulla prescrizione di evolocumab a pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata. La risposta degli autori dello studio non si è fatta attendere. Dal loro punto di vista il RIAT è mal disegnato e mal effettuato e costituisce un grave disservizio per la letteratura medica, gli operatori sanitari cardiovascolari e i pazienti (4).

Eppure, senza voler privare i pazienti dell'accesso a nuovi farmaci e guardando lo studio originale nella pubblicazione sul NEJM, un dato che salta all'occhio dalla tabella 2 di pagina 6 è la morte per tutte le cause che riguarda il 3,2% (444/13,784) nel gruppo evolocumab e il 3,1% (426/13,780) nel gruppo placebo. Che senso ha abbattere il colesterolo, al costo di vari effetti collaterali e con una spesa maggiore per il SSN se la mortalità non cambia?

Bibliografia

1. Sabatine MS et al. "Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease" *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722.
<https://r.jordan.im/download/cholesterol/sabatine2017.pdf>
2. Newsletter International Society of Drug Bulletins Vol. 36 - Number 1 - April 2023, pagina 6. <https://www.isdbweb.org/publication/newsletter/isdb-newsletter-april-2023>
3. Erviti J, Wright J, Bassett K, et al "Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data" *BMJ Open* 2022;12:e060172. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060172
<https://bmjopen.bmj.com/content/12/12/e060172>
4. Sabatine MS et al. Letter to the Editor RE: "Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data". *BMJ Open*. 2022;12:3060172.
<https://bmjopen.bmj.com/content/12/12/e060172.responses#letter-to-the-editor-re-restoring-mortality-data-in-the-fourier-cardiovascular-outcomes-trial-of-evolocumab-in-patients-with-cardiovascular-disease-a-reanalysis-based-on-regulatory-data-bmj-open-2022123060172>





Quanto sono efficaci i trattamenti oncologici?

In questi ultimi anni la maggior parte degli studi, per valutare l'efficacia dei trattamenti anti-tumorali, utilizza come esito la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS - Progression-free Survival), un esito surrogato della sopravvivenza globale (OS - Overall Survival) che rimane il parametro più importante per valutare l'efficacia di un nuovo trattamento antitumorale.

Si tratta di una questione apparentemente tecnica, fonte di accesi dibattiti ma di grande rilievo pratico. Alcuni ricercatori sostengono che la PFS sia esito più imparziale rispetto alla OS per misurare l'efficacia, sebbene altri evidenziano i limiti di questo approccio. Tra le ragioni dei ricercatori nell'utilizzare la PFS c'è quello di ottenere prima le risposte al quesito posto dallo studio clinico. In effetti, l'evento progressione di malattia avviene normalmente molto prima dell'evento morte, con cui si valuta invece la sopravvivenza globale. Questa scorciatoia sarebbe giustificata solo nel caso vi fosse una buona correlazione fra PFS e OS che però è piuttosto modesta.

Un ampio studio pubblicato nel 2022 (1) illustra i miglioramenti fatti dall'oncologia negli ultimi 50 anni. Miglioramenti che ci sono, ma meno impressionanti di quello che comunemente si crede.

Innanzitutto, questo studio conferma che la correlazione tra l'esito OS e PFS è modesta ($r = 0,60$ IC 95%: 0,56-0,64) e che, nel corso del tempo, i nuovi trattamenti hanno prolungato la PFS mentre la OS è rimasta costante.

Inoltre, mostra che sono pochi - uno su cinque - gli studi in cui il miglioramento della OS raggiunge una soglia che può essere definita " clinicamente significativa " (mentre uno studio su due soddisfa una soglia clinicamente significativa per il miglioramento della PFS). Selezionando in modo casuale 300 studi sul totale del 2109 studi presi in considerazione dall'articolo, la sopravvivenza libera da progressione è migliorata in media di 1,6 mesi (IC: 1.1-2.2 mesi) e la sopravvivenza globale è migliorata in media di 1,4 mesi (IC: 0.9- 2.0 mesi).

