

# FarmaNews n. 9

## BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI



GENNAIO –MARZO 2021

A cura di  
Ilenia Senesi & Ilenia De Carlo



## Centro Regionale di Farmacovigilanza *Regione Abruzzo*

- **SELEZIONE PER IL MMG DELLE NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

---

LEVOTIROXINA\_

---

- **SELEZIONE PER LO SPECIALISTA DELLE NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AIFA**

ULIPRISTAL ACETATO\_IDROCORTISONE GRANULI\_INIBITORE  
DELL'ALFA-1-PROTEINASI UMANA\_LOMITAPIDE\_  
ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC\_  
STRIMVELIS\_TOFACITINIB\_ATEZOLIZUMAB

- **Selezione dalla letteratura**

---

The LDL Paradox: Higher LDL-Cholesterol is Associated with Greater Longevity

---

**NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA):**

**- SELEZIONE PER IL MMG-**

**03.02.2021 \_EUTIROX(levotiroxina): Necessità di monitoraggio dei pazienti che variano formulazione**

La levotiroxina è un ormone sostitutivo dell'ormone naturale prodotto dalla tiroide, utilizzato nei casi di ipotiroidismo (insufficienza o mancanza di secrezione della ghiandola tiroidea) o per condizioni in cui sia necessario sopprimere la secrezione dell'ormone stimolante la tiroide (TSH).

Da Maggio 2021 si è resa disponibile una nuova formulazione che migliora la stabilità del principio attivo ed è priva di lattosio. Nonostante studi di biodisponibilità abbiano dimostrato la bioequivalenza tra la vecchia e la nuova formulazione, l'assorbimento della sostanza attiva potrebbe differire tra le formulazioni in alcuni soggetti, con conseguente rischio di squilibrio della tiroide.

**Pertanto, è necessario effettuare uno stretto monitoraggio dei pazienti che passano alla nuova formulazione di eutirox, poiché la transizione potrebbe determinare squilibri tiroidei a causa del ristretto intervallo terapeutico della levotiroxina.**

Se necessario, al fine di assicurare un dosaggio appropriato, la dose individuale del paziente può essere modificata attraverso valutazione clinica e test di laboratorio.

I pazienti devono essere informati sulla necessità di riferire eventuali effetti indesiderati conseguenti all'uso della nuova formulazione.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2021.02.03\\_NII-EUTIROX\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2021.02.03_NII-EUTIROX_IT.pdf)

**- SELEZIONE PER LO SPECIALISTA-**

**29.01.2021 \_ ESMYA(ulipristal acetato 5mg): Restrizione delle indicazioni nei fibromi uterini a causa del rischio di grave danno epatico**

Si è visto che Ulipristal acetato 5 mg, usato per il trattamento dei sintomi moderati-gravi dei fibromi uterini, ha causato eventi di grave danno epatico (compresi quelli che necessitano di trapianto di fegato).

**L'utilizzo del suddetto farmaco deve essere limitato al trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini, nelle donne che non hanno raggiunto la menopausa e quando l'embolizzazione dei fibromi uterini o il trattamento chirurgico non risultano appropriati, o siano risultati inefficaci.**

Il medico deve discutere con le pazienti dei rischi e dei benefici delle alternative terapeutiche disponibili di modo che esse possano prendere una decisione più consapevole.

Le pazienti devono essere informate sui possibili segni e sintomi di danno epatico e che, all'insorgenza di tali sintomi, devono interrompere il trattamento e contattare immediatamente il proprio medico.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.01.29\\_NII\\_ULIPRISTAL\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.01.29_NII_ULIPRISTAL_IT.pdf)

**04.02.2021\_ ALKINDI(idrocortisone granuli in capsule da aprire): Rischio di insufficienza surrenalica acuta in caso di terapia modificata da compresse solubili di idrocortisone ad Alkindi**

Alkindi idrocortisone granuli in capsule da aprire è indicato come terapia sostitutiva nell'insufficienza surrenalica nei neonati, bambini e adolescenti (sino a 18 anni). In seguito al passaggio da compresse solubili di idrocortisone ad Alkindi, può verificarsi l'insufficienza surrenalica acuta a causa del rischio potenziale di dosaggio inaccurato, possibile con altre formulazioni di idrocortisone orale.

