

Position paper ANMCO: Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine

Michele Massimo Gulizia¹ (Coordinatore), Furio Colivicchi² (Coordinatore), Marcello Arca³,
Maurizio Giuseppe Abrignani⁴, Gian Piero Perna⁵, Gian Francesco Mureddu⁶,
Federico Nardi⁷, Carmine Riccio⁸

¹U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

²U.O.C. Cardiologia, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

³Centro Aterosclerosi, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Roma

⁴U.O.C. Cardiologia, Ospedale Civile Sant'Antonio Abate, Erice (TP)

⁵U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

⁶U.O.C. Cardiologia III, A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

⁷U.O.C. Cardiologia, Ospedale Castelli, Verbania

⁸U.O.C. Cardiologia e Riabilitazione Cardiologica, A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

Revisori del Documento

Pasquale Caldarola, Giacomo Chiarandà, Mario Chiatto, Mauro Mennuni, Marino Scherillo, Massimo Ugucconi

Consensus Document Approval Faculty

in Appendice

Statins are a class of drugs registered and prescribed to lower total and LDL-cholesterol. Clinical trials performed in the last 25 years have shown that these agents are effective in improving cardiovascular outcomes in several different clinical settings. However, in some cases statin treatment may be associated with significant side effects and adverse reactions. The occurrence of such adverse events during statin therapy may cause discontinuation of treatment together with the impossibility of achieving recommended lipid goals. The clinical condition in which patients experience major unacceptable symptoms and/or develop laboratory abnormalities during statin therapy is defined as statin intolerance. This document outlines the diagnostic and therapeutic pathways for the clinical management of patients with hypercholesterolemia and statin intolerance.

Key words. Intolerance; Diagnostic and therapeutic pathways; Intolerance; Statins.

G Ital Cardiol 2016;17(6):447-455

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Massimo Gulizia U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi",
Via Palermo 636, 95122 Catania
e-mail: michele.gulizia@alice.it

1. Introduzione	448
2. Sicurezza e tollerabilità della terapia con statine	449
2.1 Disturbi muscolari	449
2.2 Alterazioni della funzionalità epatica	451
2.3 Altri effetti collaterali e reazioni avverse	451
3. Come definire l'intolleranza alle statine nella pratica clinica?	451
3.1 Le definizioni internazionali	451
3.2 Sintesi operativa per la pratica clinica	452
4. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza muscolare alle statine	452
5. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza epatica alle statine	453
6. Considerazioni conclusive	454
7. Riassunto	454
8. Appendice	454
9. Bibliografia	454

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ANMCO	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
CK	creatininasi
C-LDL	colesterolo LDL
HMG-CoA	3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A
IS	intolleranza alle statine
NLA	National Lipid Association
SAMS	sintomi muscolari da statine

1. INTRODUZIONE

Le statine sono farmaci registrati per il trattamento dell'ipercolesterolemia. Questi principi attivi producono il loro effetto clinico fondamentale riducendo i livelli plasmatici del colesterolo totale e della sua frazione LDL, che riveste un ruolo centrale nella genesi della malattia cardiovascolare aterosclerotica. Tale modificazione dell'assetto lipidico viene ottenuta mediante l'inibizione a livello epatico della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, enzima chiave nella sintesi del colesterolo¹. La deplezione del colesterolo intracellulare epatico induce un incremento dell'espressione dei recettori di superficie cellulare che legano il colesterolo LDL (C-LDL) circolante sottraendolo al plasma. Quindi, come risultato finale, si avrà una riduzione del colesterolo plasmatico, sia per una diminuzione nella sintesi che per un aumentato catabolismo. Si riscontra, inoltre, anche un modesto ma significativo aumento dei livelli di colesterolo HDL e una riduzione dei trigliceridi¹.

