Colesterolo LDL: lower is better? O no?

Data 10 aprile 2026
Categoria cardiovascolare

Forse i risultati dello studio Ez-PAVE vanno meglio valutati.

In una pillola precedente abbiamo recensito lo studio Ez-PAVE che suggeriva come nei pazienti con patologia cardiovascolare sia utile raggiungere un target di colesterolo LDL < 55 mg/dl. In quell'occasione segnalavamo però anche i limiti dello studio .
Ora un editoriale di John M. Mandrola, un cardiologo di Louisville che ritiene indispensabile un approccio conservativo alla pratica medica, avanza alcuni dubbi .
Sintetizziamo di seguito il suo editoriale.

Anzitutto Mandrola nota che il beneficio riscontrato nel trial è biologicamente inverosimile. La differenza di LDL-C tra i due bracci era solo di 10 mg/dL e questo dovrebbe portare a una riduzione degli eventi del 5-6% (secondo i calcoli del Cholesterol Treatment Trialists') e non del 32%.

Inoltre lo studio era in aperto e l'endpoint primario era di tipo composto. In pratica i medici sapevano a quale braccio apparteneva ogni paziente, il che, come è noto, può generare dei bias ben conosciuti (tipo performance bias e ascertainment bias). La riduzione dell'endpoint composto era dovuta essenzialmente a una riduzione del 37% nelle rivascolarizzazioni. È possibile che i clinici fossero più aggressivi nel rivascolarizzare i pazienti nel braccio di controllo. Inoltre, si chiede Mandrola, perchè le morti cardiovascolari e la mortalità totale erano praticamente identiche nei due gruppi? Questo dato indebolisce la solidità clinica del risultato.

Infine nel gruppo con target più basso si usavano più statine ad alta intensità, più ezetimibe e più inibitori del PCSK9. Questi farmaci aggiuntivi potrebbero avere effetti pleiotropici (per esempio anti-infiammatori + regressione delle placche) indipendenti dal livello di LDL-C. I risultati potrebbero essere dovuti semplicemente a "più farmaci versus meno farmaci" e non direttamente alla riduzione del colesterolo LDL.

Che dire? Le obiezioni di Mandrola sono di tipo tecnico e quindi forse poco comprensibili a qualcuno non addentro ai segreti degli studi clinici, ma spesso il diavolo si nasconde nei dettagli. Condividiamo quindi la sua conclusione: un target più basso può essere ragionevole in pazienti a rischio molto alto e motivati, ma una raccomandazione di classe I (ovvero: "dovrebbe essere fatto") richiede un livello di evidenza più robusto. Può essere più appropriata una raccomandazione di classe II ("potrebbe essere considerato").
Le preoccupazioni di Mandrola sono anche le nostre: abbassare il target LDL-C da 70 mg/dl a 55 mg/dl significa più test, più farmaci e più carico per il paziente.

Alla fine della pillola precedente scrivevamo: "Lo studio Ez-PAVE, pur con i suoi limiti, giustifica tali raccomandazioni (= ridurre il colesterolo LDL < 55 mg/dl), almeno fino a che non ci saranno altri RCT di conferma o smentita (la storia della ricerca in medicina ci ha abituati a improvvisi testa-coda con raccomandazioni smentite da evidenze successive)".
Alla luce delle riserve di Mandrola possiamo aggiungere questo: "Per ora questo target può essere giustificato nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato (per esempio per infarto miocardico recidivo oppure per la coesistenza di multipli fattori di rischio) ma non necessariamente in tutti i pazienti in prevenzione secondaria". Almeno fino alla prossimapuntata.

RenatoRossi

Bibliografia

1.www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=9001

2. John M. Mandrola. Does Ez-PAVE Support 'Lower Is Better' for LDL-C?. April 8, 2026. www.medscape.com/viewarticle/does-ez-pave-support-lower-better-ldl-c-2026a1000akx?ecd=wnl_dne1_260409_MSCPEDIT_etid8253335&uac=436479PV&impID=8253335