**Per prevenire crisi surrenaliche, si deve raccomandare a chi si prende cura del bambino di monitorarlo attentamente durante la prima settimana di trattamento e di somministrare dosi supplementari di Alkindi qualora insorgano sintomi di insufficienza surrenalica, quali stanchezza, mal di testa, temperatura corporea variabile o vomito, conformemente alle raccomandazioni riportate nel foglio illustrativo.** Inoltre, si deve raccomandare ai pazienti e a chi se ne prende cura di contattare un medico all'insorgere di tali sintomi.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.02.04\\_NII\\_ALKINDI\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.02.04_NII_ALKINDI_IT.pdf)

**12.02.2021\_ Talidomide Accord 50 mg: rischio di teratogenicità, infezioni gravi, leucemia mieloide acuta e sindromi mielodisplastiche, altri secondi tumori primari e uso off-label associati al medicinale**

Talidomide Accord 50 mg è utilizzato in associazione con melfalan e prednisone come trattamento di prima linea di pazienti con mieloma multiplo non trattato, di età  $\geq 65$  anni o non idonei per la chemioterapia ad alte dosi.

È ben nota la teratogenicità associata alla talidomide, pertanto le pazienti di sesso femminile devono evitare la gravidanza durante l'assunzione, al fine di eludere gravi difetti alla nascita potenzialmente letali.

**I pazienti devono essere monitorati per le infezioni gravi tra cui sepsi e shock settico; inoltre sono emersi casi di riattivazione virale in pazienti in trattamento con talidomide, inclusi casi gravi di riattivazione dell'herpes zoster o del virus dell'epatite B (HBV). In uno studio clinico è emerso un aumento rilevante di leucemia mieloide acuta (LMA) e sindromi mielodisplastiche (SMD) in pazienti con Mieloma Multiplo (MM) precedentemente non trattato che ricevevano la combinazione di melfalan, prednisone e talidomide (MPT).**

**È necessario un attento monitoraggio anche per i pazienti con grave danno renale o compromissione epatica, al fine di evitare effetti avversi.**

Per prescrivere e dispensare la Talidomide Accord, in accordo al PPG (Programma di Prevenzione della Gravidanza), i medici prescrittori devono compilare il modulo di inizio del trattamento per ogni paziente prima che venga emessa la prima prescrizione; inoltre, ogni ricetta per la Talidomide Accord deve essere accompagnata da un modulo di autorizzazione alla prescrizione.

Il trattamento prevede l'utilizzo di un numero massimo di 12 cicli di 6 settimane (42 giorni). È possibile prescrivere una terapia di massimo quattro settimane per le donne in età fertile, o dodici

settimane per tutti gli altri pazienti; la prosecuzione del trattamento richiederà una nova prescrizione.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.02.12\\_NII\\_TALIDOMIDE-ACCORD\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.02.12_NII_TALIDOMIDE-ACCORD_IT.pdf)

### **12.02.2021\_ RESPREEZA (inibitore dell'alfa-1-proteinasi umana – AIC n.044479018/E): richiamo dal mercato di alcuni lotti di medicinale**

Respreeza è indicato come trattamento di mantenimento, per rallentare la progressione dell'enfisema negli adulti con grave deficit di inibitore dell'alfa1-proteinasi (una condizione ereditaria chiamata anche deficit di alfa 1-antitripsina).

I lotti sono richiamati dal mercato volontariamente a titolo precauzionale, in quanto non è possibile garantire che le condizioni di asepsi siano state adeguatamente soddisfatte in ogni momento durante il processo di riempimento.

**Qualsiasi confezione appartenente a questi lotti non deve essere utilizzata e deve essere restituita all'azienda.** L'elenco dei lotti di medicinale interessati dal richiamo è accluso alla comunicazione AIFA come allegato 1. In conseguenza del richiamo di alcuni lotti, la disponibilità di medicinale in Italia sarà limitata ed i pazienti attualmente in cura con Respreeza potrebbero dover passare a un trattamento alternativo autorizzato, se disponibile e ritenuto necessario dal medico prescrittore.

In alcune circostanze, i pazienti potrebbero doversi recare presso la struttura sanitaria di riferimento per la somministrazione di una terapia alternativa o potrebbe essere organizzata la somministrazione domiciliare da parte di un operatore sanitario, secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale alternativo raccomandato.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.02.12\\_NII\\_Respreeza\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.02.12_NII_Respreeza_IT.pdf)

### **17.02.2021\_ LOJUXTA (lomitapide): richiamo dell'attenzione degli operatori sanitari alle misure di minimizzazione del rischio**

Lojuxta è indicato come adiuvante di una dieta a basso tenore di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti con o senza aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH).