Le statine differiscono fra loro per caratteristiche farmacocinetiche, metabolismo e vie di eliminazione e per efficacia nel ridurre il colesterolo plasmatico. Lovastatina e simvastati-

na, ad esempio, sono pro-farmaci, mentre le altre molecole sono assunte nella loro forma attiva. Pravastatina e rosuvastatina sono composti idrofili, mentre le altre statine sono lipofile. I composti lipofili vengono generalmente metabolizzati a composti più idrofili per essere escreti, mentre i composti idrofili sono più facilmente eliminati nelle urine senza essere modificati, il che riduce le potenziali interazioni tra farmaci. Con la sola eccezione di pravastatina e rosuvastatina, infine, tutte le statine sono metabolizzate a livello epatico dagli isoenzimi del citocromo P-450¹ (Tabella 1).

L'introduzione di questi farmaci nella pratica clinica ha sostanzialmente rivoluzionato la gestione del paziente con elevato rischio cardiovascolare, tanto in prevenzione primaria, che in prevenzione secondaria. In effetti, in tutti gli studi clinici condotti nell'arco degli ultimi 25 anni, la riduzione dei valori di colesterolemia ottenuta con le statine si è sempre accompagnata ad una significativa riduzione della morbilità cardiovascolare aterosclerotica^{1,2}. L'effetto clinico delle statine appare, inoltre, sostanzialmente indipendente dalla molecola utilizzata, ma, piuttosto, interamente riconducibile all'efficacia in termini di riduzione del C-LDL^{1,2}. Le valutazioni meta-analitiche dimostrano, infatti, che ad ogni abbassamento del C-LDL di circa 40 mg/dl (1 mmol/l), ottenuto in corso di trattamento con una qualsiasi statina, corrisponde una riduzione del rischio relativo di eventi cardiaci di natura ischemica di circa il 25%, del rischio di morte da tutte le cause del 10% e del rischio di ictus del 17%^{1,2}. Trattandosi di una riduzione del rischio relativo, il beneficio clinico della terapia con statine è sostanzialmente indipendente dalle caratteristiche del singolo paziente, che vedrà ridursi la probabilità di eventi cardiovascolari avversi in misura proporzionale al proprio iniziale profilo di rischio. Pertanto, quanto maggiore è il rischio cardiovascolare iniziale, tanto più consistente sarà il beneficio.

È opportuno precisare che, proprio in base alle evidenze scientifiche sopra riportate, in tutti i paesi occidentali si è assistito ad un progressivo incremento delle prescrizioni e della conseguente spesa farmaceutica per questi principi attivi. Nel nostro Paese, infatti, nell'anno 2014 il consumo di statine ha raggiunto le 66 DDD/1000 abitanti/die, con un aumento delle dosi utilizzate del 4% circa rispetto all'anno precedente³. Dall'analisi dei dati della spesa farmaceutica convenzionata italiana del 2014 emerge, inoltre, che questi farmaci sono responsabili di un costo complessivo pari ad oltre 646 milioni di euro per il Servizio Sa-

Tabella 1. Farmacocinetica ed effetti clinici delle statine.

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
Dose (mg)	10-80	40-80	20-40	20-40	5-40	10-40
Riduzione colesterolo LDL (%)	30-55	25-35	25-35	25-35	35-60	25-40
Somministrazione	Qualsiasi ora	Serale	Con i pasti	Serale	Qualsiasi ora	Serale
Assorbimento	30%	98%	30%	40%	50%	70%
Solubilità	Lipofila	Lipofila	Lipofila	Idrofila	Idrofila	Lipofila
Via metabolica primaria - citocromi	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP3A4 Minima	CYP2C9 Minima	CYP3A4
Metaboliti	Attivi	Inattivi	Attivi	Minimi inattivi	Assenti	Attivi
Escrezione renale	2%	6%	30%	60%	10%	15%
Escrezione epatica	90%	90%	70%	40%	90%	85%

nitario Nazionale, con un importo lordo pro-capite per anno di circa 11 euro³. La spesa è particolarmente rilevante, nonostante la quasi totalità di questi farmaci sia ormai priva di copertura brevettuale. Nel complesso, le statine incidono per il 3.2% sul totale della spesa farmaceutica convenzionata nazionale³.

2. SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DELLA TERAPIA CON STATINE

Le statine si sono dimostrate estremamente sicure nella stragrande maggioranza dei pazienti che ne fanno uso. Tuttavia, come tutti i farmaci, esse non sono totalmente esenti da effetti collaterali e possibili reazioni avverse. La comparsa di tali eventi sfavorevoli costituisce una delle principali cause di insufficiente aderenza alla terapia con statine e di conseguente mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Gli effetti collaterali delle statine sono correlabili a 4 fattori principali⁴⁻⁶:

1. *dose impiegata*: come per tutti i farmaci, gli effetti indesiderati delle statine sono correlati alla dose impiegata e sono stati riscontrati soprattutto in occasione del cosiddetto trattamento "intensivo", condotto con alte dosi di statine lipofile (atorvastatina e simvastatina);
2. *fattori esogeni*: alcoolismo ed eccessivo sforzo fisico possono determinare la comparsa di mialgie ed aumento nei livelli ematici degli enzimi muscolari in corso di terapia con statine;
3. *fattori endogeni*: l'età avanzata, il sesso femminile, il basso peso corporeo sono tutti elementi che possono favorire la comparsa di effetti collaterali durante la terapia con statine, soprattutto in presenza di malattie sistemiche (dysfunzioni renali e epatiche), disfunzioni tiroidee (ipotiroidismo) e malattie muscolari metaboliche congenite (malattia di McArdle, deficit di carnitina, miopatie congenite). Un elenco completo dei fattori esogeni ed endogeni correlati agli effetti collaterali delle statine è riportato nella Tabella 2;

Tabella 2. Fattori esogeni ed endogeni correlati agli effetti collaterali delle statine.

Fattori di rischio	
Antropometrici	Età avanzata (>75 anni) Sesso femminile Etnia asiatica Basso peso corporeo
Patologie concomitanti	Infezioni acute Ipotiroidismo Malattia renale cronica Cirrosi epatica Ostruzione vie biliari Infezione HIV Deficit di vitamina D
Storia clinica	Pregresso rilievo di elevati valori di CK Storia di dolori muscolari Malattie neuromuscolari Storia di reazioni avverse alle statine
Altri fattori	Tossicodipendenza Abuso etilico Esercizio fisico intenso e frequente Uso di succo di pompelmo

CK, creatininasasi.

4. *interazioni farmacologiche*: il 58% degli effetti collaterali più gravi delle statine è correlato ad interazioni con altri farmaci e si verifica soprattutto in caso di impiego di statine metabolizzate a livello del citocromo P-450. L'uso di farmaci che possono interagire con le statine deve pertanto essere considerato con attenzione nella valutazione delle reazioni avverse a questi farmaci. Un elenco è riportato in Tabella 3.

2.1 Disturbi muscolari

I più frequenti eventi avversi associati al trattamento con statine sono i disturbi a carico della muscolatura scheletrica, indicati come SAMS nella letteratura scientifica internazionale (*statin-associated muscle symptoms*)⁴. I pazienti possono presentare sintomatologia dolorosa muscolare persistente, simmetrica, che interessa tipicamente la muscolatura prossimale degli arti, spesso associata a rigidità ed astenia^{4,7,8}. Queste mialgie, che insorgono generalmente all'inizio del trattamento (da 4 settimane a 6 mesi), hanno intensità molto variabile e compaiono, nella gran parte dei casi, in assenza di qualsiasi alterazione a carico dei livelli plasmatici degli indici di citolisi muscolare, come la creatininasasi (CK)^{4,7,8}. Aumenti modesti di CK possono peraltro essere osservati anche in assenza di mialgia. In casi rari si può verificare una "miopatia o miosite" (presenza di mialgie associate ad elevazione marcata dei valori di CK, in genere >10 volte rispetto ai valori normali) o una rhabdomiolisi (sintomatologia muscolare associata ad elevazione della CK >10 000 UI/l o >40 volte rispetto ai valori normali, mioglobinuria ed insufficienza renale acuta)^{4,7,8}.