Il quadro che emerge è che negli ultimi 50 anni di ricerca oncologica sono stati compiuti continui progressi, ma che sono pochi i risultati che raggiungono soglie clinicamente significative per il miglioramento della OS.

Non si tratta di togliere speranza ai pazienti, o di ridurre l'accesso ai pazienti a farmaci innovativi, ma di prendere atto che in un'epoca di risorse limitate rispetto al costo dei nuovi farmaci, i requisiti necessari ad un farmaco per l'immissione in commercio devono essere basati su criteri più rigorosi di quelli attuali, a cominciare dall'utilizzare la OS come esito dell'efficacia di un trattamento oncologico.

La Redazione di Farmaco-logico!

Bibliografia

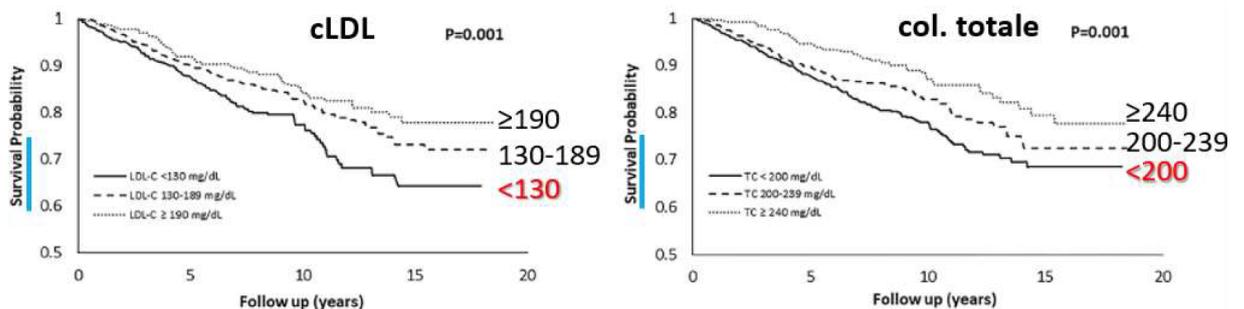
1. Austin J. Parish et al. "2,109 randomized oncology trials map continuous, meager improvements in progression-free and overall survival over 50 years". *Journal of Clinical Epidemiology*, 2022
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.06.013>

La campagna mondiale per la riduzione della colesterolemia: uno dei più grandi scandali della medicina moderna



Le ultime Linee Guida (LG) europee per la prevenzione cardiovascolare (CV) accentuano la tendenza a proporre target sempre più estremi.[1] Nelle persone senza malattie CV accertate, le raccomandazioni suggeriscono, indipendentemente dal rischio, di mantenere il colesterolo -LDL (cLDL) a <100 mg/dl, portandolo a <70 se a rischio alto e a <55 mg/dl se a rischio molto alto, o di attuare la riduzione del 50% del valore di partenza se già basso, nell'ottica the lower the better. È inoltre scomparsa l'accettazione di cLDL <116 mg/dl per chi fosse a basso rischio, che ancora era presente nelle LG Europee 2019 per la gestione delle dislipidemie.[2]. Ciò testimonia la completa dissociazione tra le raccomandazioni delle associazioni professionali (recepte acriticamente da tanti medici) e le prove scientifiche disponibili, nonché la totale perdita di credibilità delle suddette associazioni agli occhi di chi ancora si curasse di quanto emerge dalle prove (o da quanto suggerisce il buon senso).

In verità, la dissociazione riguarda anche l'incidenza di "eventi CV", in parte reali, in parte frutto di artefatti,[3] rispetto all'esito che privilegierebbe la maggior parte delle persone, se correttamente informata: ridurre la mortalità complessiva/vivere più a lungo (senza disabilità). La recente pubblicazione su una coorte prospettica di veterani USA di ~60 anni in partenza,[4] seguiti per ~9 anni, con cLDL medio 149 mg/dl, 52% dislipidemici in base a criteri del National Cholesterol Education Program-ATP III, 23% con cardiopatia coronarica, 21% diabetici di tipo 2, 40% obesi, 60% ipertesi, dunque a rischio alto/molto alto in base alle LG europee, ha mostrato i risultati mostrati nelle figure che seguono in termini di mortalità totale. Gli autori parlano



di "paradosso", ma in realtà i risultati sono del tutto coerenti con altri 13 studi che correlano la colesterolemia alla mortalità totale (e non solo), citati nella discussione,[4] che riscontrano un'associazione nulla o più spesso inversa: cioè, muore meno il terzile con cLDL più alto. Ciò è quanto documentato anche da Ravnskov in una celebre revisione sistematica di 19 studi di coorte su soggetti ≥60 anni.[5]