Lomitapide può causare steatosi epatica e aumenti degli enzimi epatici quali alanina aminotransferasi [ALT] e aspartato aminotransferasi [AST]. Le suddette variazioni possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso della terapia, ma con maggiore frequenza durante la fase di aumento della dose. Lojuxta è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa e nei pazienti con test di funzionalità epatica anormali persistenti non spiegati.

**La funzionalità epatica deve essere monitorata prima e durante il trattamento (per le raccomandazioni specifiche vedere tabella allegata alla nota informativa); è necessario inoltre eseguire uno screening per steatoepatite/fibrosi prima di iniziare il trattamento con lomitapide e successivamente su base annuale.** Inoltre, il medicinale è controindicato nelle donne in gravidanza, pertanto tutte le donne in età fertile devono risultare negative a un test di gravidanza eseguito prima di iniziare il trattamento e dovranno adottare un metodo contraccettivo efficace.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.02.17\\_NII\\_Lojuxta-lomitapide\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.02.17_NII_Lojuxta-lomitapide_IT.pdf)

### **18.03.2021\_ ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec): rischio di microangiopatia trombotica**

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) è indicato per il trattamento della atrofia muscolare spinale (SMA).

**Nei pazienti sottoposti a trattamento con Zolgensma è necessario effettuare un monitoraggio di laboratorio e di eventuali segni o sintomi indicativi di microangiopatia trombotica (TMA), una condizione acuta e che mette a rischio la vita, caratterizzata da trombocitopenia, anemia emolitica e danno renale acuto.**

I casi emersi di TMA si sono manifestati durante le prime settimane successive al trattamento, in pazienti affetti da SMA e trattati con Zolgensma.

Prima della somministrazione del farmaco, in aggiunta agli esami di laboratorio attualmente raccomandati, ora sono necessari gli esami della creatinina ed emocromo completo, inclusa l'emoglobina e la conta piastrinica che deve essere monitorata attentamente nella settimana successiva all'infusione e regolarmente a seguire. In caso di trombocitopenia, deve essere effettuata una ulteriore valutazione che include test diagnostici per l'anemia emolitica e la disfunzione renale. In caso di manifestazione di segni, sintomi o risultati di laboratorio indicativi della TMA, è opportuno ricercare una consulenza specialistica diretta e multidisciplinare.

Chi si prende cura del paziente deve essere informato dei segni e sintomi caratteristici della TMA (ad es. lividi, convulsioni, oliguria) e deve essere istruito a chiedere assistenza medica urgente in caso di manifestazione di tali sintomi.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.03.18\\_NII\\_Zolgensma\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.03.18_NII_Zolgensma_IT.pdf)

### **22.03.2021\_ STRIMVELIS: caso di leucemia linfoide a cellule T dopo oncogenesi inserzionale**

Strimvelis è una frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ contenente cellule CD34+ trasdotte con un vettore gamma-retrovirale avente la sequenza di cDNA che codifica per l'adenosina deaminasi [ADA] umana.

Il farmaco è indicato per il trattamento di pazienti con immunodeficienza severa combinata causata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore di cellule staminali consanguineo ed HLA (antigene leucocitario umano) compatibile.

È stato segnalato il primo caso di leucemia linfoide a cellule T (leucemia acuta a cellule di tipo T), attribuito ad oncogenesi inserzionale, in un paziente con ADA-SCID, 4,7 anni dopo il trattamento con Strimvelis.

**I pazienti in trattamento devono essere monitorati a lungo termine, con visite su base almeno annuale per i primi 11 anni e, successivamente, a 13 e 15 anni dopo il trattamento con Strimvelis.** Gli accertamenti devono includere un emocromo completo con conta differenziale, esami biochimici e il dosaggio dell'ormone stimolante la tiroide.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-strimvelis>

#### **24.03.2021\_ XELJANZ(tofacitinib): uno studio clinico attesta un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori e di neoplasie maligne rispetto a inibitori del TNF- $\alpha$**

Xeljanz è un inibitore della Janus chinasi (JAK) ed è indicato come terapia per pazienti adulti affetti da artrite reumatoide da moderata a grave (AR) o artrite psoriasica attiva (PsA) in pazienti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia. Il suddetto farmaco è inoltre indicato per il trattamento della colite ulcerosa attiva da moderata a grave (CU), in pazienti che hanno manifestato una risposta inadeguata o hanno perso la risposta o che sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un agente biologico.

