

DIAGNOSI E GESTIONE DEI SINTOMI MUSCOLARI ASSOCIATI ALLE STATINE

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

INTRODUZIONE

L'arrivo in commercio di farmaci innovativi (e costosi) per la terapia delle dislipidemie rende necessaria una riflessione sulla gestione delle statine, in particolare nei pazienti che sono (o si ritengono) intolleranti a questa categoria di farmaci. Occorre, infatti, evitare che la presunta "intolleranza" possa diventare il pretesto per promuovere la vendita di nuovi farmaci, inducendo variazioni terapeutiche improprie.

In realtà, sono probabilmente poche le categorie di farmaci che possono vantare evidenze così forti di efficacia, sia in prevenzione primaria che secondaria, oltre che di sicurezza (1), peraltro a un costo economico oggi relativamente contenuto.

Alcuni punti stanno diventando pertanto di rilevante importanza nella gestione dei nostri pazienti, per **garantire sia appropriatezza che sostenibilità delle cure:**

- **valutazione del rischio individuale** di incorrere in un vero evento avverso da statina, prima di impostare una terapia ipocolesterolemizzante;
 - **corretto inquadramento degli eventi avversi** che potrebbero essere ascrivibili alle statine, ma non inevitabilmente causati da esse;
 - **se e come impostare un ulteriore tentativo terapeutico** con statina dopo sospensione per evento avverso.
- Su questi temi sono stati recentemente pubblicati uno studio osservazionale e un editoriale di commento e approfondimento (2,3).

LO STUDIO

Lo studio **osservazionale** (2) riguarda **58390 pazienti trattati con simvastatina per una media di 3.4 anni** in tre grandi trial: HPS (Regno Unito), SEARCH (Regno Unito), HPS2-THRIVE (europei e cinesi).

Dalla ricerca sistematica sono emersi:

- **miopatia**, definita come dolore o debolezza muscolare altrimenti inspiegabile associata a creatin-chinasi sierica (CK) > 10 volte il massimo valore normale (ULN): **171 casi**;
- **altri sintomi muscolari**, definiti come dolore o debolezza muscolare di nuova insorgenza che non fossero associati a diagnosi di miopatia: **15208 casi**; fra questi è stato esaminato anche un sottogruppo con elevazione di CK = 5-10 x ULN.

Incidenza di miopatia: 9 per 10000 anni-persona di terapia con simvastatina (in linea con i dati di letteratura di circa 1/10000 anni-persona).

Tempo medio dall'inizio della simvastatina alla miopatia: 18 mesi (36% di casi nei primi sei mesi).

Fattori di rischio indipendenti per miopatia emersi dallo studio:

- **dose** di simvastatina (rischio 20 volte più alto con simvastatina 80 mg vs 20 mg/die, mentre non era significativa la differenza fra 40 e 20 mg);
- **etnia** (i cinesi, che ricevevano tutti 40 mg/die, avevano un rischio 10 volte maggiore degli europei);
- **età** avanzata;
- **basso BMI**;
- **sesso** femminile;
- **diabete** mellito (rispetto ai non diabetici rischio raddoppiato solo se in terapia ipoglicemizzante);
- **uso concomitante di altri farmaci:** niacina-laropiprant, verapamil (rischio otto volte maggiore), diltiazem (rischio tre volte maggiore), β -bloccanti e diuretici (aumento del rischio del 65-75%);
- **genotipo** SLCO1B1 (rischio 3-4 volte più alto per i portatori di un allele C rs4149056).



Punteggio di rischio di miopatia

È stato elaborato un punteggio di rischio che, tenendo conto di tutte le variabili citate (escluso il genotipo), dimostrava una differenza di rischio di miopatia di oltre 30 volte tra il terzo superiore e quello inferiore della scala. Non c'era invece associazione fra punteggio e altri sintomi muscolari riportati. Anche il genotipo SLCO1B1 risultava associato con la miopatia, ma non ad altri sintomi muscolari.

Conclusioni dello studio:

- il rischio assoluto di miopatia correlata a simvastatina a dosi *standard* è basso;
- la statina non causa tipicamente sintomi muscolari diversi dalla miopatia;
- nei pazienti sintomatici in corso di statina dovrebbero essere misurati i livelli di CK, da monitorare nella piccola minoranza con livelli moderatamente elevati;
- gli altri pazienti dovrebbero essere incoraggiati a continuare la terapia.

L'EDITORIALE (3)

Vengono focalizzati alcuni punti particolarmente rilevanti.