È ancora più recente la pubblicazione combinata dei dati individuali armonizzati da 112 studi di coorte in 34 paesi.[6] Questa enorme ricerca ha esaminato l'associazione, stratificata per età e sesso, tra malattia CV incidente e mortalità totale, con i cinque fattori di rischio C

- Indice di massa corporea (BMI)
- Pressione arteriosa sistolica (PAS)
- Colesterolo non-HDL (cioè cLDL + 1/5 di trigliceridi: in pratica da +20 a +30 mg/dL rispetto al valore di cLDL)
- Fumo di tabacco corrente
- Diabete.

La ricerca, sponsorizzata dal Governo tedesco, ha riguardato oltre 1,5 milioni di partecipanti, di età media 54 anni, con follow-up medio di 7,3 anni (max 47) per malattia CV incidente e 8,7 anni (max 47) per mortalità totale. Ai 5 fattori succitati è risultato attribuibile ~55% dei casi di malattia CV e poco più del 20% della mortalità totale. Con sorpresa di chi si ostina a non prendere atto dei risultati ultradecennali di moltissime indagini epidemiologiche, i risultati principali sono sintetizzati nella diapositiva qui riprodotta.

Il **nadir di mortalità totale** per BMI (poco sopra a 25) e per PAS (~120 mm Hg) è circa quanto ci aspetteremmo. Per il **colesterolo non-HDL** è invece **≥175 mg/dL**. Per stimare il cLDL dovremmo sottrarre 1/5 dei trigliceridi (cioè al max 30 mg/dl) Ne consegue che **il nadir della mortalità per tutte le cause del cLDL** nei 34 paesi considerati è **almeno 145 mg/dL**