Dai dati preliminari di uno studio clinico completato su pazienti affetti da artrite reumatoide (A3921133) si evince un maggior rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events) e neoplasie maligne (escluso il cancro della pelle non melanoma NMSC – Non Melanoma Skin Cancer) con tofacitinib rispetto ai pazienti trattati con un inibitore del TNF-alfa.

**È quindi necessario valutare i benefici e i rischi di tofacitinib quando si decide di prescrivere o proseguire il trattamento con questo medicinale, bisogna continuare a seguire le raccomandazioni contenute nelle informazioni del prodotto ed informare i pazienti che non devono interrompere l'assunzione di tofacitinib senza aver prima consultato il proprio medico. I pazienti devono rivolgersi al proprio medico in caso di domande o dubbi.**

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.03.24\\_NII\\_Xeljanz\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.03.24_NII_Xeljanz_IT.pdf)

## 25.03.2021\_ **TECENTRIQ(atezolizumab): rischio di reazioni avverse cutanee gravi (SCARs)**

Dalle evidenze emerse in una recente analisi, le SCARs sono oggi considerate come un rischio identificato associato ad atezolizumab.

Le reazioni avverse cutanee severe (SCARs) sono un gruppo eterogeneo di eruzioni cutanee da farmaco immuno-mediate, potenzialmente fatali e comprendono pustolosi esantematica acuta generalizzata (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) ed eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Nei pazienti trattati con atezolizumab sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi, tra cui casi di SJS e di TEN.

**Pertanto, è necessario monitorare i pazienti in trattamento con il suddetto farmaco per rilevare sospette reazioni avverse ed escludere altre cause.**

In caso di sospetto di SCARs, la terapia deve essere sospesa e i pazienti devono essere indirizzati ad uno specialista in SCARs per la diagnosi e il trattamento. In caso di conferma di SJS o TEN e in presenza di qualsiasi eruzione cutanea/SCAR di grado 4, il trattamento con Tecentriq deve essere interrotto definitivamente.

Si raccomanda cautela quando si prende in considerazione l'uso di Tecentriq in pazienti con anamnesi positiva per SCAR grave o potenzialmente letale durante un precedente trattamento con altri farmaci antitumorali immunostimolanti.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.03.25\\_NII\\_Tecentriq\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.03.25_NII_Tecentriq_IT.pdf)

### SELEZIONE DALLA LETTERATURA

È stata di recente pubblicata una revisione sistematica di studi di coorte che hanno valutato il colesterolo LDL come fattore di rischio per mortalità da tutte le cause e mortalità cardiovascolare.

Gli autori dello studio, pubblicato su *Annals of Epidemiology & Public Health* a dicembre 2020, avevano precedentemente condotto un'altra revisione di 19 studi, dove gli autori avevano seguito 30 coorti, per un totale di 68.000 anziani, trovando che i più alti livelli di c-LDL si associavano con maggiore longevità.

Nessuno degli studi aveva dato risultati opposti. In 2 coorti delle 9 che avevano registrato i dati sulla mortalità CV è stata osservata una più alta mortalità nel quartile con c-LDL più basso (risultato statisticamente significativo). In 7 coorti non era stata trovata associazione. Poiché dopo questa revisione erano stati pubblicati studi simili a quelli inclusi, ma con coorti di giovani pazienti e di soggetti sani, e in considerazione del fatto che i risultati della revisione contraddicono il generale consenso circa l'impatto del c-LDL sulla salute cardiovascolare e generale, gli autori della revisione hanno ritenuto necessario effettuare un aggiornamento revisionando gli studi successivamente pubblicati.

# The LDL Paradox: Higher LDL-Cholesterol is Associated with Greater Longevity

**Ravnskov U<sup>1\*</sup>; de Lorgeril M<sup>2</sup>; Diamond DM<sup>3</sup>; Hama R<sup>4</sup>; Hamazaki T<sup>5</sup>; Hammarskjöld B<sup>6</sup>; Harcombe Z<sup>7</sup>; Kendrick M<sup>8</sup>; Langsjoen McCully KS<sup>10</sup>; Sultan S<sup>11</sup>; Sundberg R<sup>12</sup>**

<sup>1</sup>Independent researcher, Magle Stora Kyrkogata 9, Sweden.

<sup>2</sup>Laboratoire Coeur et Nutrition, TIMC-CNRS, Université Grenoble-Alpes. Faculté de Médecine, France.

<sup>3</sup>Departments of Psychology, University of South Florida, US.

<sup>4</sup>Japan Institute of Pharmacovigilance Director, Japan.