Nel complesso, tuttavia, la diagnosi certa di danno muscolare da statine può presentare notevoli difficoltà nella pratica clinica. Per tentare di superare queste incertezze, sono stati proposti diversi criteri per la definizione di miopatia indotta da statine. In particolare, il recente Consensus Panel della Società Europea dell'Aterosclerosi⁴, pur evitando di utilizzare il

Tabella 3. Principali interazioni farmacologiche delle statine.

Farmaci	Statina utilizzabile o da evitare
Fibrati	<i>Fenofibrato</i> – possibile terapia con statine ma è necessario controllo di CK per rischio di miopatia <i>Gemfibrozil</i> – non utilizzare statine
Ciclosporina	Preferibile non utilizzare statine
Antifungini (azolici)	Preferibile non utilizzare statine
Antibiotici macrolidi (eritromicina, claritromicina)	Preferibile non utilizzare statine
Inibitori della proteasi	Possibile terapia con pravastatina
Amiodarone	Preferibile non utilizzare simvastatina o lovastatina
Dronedarone	Preferibile non utilizzare simvastatina o lovastatina
Calcioantagonisti	<i>Verapamil</i> e <i>diltiazem</i> – preferibile non utilizzare simvastatina
Ranolazina	Preferibile non utilizzare simvastatina

CK, creatininasasi.

termine di "intolleranza", ha suggerito di classificare i SAMS sulla base dei sintomi e dell'aumento della concentrazione plasmatica della CK. Sulla base di questi criteri sono stati distinti diversi casi (Tabella 4).

Nei grandi studi clinici condotti nell'arco degli ultimi 25 anni l'incidenza di SAMS nei pazienti trattati con statine non è risultata diversa rispetto a quella rilevata nei soggetti trattati con placebo e si è attestata intorno al 13%⁹ (Tabella 5). La rabdomiolisi, inoltre, è stata raramente riscontrata negli studi clinici (0.03% nei pazienti trattati con statine e 0.02% nei pazienti trattati con placebo), mentre il tasso di interruzione del trattamento per problemi muscolari è risultato pari allo 0.5% circa (0.49% nei pazienti trattati con statine e 0.47% nei pazienti trattati con placebo). Si deve, tuttavia, sottolineare che nella gran parte degli studi i SAMS non sono stati valutati in modo sistematico, le definizioni di mialgia e miopatia non erano standardizzate ed i valori di CK durante il trattamento non sono stati sempre raccolti ed adeguatamente riportati⁹.

Lo scenario che emerge dagli studi osservazionali sulla pratica clinica è del tutto diverso rispetto a quanto riscontrato negli studi clinici. In effetti, le stime condotte in ambito clinico indu-

cono a credere che il 25-30% dei pazienti avviati al trattamento con statine può sviluppare SAMS durante il follow-up^{10,11}. Questi eventi avversi portano alla sospensione del trattamento nella gran parte dei casi¹⁰. Un'interruzione definitiva della terapia è molto frequente, soprattutto nei pazienti che hanno presentato disturbi di maggiore rilievo o consistente elevazione dei valori di CK^{10,11}. D'altro canto, molti dei pazienti che hanno interrotto la terapia con statine per SAMS riprendono la cura con una statina diversa in epoca successiva, senza sviluppare ulteriori complicanze^{10,11}. Nel loro insieme, comunque, i dati del cosiddetto "mondo reale" sono sostanzialmente diversi da quelli degli studi clinici, in cui la sicurezza delle statine è sovrapposibile a quella del placebo^{9,11}. Questo aspetto è spiegabile, almeno in parte, dalla stretta selezione dei pazienti negli studi clinici, dai quali sono esclusi soggetti affetti da malattie concomitanti di rilievo, potenzialmente predisponenti ad effetti collaterali. È anche vero però che l'incidenza di rabdomiolisi nel "mondo reale" è estremamente bassa e non dissimile da quella rilevata negli studi clinici (pari allo 0.01%)¹².