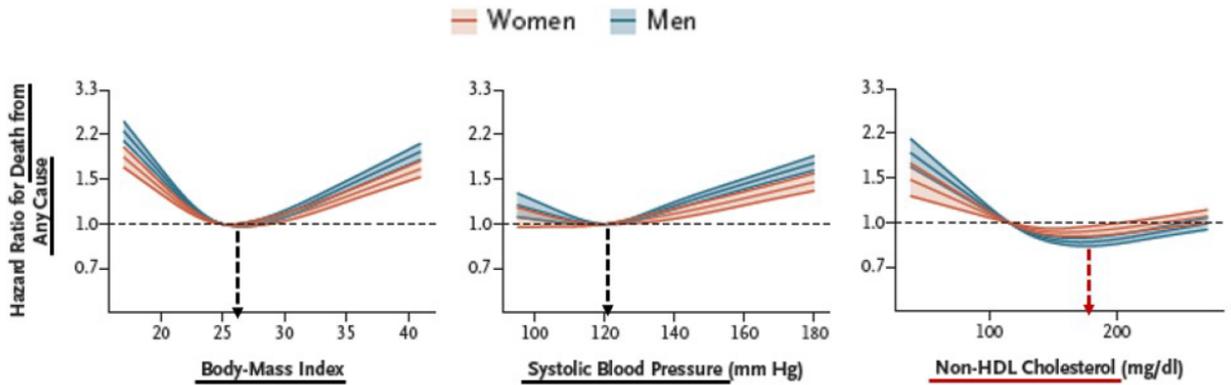


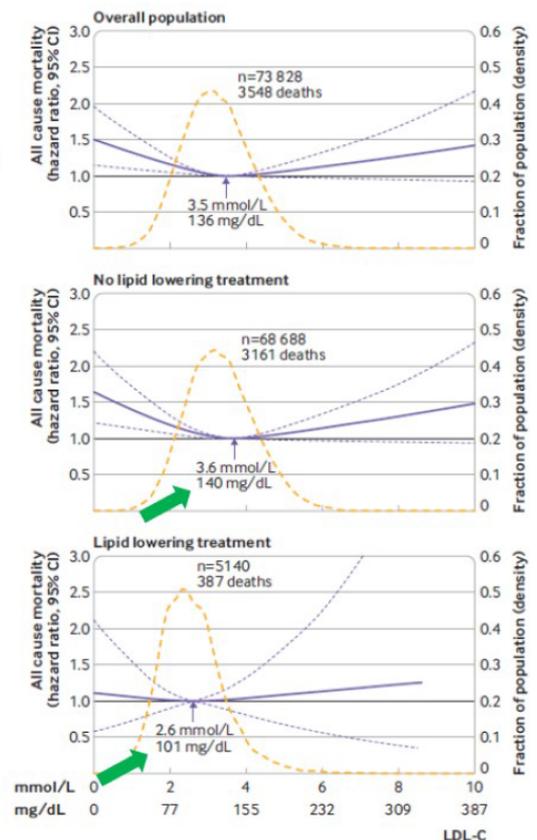
Figure 1. Associations of Continuous Risk Factors with Cardiovascular Disease and Death from Any Cause.
 Shown are the results of a global 1-year landmark analysis that allowed for nonlinear effects. Participants with cardiovascular disease at baseline were excluded. Age was used as the time scale. All five risk factors, together with the use of antihypertensive medications, were included as covariates in the models. The widths of the 95% confidence intervals (shaded areas) have not been adjusted for multiplicity and should not be used in place of hypothesis testing. To convert the values for non-high-density lipoprotein (HDL) cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.

Per chi segue la letteratura scientifica, ciò non sorprende. Infatti, la grande coorte nazionale contemporanea danese mostra (vedi diapositiva qui sotto) che il nadir della mortalità totale dai 20 ai 100 anni è intorno agli stessi valori di cLDL (140 mg/dl), e il nadir della mortalità di chi assume farmaci ipolipemizzanti, verosimilmente a seguito di eventi CV, è ~100 mg/dl, ben lontano dai valori <55 raccomandati dalle Società di Cardiologia![7]

Nadir mortalità: x non trattati con ipolipemizzanti: **cLDL 140 mg/dl**

Cite this as: [BMJ 2020;371:m4266](#)
 Association between low density lipoprotein and all cause and cause specific mortality in Denmark: prospective cohort study
 Camilla Ditlev Lindhardt Johannesen, 1,2,3,4 Anne Langsted, 1,2,3,4
 Martin Badtke Mortensen, 1,2,3,4,5 Børge Grønne Nordestgaard 1,2,3,4
 Coorte rappresentativa popolazione Danese 20-100 aa, follow-up 9,9 aa

Nadir mortalità: x trattati con ipolipemizzanti: **cLDL 101 mg/dl**



È vero che valori bassi di cLDL si associano a un moderato minor rischio di infarto miocardico, ma è solo l'infarto cardiaco a beneficiare di un cLDL basso (e neanche troppo ...), mentre la mortalità totale va in tutt'altra direzione, e quella da malattie infettive risente ancor più dell'effetto protettivo di un cLDL elevato: il nadir della mortalità da malattie infettive in Danimarca è ~160 mg/dl di

cLDL.[8] Allo stato delle conoscenze l'accanimento indotto in tanti medici da una propaganda spinta da interessi commerciali (che hanno ampiamente catturato i regolatori) non giova alla longevità degli assistiti.

