

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Intolleranza alle statine: una definizione proposta da un gruppo internazionale di lipidologi esperti

Arrigo FG Cicero, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

La così detta statino-intolleranza è un problema clinico, etico e amministrativo molto importante. Dal punto di vista clinico, è rilevante perché è uno dei maggiori determinanti dell'interruzione precoce del trattamento ipocolesterolemizzante con statine e uno degli ostacoli all'impiego di dosi piene di farmaco, che potrebbero consentire di raggiungere più facilmente gli obiettivi di LDL per categoria di rischio. Dal punto di vista etico, è essenziale riconoscere prontamente gli effetti collaterali associati all'impiego di statine, per impedire che effetti collaterali misconosciuti, talora anche per periodi lunghi, possano alterare la qualità di vita del paziente o portare a danno d'organo maggiore.

Infine, dal punto di vista amministrativo, già attualmente la nota 13 AIFA prevede la rimborsabilità in classe A (totale) dell'ezetimibe per i pazienti intolleranti a trattamento statinico. In un prossimo futuro tale rimborsabilità potrebbe anche interessare i soggetti ad alto rischio cardio-vascolare intolleranti a statina, che potrebbero essere candidati a trattamento con farmaci innovativi, come ad esempio i nuovi inibitori della PCSK9 (alirocumab, evolocumab).

Se da un lato il problema ha una rilevanza enorme per i motivi di cui sopra, la letteratura scientifica disponibile non definisce chiaramente la statino-intolleranza. Negli studi registrativi la non tolleranza di solito è codificata per eventi estremi (rabdo-miolisi o innalzamento dei livelli di CPK plasmatici > 10 volte il limite superiore di norma). La percezione di statino-intolleranza fra medici di medicina generale e specialisti territoriali e nella popolazione generale è molto più vaga e ampia e l'interruzione precoce del trattamento con statine sul territorio sembra essere più aderente a una definizione più ampia che non a una restrittiva.

Il documento di consenso rassicura in prima battuta pazienti e colleghi circa il valore assoluto del **CPK**, che, in assenza di sintomatologia mialgica, di per sé non dovrebbe costituire motivo valido per la sospensione di terapia con statina, specie in soggetti a rischio moderato-severo, se non per valori > 10 volte il limite superiore di norma.

La **mialgia** tipica è simmetrica e prevalentemente localizzata alle masse muscolari maggiori. Il rischio di miopatia sembra proporzionale al tempo di esposizione, alla dose, all'età, al consumo di alcool, al numero di comorbidità e coterapie. Il rischio appare minore con statine idrosolubili. La co-assunzione di succo di pompelmo è un fattore di rischio solo per assunzioni > 1 litro al giorno!

L'attenzione del medico agli effetti collaterali muscolari delle statine non deve tuttavia fargli dimenticare **altri possibili effetti collaterali**. La letteratura, infatti, riporta (anche se meno frequenti) effetti collaterali a carico del fegato (aumento delle transaminasi, che usualmente regredisce con la prosecuzione del trattamento), insonnia (attenuabile spostando la somministrazione del farmaco alla mattina) e alterazioni del tono dell'umore, infezioni delle vie aeree superiori, diabete di tipo 2 (dose-dipendente, in soggetti già predisposti a sviluppare diabete), alopecia e reazioni orticarioidi, cataratta e altri disturbi visivi, disfunzione erettile e calo della libido, tendinopatie e artralgie.

Pazienti che svolgono **attività fisica** moderata-intensa dovrebbero evitare (se possibile) di usare dosaggi alti di statine potenti, per un aumentato rischio di lesioni muscolo-tendinee e, in previsione di sforzi massimali, considerare la possibilità di sospendere la statina due giorni prima dell'evento.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Se i pazienti sono affetti da **ipotiroidismo** clinico o subclinico, questa condizione deve essere compensata farmacologicamente per almeno 3 mesi e fino a normalizzazione del quadro prima di iniziare terapia statinica, sia per limitare i rischi di miopatia che per partire da una valutazione obiettiva dell'ipercolesterolemia "primitiva" (ovvero non legata all'ipotiroidismo sottostante), al fine di non utilizzare dosi elevate e/o farmaci più potenti di quanto necessario alla gestione della condizione.

I pazienti con **epatopatia** cronica attiva richiedono un monitoraggio più intenso per i primi 3 mesi di trattamento (dosaggio delle transaminasi una volta al mese), ma è necessario prendere in considerazione la sospensione del trattamento solo per innalzamenti delle transaminasi > 2 volte il limite superiore di norma.

Anche per i pazienti con **insufficienza renale** cronica, non vi è indicazione alla sospensione del trattamento se non per peggioramento importante del quadro renale sottostante o rabdo-miolisi.

Infine, in considerazione di tutti i punti sopra riportati e partendo dalla constatazione che **circa il 50% dei pazienti apparentemente statino-intolleranti risponde positivamente al semplice cambio della molecola assunta**, il *panel* propone la seguente **definizione di statino-intolleranza**:

- incapacità di tollerare almeno due diverse statine, delle quali una alla dose iniziale (la più bassa disponibile) e l'altra a qualunque dose;
- intolleranza associata a manifestazioni cliniche e/o laboratoristiche tipiche;
- risoluzione di sintomi o segni (compresi gli esami di laboratorio) o miglioramento significativo degli stessi dopo riduzione della dose o sospensione della statina mal tollerata;
- sintomi o alterazioni di laboratorio non attribuibili a fattori predisponenti noti, incluse possibili interazioni farmacologiche.

Questa è una definizione clinicamente operativa e molto estensiva, anche se non prende in considerazione la ri-somministrazione del farmaco per rivalutare la reale intolleranza al farmaco dopo ri-esposizione, pratica poco gradita ai pazienti ma sicuramente efficace per l'identificazione definitiva dei pazienti realmente intolleranti. Questo tipo di approccio è peraltro quello richiesto dalla FDA per valutare la sicurezza di impiego dei nuovi inibitori sintetici delle PCSK9, che rivendicano un'indicazione proprio per la gestione di questa tipologia di pazienti.

- Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci [2015, 11: 1-232](#).
- 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](#).
- Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. Can J Cardiol [2013, 29: 1553-68](#).