<sup>5</sup>Toyama University Professor emeritus, Japan.

<sup>6</sup>Stromstad Academy, Ostervalda, Sweden.

<sup>7</sup>Independent researcher, UK.

<sup>8</sup>East Cheshire Trust, Macclesfield District General Hospital, UK.

<sup>9</sup>Cardiologist, independent researcher, USA.

<sup>10</sup>Pathology and Laboratory Medicine Service, Veterans Affairs Boston Healthcare System, USA.

<sup>11</sup>Department of Vascular & Endovascular Surgery, National University of Ireland, Ireland.

<sup>12</sup>Independent researcher, Sweden.

Per questa nuova revisione, sono stati valutati 19 studi con 20 coorti per un totale di 6.357.729 partecipanti. Le caratteristiche degli studi inclusi e i risultati dell'associazione sono riportati nella tabella sottostante.

**Table 1:** The association between LDL-C and total and/or CVD mortality in 19 follow-up studies (20 cohorts) of 6,357,729 patients and healthy people.

Authors	Participants and country	n	Age	Follow-up	Result	
			(years)	(years)	Total mortality	CVD mortality
Park et al., [2]	Patients on peritoneal dialysis. Korea	749	Mean 59.6	10	Inverse	Inverse
Ghasemzadeh et al., [3]	Community-dwelling people. Iran	5,518	Mean 54	11.9	NI <sup>a</sup>	NS
Bendzala et al., [4]	Patients with hypertension. Slovakia	473	>60	10	NS	NI
Orozco-Beltran et al., [5]	High-risk community-dwelling people. Spain	51,462	>30	3.2	Inverse	NI
Tanamas et al., [6]	Indians. USA	2,125	>40	10.1	Inverse <sup>b</sup>	NS <sup>c</sup>
Zuliani et al., [7]	Community-dwelling people. Italy	1,044	>64	9	Inverse	NS
Harari et al., [8]	Male workers. Israel	4,832	42.1	22	NS	NS
Charach et al., [9]	Patients with heart failure. Israel	305	70.3	20	Inverse	NI
Montesanto et al., [10]	Community-dwelling people. Italy	255	>90	5.3-8.6	NS	NI
Penson et al., [11]	High-risk individuals. USA	6,136	>45	10-13	NS	NI
Berton et al., [12]	Patients with acute CVD. Italy	589	58-74	20	Inverse	NS
Sung et al., [13]	Non-statin users. Korea					
	Cohort 1 (KSHS)	347,971	Mean 39.6	5.6	Significantly higher in the lowest LDL-C quintile than in the 3rd quintile	
	Cohort 2 (KGES)	182,943	Mean 53	8.6		
Yousufuddin et al., [14]	Hospitalized patients with MI or heart failure. USA	23,397	>18	<20	Inverse	Inverse
Dégano et al., [15]	CVD patients. Spain	27,400	Mean 74.8	3	Inverse	NI
Maihofer et al., [16]	Community-dwelling people without statin treatment. USA	3,567	68-91	5	NS	NI
Sittiwet et al., [17]	Community-dwelling men. Finland	398	≥75	3	NS	NI
Lee et al., [18]	Community-dwelling people. Korea	5,688,055	20-39	7.1	Weakly U-shaped <sup>d</sup>	NI
Zhou et al., [19]	Community-dwelling people, China	10,510	≥45	4	NS <sup>e</sup>	NI
Kobayashi et al., [20]	Dyslipidemic patients without CVD. Korea	4,485	Mean 58.4	5.3	U-shaped	NI
		6,357,729				

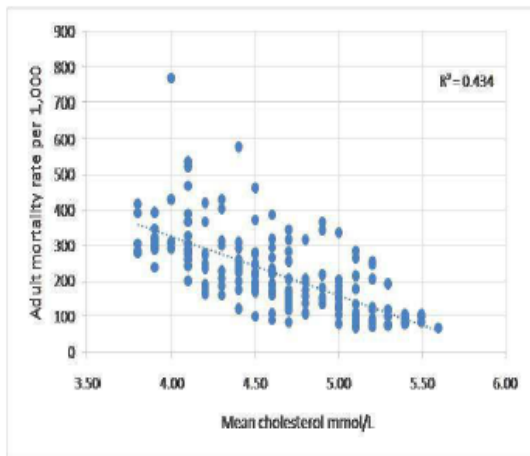
NI: No information. NS: Not significant. MI: Myocardial infarction. a: No information about total mortality, but the association between LDL-C and non-CVD mortality was inverse. b: U-shaped among those with diabetes mellitus. c: Associated among those with diabetes mellitus. d: 0.27% died in quartile 2 and 3; 0.3% and 0.31% died in quartile 1 and 4. e: Highest mortality in the first LDL-C quintile of men.