Purtroppo i media, disinformati dalle associazioni professionali, spesso gravate anch'esse da pesanti Cdl, promuovono la diseducazione in tema di colesterolo. Ad esempio, il Corriere della Sera di pochi giorni fa veicolava l'opuscolo "Colesterolo. Tutto quello che bisogna sapere" (n.d.r. "e nulla di quanto conviene non far sapere..."), realizzato in collaborazione con il Presidente della Società Italiana di Cardiologia, Prof. Perrone Filardi. In totale disprezzo dell'insieme delle prove disponibili, l'opuscolo recita infatti: "il cLDL a 115 mg/dl... in un 70enne deve mettere in allarme... Più la persona è a rischio, più il target da raggiungere è basso". E ancora: "È vero che più basso è il colesterolo Ldl, meglio è? Diversi studi sembrano suggerire che... il colesterolo LDL sembra quasi non sia mai abbastanza basso: più scende, più cala la probabilità di malattie CV [n.d.r.: ma più aumenta quella di morire...!]. ... anche le linee guida sulle dislipidemie dell'European Society of Cardiology ed European Atherosclerosis Society sottolineano la necessità di ridurre il più possibile il cLDL per diminuire il pericolo di eventi CV: non c'è un limite inferiore oltre cui non scendere e una riduzione forte delle LDL diminuisce moltissimo la probabilità di guai connessi all'eccesso di grassi nel sangue. Così oggi non si sospendono o si riducono necessariamente le terapie neanche se il cLDL è sceso a 50 o 40; in chi è ad alto rischio l'obiettivo è arrivare al proprio valore soglia ideale e come minimo a una riduzione relativa del 50% rispetto al livello iniziale." Per finire con la sfrontata promozione di farmaci: "A chi possono essere dati gli inibitori di PCSK9? L'aggiunta ai trattamenti ipocolesterolemizzanti convenzionali di un anticorpo anti-PCSK9 permette di ridurre fino al 60-70% in più la colesterolemia rispetto a statine ed ezetimibe[9], consentendo di raggiungere gli obiettivi terapeutici per il cLDL in una larga percentuale di pazienti a diverso grado di rischio CV, soprattutto in chi ha già avuto un evento CV acuto. In questi casi il cLDL non dovrebbe superare i 55 mg/dl, ma secondo alcune stime il 50% di questi soggetti non raggiunge il target di cLDL, con tendenza a peggiorare man mano che ci si allontana dall'evento acuto. Gli inibitori di PCSK9, somministrati per iniezione sottocute ogni 2-4 settimane... Non provocano effetti collaterali di rilievo a medio termine* e possono essere associati alle altre terapie per ridurre il colesterolo."

* n.d.r.: salvo un aumento di mortalità totale del 4% con Evolocumab (+18 morti, non statisticamente significativo)[10] e di mortalità CV.[11,12]

Incidentalmente, l'opuscolo diffuso dal Corriere della Sera non fa cenno ai costi per il SSN per anno di terapia (quelli al pubblico sono molto più alti), che con i farmaci citati sono:

- statine: meno/molto meno, di € 100
- ezetimibe (se generico): € 137
- evolocumab (inibitore PCSK9): € 5.100
- alirocumab (inibitore PCSK9): € 4.700
- acido bempedoico: € 949 (anch'esso ha aumentato la mortalità totale)[13,14]
- inclisiran: € 5.096

In conclusione, lo slogan the lower the better vale di certo per gli interessi dei produttori di ipolipemizzanti, di diagnostica strumentale specifica, di vari dispositivi medicali e per gli specialisti delle discipline implicate. Per gli altri, allo stato delle conoscenze potrebbe valere di più lo slogan the lower the bitter.

Per finire, penso che si potrebbe inviare questo articolo al Corriere della Sera, invitando ad aprire un dibattito pubblico sul tema.