Infine, si deve nuovamente sottolineare che esistono numerose condizioni cliniche che possono associarsi a sintomi

Tabella 4. Definizioni dei sintomi muscolari associati alla terapia con statine proposte dal Consensus Panel della Società Europea dell'Aterosclerosi⁴.

Sintomi	Biomarcatore	Commento
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Normali valori di CK	Comunemente definita «mialgia»; rapporto causale con la terapia statinica non sempre certo ed evidente. Opportuno un approfondimento clinico.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK <4x ULN	La comparsa di sintomi associati ad una modesta elevazione dei valori di CK è generalmente riconducibile ad attività fisica. Opportuno un approfondimento clinico (verifica della funzionalità tiroidea) con ridefinizione del profilo di rischio cardiovascolare. Possibile l'interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK 4-10x ULN	Condizione di maggiore rilievo clinico, si associa ad un maggiore rischio di significative problematiche muscolari. Opportuna l'interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK >10x ULN	Definita «miopatia» o «miosite» dagli Enti Regolatori internazionali. Incidenza di 1 su 10 000 trattati/anno. Dolore muscolare intenso, prossimale con perdita di forza. Spesso presente una patologia muscolare di rilievo preesistente. Necessaria interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK >40x ULN	Definita «rabdomiolisi» se accompagnata da riduzione della funzionalità renale e/o mioglobinuria.
Assenti	Incremento di CK <4x ULN	Rilievo accidentale di elevazione di CK in corso di terapia con statina; opportuna valutazione della funzione tiroidea e della correlazione con l'esercizio fisico.
Assenti	Incremento di CK >4x ULN	Quadro di incerto significato clinico, richiede controlli ripetuti ed approfondita valutazione clinica.

CK, creatininasia; ULN, limite superiore della norma.

Tabella 5. Incidenza dei sintomi muscolari associati alla terapia con statine negli studi clinici.

Variabile	Gruppo trattato	Gruppo placebo	p
Qualsiasi disturbo muscolare	12.7%	12.3%	0.06
CK >5x ULN	0.3%	0.1%	0.11
CK >10x ULN	0.2%	0.1%	0.28
Rabdomiolisi	0.03%	0.02%	0.48
Interruzione della terapia per disturbi muscolari	0.49%	0.46%	0.75

CK, creatininasia; ULN, limite superiore della norma.

muscolari e ad alterazioni biochimiche sovrapponibili a quelli tipici della miopatia indotta da statine (Tabella 2). Tra queste ricordiamo l'età avanzata, la malattia renale cronica di grado severo, l'ipotiroidismo non trattato, il deficit di vitamina D e alcune patologie neuromuscolari⁴⁻⁶. Particolarmente rilevante, inoltre, può essere l'interazione sfavorevole con diversi farmaci, che può accrescere le concentrazioni plasmatiche delle statine e aumentare il rischio di eventi avversi⁴⁻⁶ (Tabella 3).

2.2 Alterazioni della funzionalità epatica

Negli studi clinici un'alterazione asintomatica dei test di funzionalità epatica (incremento dei valori delle transaminasi >3 volte rispetto ai valori normali) è stata riscontrata nello 0.5-2% dei pazienti trattati con statine¹³. Queste anomalie sono più frequenti nei pazienti che assumono dosi più elevate di statine e compaiono abitualmente entro 4-12 settimane dall'inizio del trattamento¹⁴. In molti casi, tuttavia, le anomalie epatiche sono riconducibili ad una interazione sfavorevole con altri farmaci più che ad una tossicità diretta delle statine¹⁴. Nella pratica clinica corrente il rilievo di tali alterazioni determina, quasi invariabilmente, l'interruzione del trattamento con statine¹⁵.