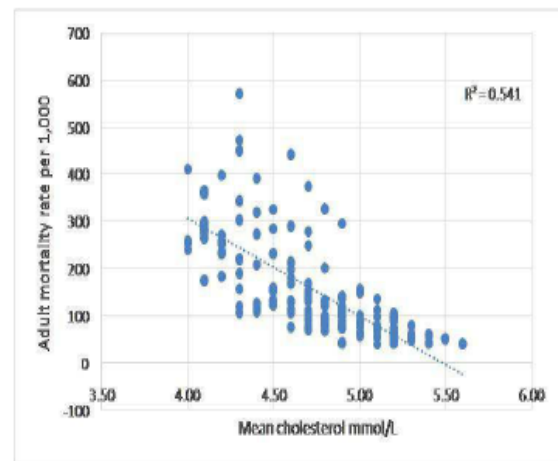
### Cosa osservano gli autori?

- a) Se un alto c-LDL è la principale causa di malattia cardiovascolare (CVD), le persone con livelli di c-LDL bassi o normali dovrebbero vivere più a lungo di quelli con alti livelli dal momento che la malattia CV è la più comune causa di morte nella maggior parte dei paesi. Tuttavia, diversi studi hanno mostrato che persone con alti livelli di colesterolo LDL vivono quanto o più a lungo degli altri. Tutto ciò suggerisce che l'ipotesi del colesterolo non è valida. Un ulteriore elemento a supporto di questa affermazione è fornito dal database dell'Osservatorio di Salute Globale del WHO: dal 2010 nei paesi con i più alti livelli di colesterolo le persone vivono più a lungo (vedere immagine sottostante). Gli autori suggeriscono, quindi, che la riduzione del c-LDL potrebbe non essere necessaria anche in considerazione del fatto che ricercatori indipendenti hanno documentato che il trattamento con le statine ha diversi eventi avversi significativi.

È importante notare che diversi studi hanno mostrato che un basso colesterolo si associa con un incremento della mortalità per infezioni, probabilmente a causa del fatto che il c-LDL contribuisce al sistema immunitario aderendo a diversi microorganismi inibendoli ed inattivando i loro prodotti tossici. Questo non è ampiamente riconosciuto, sebbene sia stato documentato da più di una dozzina di gruppi di ricerca.



**Figure 2:** The association between TC measured in 2009 and total mortality per 1,000 during 2010 for men age 15-60 years in 181 countries according to WHO's Global Health Observatory data repository.



**Figure 3:** The association between TC measured in 2009 and total mortality per 1,000 during 2010 for women age 15-60 years in 181 countries according to WHO's Global Health Observatory data repository.

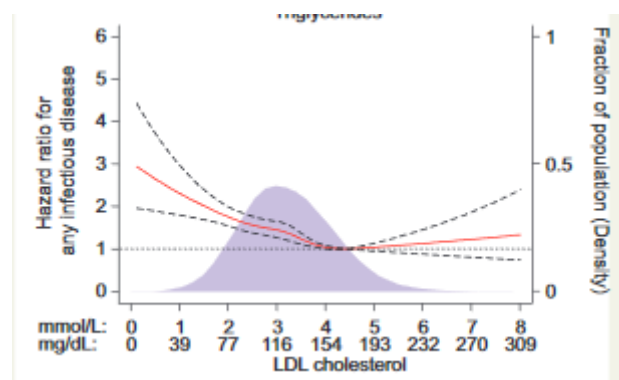
- b) Una questione rilevante è relativa al perché diversi precedenti studi abbiano mostrato un'associazione tra elevato colesterolo totale (TC) o c-LDL e CVD. Una possibile spiegazione può essere fornita dallo stress che può aumentare considerevolmente sia i livelli di TC e c-LDL sia il rischio CV in altri modi che aumentando il colesterolo. I soggetti giovani e di media età, che sono stati inclusi in questi studi, probabilmente sono più soggetti a stress rispetto a soggetti più anziani. A supporto di questa ipotesi due delle quattro coorti dove c'era un'associazione positiva tra mortalità e c-LDL includevano solo individui giovani o di media età. Nelle coorti con sola popolazione anziana, i soggetti con c-LDL più elevato vivevano quanto o più a lungo dei soggetti con c-LDL più basso. Tale osservazione è coerente con i 16 studi pubblicati prima di questa revisione in cui emerge che i soggetti anziani con colesterolo più elevato vivono più a lungo. Inoltre, in uno studio di coorte prospettico della UK Biobank con più di mezzo milione di britannici sani di età compresa tra 49 e 69 anni, il colesterolo totale non è risultato associato con mortalità cardiovascolare.