Sintomi muscolari associati alle statine (SAMS)

C'è una forte discrepanza fra i risultati della ricerca clinica di alta qualità, in cui sintomi muscolari con statina non sono più frequenti che con *placebo*, e l'esperienza clinica con i pazienti. Questi spesso lamentano sintomi muscolari che associano alle statine, di solito con concentrazioni normali di CK, e con quadri clinici molto eterogenei e potenzialmente multi-fattoriali, in assenza di un *test* di laboratorio specifico o di altri esami che portino a indicazioni conclusive. In questi contesti diventa difficile differenziare i SAMS da effetti *nocebo*.

Nello studio STOMP (fra i rarissimi studi prospettici che si sono occupati specificamente di funzione e prestazioni dei muscoli scheletrici), è stato in realtà documentato un **tasso di complicanze muscolari correlate alle statine del 5%** dopo aver tenuto conto dell'effetto *nocebo*, con aumento medio di CK di 21 U/L ma senza alcun effetto su forza muscolare o prestazioni in corso di esercizio (4).

Gli autori dell'editoriale ipotizzano due possibili motivi per questa discrepanza: negli studi clinici potrebbero essere sotto-rappresentati i gruppi con rischio aumentato di SAMS, oppure gli studi potrebbero non aver considerato sintomi muscolari lievi, che possono diventare molto rilevanti per i pazienti e per la loro aderenza alla terapia. Il rischio assoluto di miopatia correlata a simvastatina rimane comunque estremamente basso, soprattutto nella popolazione caucasica.

Polimorfismi

SLCO1B1 (*solute carrier organic anion transporter family member 1B1*) è un trasportatore che assorbe le statine negli epatociti. Il polimorfismo SLCO1B1 (c.521T>C, p.V174A) è associato ad aumento dei livelli ematici di statine. Il rischio di "miopatia" con simvastatina è aumentato di 4.5 volte nei portatori eterozigoti e di 17 volte nei portatori omozigoti.

Esistono anche altre varianti genetiche associate a SAMS, come il *locus leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B5* (LILRB5).

Insorgenza tardiva di miopatia

In 2/3 dei casi, la miopatia insorge dopo i primi sei mesi di terapia con simvastatina, quando si presume che sia già stato raggiunto lo *steady state*. Non è chiaro il meccanismo alla base di questo fenomeno.

Classificazione dei SAMS

Un consenso internazionale ha proposto una terminologia che includa una stratificazione del rischio per le scelte operative:

- stadio 1: nessun aumento di CK, possibile trattamento con statine a basso dosaggio, eccellente sicurezza;
- stadio 2: nessun aumento di CK, nessuna forma di trattamento con statine possibile a causa dell'intolleranza alla terapia, ma eccellente sicurezza clinica;

- stadio 3: CK > 10 ULN, aumento del rischio di rhabdomiolisi, necessità di interrompere la somministrazione di statine, monitoraggio.

Raccomandazioni per la terapia

In linea con le indicazioni di FDA ed EMA:

- limitare l'uso di simvastatina 80 mg a causa dell'aumentato rischio di danno muscolare;
- non superare i 10-20 mg/die di simvastatina in combinazione con farmaci come amiodarone, verapamil, diltiazem e ranolazina a causa della potenziale interazione con CYP3A4;
- preferire atorvastatina e rosuvastatina per i minori svantaggi oltre che per la maggiore potenza.

Gestione dei pazienti con sintomi muscolari associati alle statine e CK normale

In accordo con un precedente documento di consenso dell'*European Atherosclerosis Society* e con i dati della letteratura (5,6):

- **esclusione di altre cause** di sintomi muscolo-scheletrici;
- **pausa di 3-4 settimane** dal trattamento con statine. Poiché i sintomi muscolari indotti dalle statine sono reversibili, se persistono, identificare cause non legate alle statine;
- **ri-esposizione** a una diversa statina, partendo da una dose molto bassa e aumentando molto lentamente (ogni due settimane), per stabilire la più alta dose tollerabile;
- se l'**obiettivo** personalizzato di colesterolo-LDL non viene raggiunto, passaggio a **terapia di combinazione** basata sull'evidenza, prima di tutto ezetimibe, poi ezetimibe + acido bempedoico (BA), anticorpi anti-PCSK9, inclisiran.

Negli studi non sono emerse differenze di sintomi muscolari rispetto al *placebo* per quanto riguarda BA, anticorpi anti-PCSK9 e inclisiran, che sono ben tollerati dai pazienti con SAMS. Sono già stati documentati dati di esito positivi per ezetimibe e anticorpi anti-PCSK9, sono in corso studi per gli esiti con BA e inclisiran.