2.3 Altri effetti collaterali e reazioni avverse

Anche se i SAMS e le alterazioni asintomatiche della funzionalità epatica sono gli eventi avversi di più frequente rilievo in corso di terapia con statine, altri effetti collaterali sono riscontrabili, anche se con frequenza decisamente inferiore⁵ (Tabella 6).

3. COME DEFINIRE L'INTOLLERANZA ALLE STATINE NELLA PRATICA CLINICA?

In effetti, la comparsa degli eventi sfavorevoli sopra descritti durante un trattamento con statine può determinare la necessità di modificare la posologia (ridurre la dose e/o la frequenza delle assunzioni), ovvero di interrompere, temporaneamente o definitivamente, la terapia. In generale, nella pratica clinica corrente, si parla di "intolleranza alle statine" (IS) nei casi in cui la comparsa di effetti collaterali clinicamente significativi e/o di rilevanti reazioni avverse determina l'interruzione della terapia. A tutt'oggi manca, tuttavia, una definizione univoca e condivisa del fenomeno nel nostro Paese.

Tabella 6. Possibili effetti collaterali segnalati in associazione alla terapia con statine.

Organi/apparati	Effetti collaterali
Apparato respiratorio	Aumentato rischio di polmonite interstiziale dello 0.01% Aumentato rischio di infezioni delle prime vie aeree dell'1%
Sistema nervoso	Cefalea (2-17%) Vertigini (1-4%) Astenia (1-4%)
Metabolismo	Aumento del rischio relativo di insorgenza di diabete mellito, con 1 nuovo caso di diabete ogni 255 pazienti trattati per 4 anni
Occhio	Segnalazioni di un possibile aumento del rischio di cataratta
Apparato gastroenterico	Dispepsia (1-5%) Costipazione (1-5%)

Questo aspetto risulta particolarmente rilevante per le sue implicazioni cliniche e regolatorie, anche in vista dell'introduzione di nuovi farmaci ipolipemizzanti non statinici (inibitori della proteina PCSK9), potenzialmente utili in caso di IS.

In generale, l'IS potrebbe essere definita come una condizione in cui, durante la terapia con statine, insorgano sintomi inaccettabili per il paziente e/o alterazioni dei parametri di laboratorio che suggeriscano la possibilità di un rischio clinico significativo. Tanto i sintomi quanto le alterazioni biochimiche dovrebbero essere reversibili e correlabili con certezza alla terapia con statine. La comparsa di tali eventi avversi può comportare l'interruzione del trattamento¹⁶. Nella gran parte dei casi il quadro di IS è dominato dalla percezione del paziente di una sostanziale impossibilità a proseguire la terapia per la presenza di sintomi invalidanti, mentre sono meno frequenti i casi in cui l'IS è legata alla comparsa di alterazioni asintomatiche nei parametri di laboratorio. Tuttavia, in una non trascurabile percentuale di casi il farmaco viene sospeso dal medico per un'abnorme percezione del rischio clinico associato al trattamento, in assenza di problemi clinici rilevanti¹⁵⁻¹⁷. La corretta identificazione di una reale condizione di IS risulta, pertanto, particolarmente importante al fine di evitare incongrue interruzioni della terapia. Tali provvedimenti, infatti, possono esporre i pazienti al rischio di eventi cardiovascolari avversi¹⁵⁻¹⁷.

3.1 Le definizioni internazionali

Nell'arco degli ultimi anni diverse associazioni scientifiche e professionali hanno inteso sancire l'effettiva esistenza di una specifica condizione clinica definibile come IS. Sono state, quindi, proposte alcune possibili definizioni per questo complesso fenomeno¹⁶⁻¹⁹. In particolare, nel 2013 la Canadian Working Group Consensus Conference on Diagnosis, Prevention and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance ha presentato un articolato documento sul problema dell'IS¹⁸. Il gruppo canadese propone di definire l'IS come una sindrome clinica a se stante, caratterizzata da:

1. incapacità di utilizzare le statine per ridurre il C-LDL e il rischio cardiovascolare in ragione della presenza di sintomi e/o alterazioni biochimiche che possono essere temporaneamente attribuite all'inizio o all'incremento di un trattamento con statine. La correlazione tra statine e disturbi può essere confermata dall'interruzione e dal successivo riavvio del trattamento (intervento di *rechallenge*);
2. l'IS può essere completa (intolleranza per qualsiasi statina a qualsiasi dose) o parziale (intolleranza per alcune statine o per alcuni dosaggi);
3. l'IS non è riconducibile a condizioni cliniche modificabili (ipotiroidismo, interazioni farmacologiche, patologie intercorrenti).