- c) Nello studio di Sung e coll. la mortalità CVD è risultata più alta tra i soggetti con c-LDL più alto rispetto ai soggetti con valori normali, ma senza raggiungere la significatività statistica; per contro i soggetti con i più bassi livelli di c-LDL mostravano una maggiore mortalità CVD con differenza statisticamente significativa. Inoltre, il numero di morti tra i soggetti inclusi con c-LDL alto era meno dello 0.1% dei partecipanti. In uno studio di ampie dimensioni l'associazione tra mortalità totale e c-LDL mostrava un andamento a J e le differenze di mortalità tra quelli con c-LDL normale e quelli con c-LDL alto era solo dello 0.04%. È più probabile che tra i soggetti con c-LDL alto alcuni avessero una ipercolesterolemia familiare (HF) ed esistono molte prove che in questi soggetti la causa di CVD non sia l'alto c-LDL, ma l'elevamento dei fattori di coagulazione, che in alcuni è su base ereditaria. Questa osservazione potrebbe spiegare i livelli sostanzialmente simili di c-LDL nei soggetti con HF con e senza CVD e il fatto che i soggetti con HF vivono in media quanto le altre persone. Inoltre i soggetti con HF e più bassi livelli di c-LDL vanno incontro ad aterosclerosi così come quelli con valori più alti. Probabilmente l'HF protegge dalle infezioni, infatti le infezioni rappresentavano nel 19° secolo la più comune causa di morte e i soggetti con HF vivevano più a lungo della popolazione generale.
- d) In uno studio è stato osservato per i soggetti diabetici che l'associazione tra mortalità totale e cardiovascolare e il colesterolo tot e/o LDL aveva andamento ad U o lineare. Il suddetto studio aveva arruolato però solo soggetti indiani americani facendo ipotizzare una causa genetica, dal momento che in diversi altri studi il c-LDL non è risultato associato a mortalità tra i diabetici. Inoltre, una revisione sistematica di alta qualità, di RCT in doppio cieco sulla riduzione del colesterolo ha trovato che i trattamenti non sono in grado di ridurre la mortalità e le complicazioni cardiovascolari nei diabetici di tipo II.
- e) Una possibile spiegazione della più alta mortalità associata a basso colesterolo potrebbe risiedere in varie patologie, come cancro ed infezioni. Infatti, come suggeriscono i follow-up di diversi studi il colesterolo basso può predisporre al cancro e anche in studi sulle statine è stato osservato nel braccio di trattamento un incremento del rischio di cancro. Inoltre, in diversi studi caso-controllo il rischio di cancro era significativamente più alto tra i soggetti in trattamento o che erano stati trattati con statine. Per contro studi di coorte mostrano che i trattati con statine sono meno affetti da patologie neoplastiche. Tuttavia, questi studi hanno confrontato i pazienti trattati con statine con soggetti non trattati presi dalla popolazione generale che quindi dovrebbero avere un più basso livello di colesterolo rispetto ai soggetti in terapia ipolipemizzante, così come la maggior parte dei trattati con statine che hanno interrotto il trattamento. Quindi questi risultati sono fortemente soggetti a bias dal momento che i ricercatori non hanno valutato se i pazienti avevano continuato il trattamento. È quindi impossibile determinare se il beneficio era dovuto al trattamento con statine o al loro elevato livello di c-LDL.
- f) Nonostante decine di libri e revisioni mediche scritte da ricercatori indipendenti abbiano documentato la mancanza di prove per la campagna anticolesterolo, la principale ragione del persistere dell'ipotesi colesterolo potrebbe essere l'influenza dell'industria farmaceutica. Anche che scrive le LG è supportato dall'industria del farmaco. Ad esempio, nelle nuove LG Europee per la sindrome coronarica, dislipidemia e diabete quasi tutti gli autori ricevono finanziamenti dalle aziende farmaceutiche, alcuni di loro da più di una decina di aziende. In queste LG con più di 500 referenze non è menzionato nessuno degli studi di senso contrario.
- g) Come suggerito da Moynihan e coll., tutte le riviste mediche e le associazioni dovrebbero richiedere l'assenza di relazioni finanziarie, così come per la formazione dove l'accreditamento dovrebbe essere rilasciato solo se in assenza di sponsor.