QUALCHE INFORMAZIONE AGGIUNTIVA

Gestione dei pazienti con sintomi muscolari associati ad alterazione di CK (miopatia e rhabdomiolisi) secondo le linee guida ESC/EAS 2019 (1).

Sintomi muscolari e CK ≤ 4 x ULN:

- completa sospensione della statina per 2-4 settimane;
- se i sintomi persistono, ritentare la statina e ricercare altre cause di sintomi muscolari;
- se i sintomi migliorano, tentare una seconda statina alla dose consueta o più bassa possibile. Se poi i sintomi ricompaiono, tentare una terza statina fra quelle più efficaci a basso dosaggio, oppure una statina fra quelle potenti a giorni alterni o una-due volte alla settimana.

CK ≥ 4 x ULN:

- completa sospensione della statina per 6 settimane, fino a normalizzazione di CK e regressione dei sintomi;
- tentativo con una diversa statina fra quelle più efficaci, a basso dosaggio oppure a giorni alterni o una-due volte alla settimana.

Rhabdomiolisi (severo dolore muscolare, necrosi muscolare, livelli di CK ≥ 10 x ULN, spesso ≥ 40 x ULN):

- possibile insufficienza renale acuta da mioglobinuria e morte;
- frequenza stimata in 1-3 casi/100 000 pazienti-anno;
- non raccomandato ulteriore tentativo con statina, ma passaggio a ezetimibe, eventualmente associata ad altre categorie di farmaci.

Agenti metabolizzati da CYP3A4 con aumentato rischio di miopatia e rabdomiolisi da statine (1)	
Agenti anti-infettivi	Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori proteasi HIV
Calcio-antagonisti	Verapamil Diltiazem Amlodipina
Altri	Ciclosporina Danazolo Amiodarone Ranolazina Nefazodone Gemfibrozil Succo di pompelmo

Come da raccomandazione in scheda tecnica, non bisogna superare la dose di 20 mg/die di simvastatina in caso di uso concomitante anche di amlodipina, oltre che di amiodarone, verapamil, diltiazem.

Altre sostanze che aumentano il rischio di miopatia e rabdomiolisi (5):

- succo di mirtilli rossi;
- amfetamine;
- cocaina;
- eroina.

Fattori di rischio per sintomi muscolari associati a statine (5)	
Antropometrici	Età > 80 anni (raccomandata cautela per età > 75) Basso BMI
Patologie concomitanti	Infezione acuta Ipotiroidismo non trattato o sotto-trattato Insufficienza renale (stadio 3,4,5) Insufficienza epatica Ostruzione delle vie biliari Trapiantati d'organo Trauma grave HIV Diabete mellito Carenza di vitamina D Chirurgia con elevata richiesta metabolica Anamnesi di aumento di CK, specie se > 10 x ULN

Dati anamnestici	<p>Storia di mialgie/artralgie/algie ai tendini pre-esistenti/inspiegate</p> <p>Difetti neuromuscolari/muscolari infiammatori o da patologia metabolica ereditaria (es. malattia di McArdle, deficit di carnitina-palmitoil trasferasi II, deficit di mioadenilato-deaminasi, ipertermia maligna)</p> <p>Precedente miotossicità indotta da statine</p> <p>Storia di miopatia in corso di diversa terapia ipolipemizzante</p>
Fattori genetici	<p>Sesso femminile</p> <p>Origini asiatiche</p> <p>Polimorfismo di geni codificanti per isoenzimi del citocromo P450 o trasportatori dei farmaci</p>
Altri fattori di rischio	<p>Alti livelli di attività fisica</p> <p>Eccessivo consumo di ananas o succo di mirtilli rossi</p> <p>Abuso di alcoolici</p> <p>Uso di cocaina, anfetamine, eroina</p>

BIBLIOGRAFIA

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J [2020, 41: 111-88](#).
2. Hopewell JC, Offer A, Haynes R, et al; on behalf of the HPS, SEARCH and HPS2-THRIVE Collaborative Groups. Independent risk factors for simvastatin-related myopathy and relevance to different types of muscle symptom. Eur Heart J [2020, 41: 3336-42](#).
3. Laufs U, Isermann B. Statin intolerance: myths and facts. Eur Heart J [2020, 41: 3343-5](#).
4. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. Circulation [2013, 127: 96-103](#).
5. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. Eur Heart J [2015, 36: 1012-22](#).
6. Laufs U, Scharnagl H, Marz W. Statin intolerance. Curr Opin Lipidol [2015, 26: 492-501](#).