Alberto Donzelli

Bibliografia

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-37
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88
3. Donzelli A, Giudicatti G, Duca P. Nuove linee guida europee sulla gestione delle dislipidemie: aggressività non giustificata dalle prove esistenti. *E&P* 2020, 44 (4) luglio-agosto, 308-12
4. Vainshelboim B, Myers J. Dyslipidemia paradox: Analysis from the veterans exercise testing study. *PLoS ONE* 18(7):e0287923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287923>
5. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6(6):e010401
6. The Global Cardiovascular Risk Consortium. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med* 2023 Aug 26. DOI: 10.1056/NEJMoa2206916
7. Johannesen CDL, Langsted A, Mortensen MB, Nordestgaard BG. Association between low density lipoprotein and all cause and cause specific mortality in Denmark: prospective cohort study. *BMJ* 2020;371:m4266. doi: 10.1136/bmj.m4266. Erratum in: *BMJ* 2021 Feb 12;372:n422
8. Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A et al. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. *Eur Heart J* 2018;39:1181-90 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx665>
9. Donzelli A, Battaglia A. The efficacy of ezetimibe does not seem a credible real effect. *Int J Cardiol* 2016;222:795-6
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22
11. van Bruggen FH, Lujendijk HJ. Evolocumab's long-term mortality risk unclear due to shortened follow-up of FOURIER. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022;22:5-8
12. Erviti J, Wright J, Bassett K et al. Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data. *BMJ Open* 2022;12:e060172
13. Bays HE, Banach M, Catapano AL et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol* 2020;14:649-59
14. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-64

Fonte: "L'Ordonnance de BIP Occitanie" Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie. BIP Occitanie 2023 - n°2: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bip_occitanie_no2_2023.pdf

Il signor L., di 68 anni, viene in ambulatorio per palpitazioni che persistono per 5 giorni. Una settimana fa gli è stata prescritta levofloxacina per una polmonite acquisita in comunità. Il signor L. viene seguito anche per una sindrome depressiva da 4 mesi trattato a livello farmacologico con citalopram. Attualmente è in trattamento con: levofloxacina 500 mg due volte al giorno, oxazepam 10 mg la sera, escitalopram 20 mg al giorno.

Qual è la tua ipotesi diagnostica? Che cosa fai? Giustifica. Dopo aver elaborato la tua ipotesi, puoi consultare la risposta sotto.

Levofloxacina ed escitalopram sono in questo caso fortemente sospetti di essere la causa delle palpitazioni. In questo caso esiste un rischio elevato di allungamento dell'intervallo QT e torsione di punta indotti dall'associazione da entrambi i farmaci. Questo effetto indesiderato è spiegato da un'azione collaterale della levofloxacina e dell'escitalopram di bloccare i canali bloccando i canali del potassio voltaggio-dipendenti hERG.

Levofloxacina ed escitalopram sono in questo caso fortemente sospetti di essere la causa delle palpitazioni. In questo caso esiste un rischio elevato di allungamento dell'intervallo QT e torsione di punta indotti dall'associazione da entrambi i farmaci.

Questo effetto indesiderato è spiegato da un'azione collaterale della levofloxacina e dell'escitalopram di bloccare i canali bloccando i canali del potassio voltaggio-dipendenti hERG.

La levofloxacina come tutti i fluorochinoloni (in particolare moxifloxacina) provoca disturbi della ripolarizzazione cardiaca con un prolungamento dell'intervallo QT sull'ECG e un rischio della torsione di punta. Il rischio è basso, stimato in 1,6 casi di aritmia grave ogni 10.000 pazienti esposti, ma questo rischio è serio e possibilmente letale. Questo effetto è più comune negli anziani o nei pazienti con insufficienza renale.

In questo caso non è stata indicata la prescrizione di levofloxacina come trattamento antibiotico di prima linea. L'8 giugno 2023 l'AIFA (1) ha ribadito la raccomandazione di riservare questa classe di antibiotici che alle infezioni batteriche per le quali l'uso di un fluorochinolone è essenziale e in mancanza di alternativa con un altro antibiotico. Sarebbe stato prudente scegliere un altro antibiotico in questo contesto di polmonite acquisita in comunità.

L'escitalopram espone ad un rischio dose-dipendente di prolungamento dell'intervallo QT ed aritmia ventricolare comprese le torsioni di punta. Questo rischio è condiviso con citalopram. Il dosaggio massimo di escitalopram è di 20 mg al giorno negli adulti e di 10 mg al giorno in soggetti di età superiore a 65 anni e/o che presentano insufficienza epatica. La sua prescrizione è controindicata combinazione con altri medicinali noti per indurre prolungamento dell'intervallo QT, come la levofloxacina.

Bibliografia:

1. Nota informativa importante su antibiotici fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio – AIFA 8/6/2023: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.06.08_NII_Antibiotici-Fluorochinoloni_IT.pdf