In conclusione, secondo gli autori l'ipotesi che il c-LDL sia la principale causa di CVD è improbabile, dal momento che i follow up di numerosi studi che hanno valutato più di mezzo milione di pazienti e soggetti sani hanno mostrato che i soggetti con più alti livelli di colesterolo vivono quanto o più a lungo dei soggetti con colesterolo basso.

NDR: Ad ottobre 2020 è stato pubblicato uno studio a firma Børge Grønne Nordestgaard e CDL Johannesen (BMJ 2020;371:m4266<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4266>) effettuato per determinare l'associazione tra i livelli di LDL-C e la mortalità per tutte le cause, e la concentrazione di LDL-C associata al rischio più basso di mortalità per tutte le cause nella popolazione generale. Tra 108.243 individui di età compresa tra 20 e 100 anni, 11376 (10,5%) sono morti durante lo studio, a un'età media di 81 anni. L'associazione tra i livelli di C-LDL e il rischio di mortalità per tutte le cause aveva forma di U, con livelli bassi e alti associati con un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause. **La concentrazione di colesterolo LDL associata al rischio più basso di mortalità per tutte le cause era di 3,6 mmol/L (140 mg/dL) nella popolazione complessiva e negli individui che non ricevevano un trattamento ipolipemizzante; di 2,3 mmol/L (89 mg/dL) in soggetti che ricevono un trattamento ipolipemizzante.**

Nel 2017 B.G Nordestgaard, con CM Madsen, aveva pubblicato un altro studio da cui emergeva che il **nadir della mortalità per malattie infettive era intorno a LDL 160**, come evidenziato in figura\*.



Tratto da:



European Heart Journal (2017) 0, 1–11  
doi:10.1093/eurheartj/ehx665

CLINICAL RESEARCH  
Lipids

## U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies

Christian M. Madsen<sup>1,2,3</sup>, Anette Varbo<sup>1,2,3</sup>, Anne Tybjaerg-Hansen<sup>2,3,4,5</sup>,  
Ruth Frikke-Schmidt<sup>2,3,5</sup>, and Børge G. Nordestgaard<sup>1,2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Biochemistry, Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev, Denmark; <sup>2</sup>The Copenhagen General Population Study, Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev, Denmark; <sup>3</sup>Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Blegdamsvej 3B, 2200 Copenhagen, Denmark; <sup>4</sup>The Copenhagen City Heart Study, Frederiksberg Hospital, Copenhagen University Hospital, Nordre Fasanvej 57, 2000 Frederiksberg, Denmark; and <sup>5</sup>Department of Clinical Biochemistry, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark

Received 28 April 2017; revised 24 August 2017; editorial decision 27 October 2017; accepted 28 October 2017

Per ulteriori approfondimenti sul tema rimandiamo il lettore alla Newsletter  
<http://www.ravnskov.nu/newsletters/>

Nel ricordare agli operatori sanitari della **regione Abruzzo** l'importanza della segnalazione di reazioni avverse in accordo con il Sistema nazionale di segnalazione spontanea, si raccomanda la modalità online attraverso la piattaforma vigifarmco, in alternativa le schede compilate devono essere inviate alle caselle postali dei rispettivi Responsabili locali (disponibili su <https://www.crfv-abruzzo.it/?modulo=home> oppure <https://www.aifa.gov.it/web/guest/responsabili-farmacovigilanza>)

In alternativa le schede di segnalazione possono essere inviate alla casella del CRFV (**[crfv@aslteramo.it](mailto:crfv@aslteramo.it)**)



## **CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO**

Sant'Omero  
via alla Salara s.n.c.

<b>Ruolo</b>			
Responsabile	<b>Ilenia Senesi</b>	<b>0861. 888550</b>	<a href="mailto:ilenia.senesi@aslteramo.it">ilenia.senesi@aslteramo.it</a>
Farmacista	<b>Ilenia De Carlo</b>	<b>0861. 888522</b>	<a href="mailto:ilenia.decarlo@aslteramo.it">ilenia.decarlo@aslteramo.it</a>
Referente Vaccinovigilanza	<b>Francesca Sanità</b>		<a href="mailto:francesca.sanita@ausl.pe.it">francesca.sanita@ausl.pe.it</a>
			<a href="mailto:crfv@aslteramo.it">crfv@aslteramo.it</a>