Nel 2014 anche la National Lipid Association (NLA) statunitense ha presentato un documento sull'IS¹⁹. La NLA propone che l'IS sia identificata come un insieme di sintomi, segni ed anomalie di laboratorio ricondotti dal paziente e/o dal medico al trattamento con statine. Tali disturbi sono ritenuti invalidanti dal paziente in quanto interferiscono in modo inaccettabile con le normali attività quotidiane e rendono necessaria l'interruzione o la riduzione della terapia. In alcuni casi la decisione di interrompere o ridurre il dosaggio del farmaco può essere assunta dal medico per la comparsa di alterazioni asintomatiche degli esami ematochimici (elevazione dei valori di CK o di transaminasi), che suggeriscono

la presenza di un significativo rischio di eventi avversi. La NLA sottolinea la necessità di una valutazione approfondita del singolo caso che tenga in debito conto tutti gli aspetti della comunicazione tra medico e paziente (*patient centered approach*), evitando interruzioni incongrue per quadri sintomatologici non effettivamente riconducibili ad una eventuale tossicità delle statine. La NLA propone poi una definizione operativa pratica per l'IS: "L'IS è una sindrome clinica caratterizzata dall'impossibilità di tollerare almeno due statine: una al dosaggio iniziale più basso e la seconda in qualsiasi dosaggio. Tale condizione è determinata dalla comparsa di sintomi e/o anomalie degli esami di laboratorio che sono temporalmente correlati alla terapia con statine, scompaiono con l'interruzione e ricompaiono in caso di ripresa del trattamento. Ogni possibile causa rimuovibile di IS deve essere esclusa (ipotiroidismo, interazioni farmacologiche, malattie intercorrenti, esercizio fisico intenso, patologia muscolare sottostante). Nel dettaglio, le dosi iniziali di statina sono le seguenti: rosuvastatina 5 mg/die, simvastatina 10 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die e fluvastatina 40 mg/die".

3.2 Sintesi operativa per la pratica clinica

Tenuto conto delle incertezze nel giungere in molti casi ad una diagnosi certa di IS, un approccio semplificato all'individuazione e caratterizzazione di tale condizione può essere di grande

aiuto nella gestione clinica del paziente. Pertanto, si ritiene che il sospetto di IS deve basarsi sulla natura della sintomatologia muscolare, sulla presenza di un aumento della CK e/o delle transaminasi e sull'associazione temporale con l'uso della statina, la sua interruzione e la ripresa della terapia (*rechallenge*).

Si propongono le seguenti definizioni:

1. "intolleranza muscolare alle statine": il paziente presenta sintomi muscolari clinicamente rilevanti, associati o meno ad un aumento significativo della CK, che recedono dopo la sospensione della statina e ricorrono dopo *rechallenge*;
2. "intolleranza epatica alle statine": il paziente presenta un aumento significativo delle transaminasi (>3 volte il limite superiore della norma), che recede dopo la sospensione della statina e ricorre dopo *rechallenge*;
3. "intolleranza completa" nel caso in cui le reazioni avverse si manifestano con tutte le statine a qualsiasi dosaggio;
4. "intolleranza incompleta" se il paziente è in grado di tollerare dosi ridotte di una qualsiasi statina.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NEL PAZIENTE CON INTOLLERANZA MUSCOLARE ALLE STATINE (Figura 1)

Se il paziente lamenta disturbi muscolari in corso di trattamento con statine, occorre innanzitutto procedere al controllo della

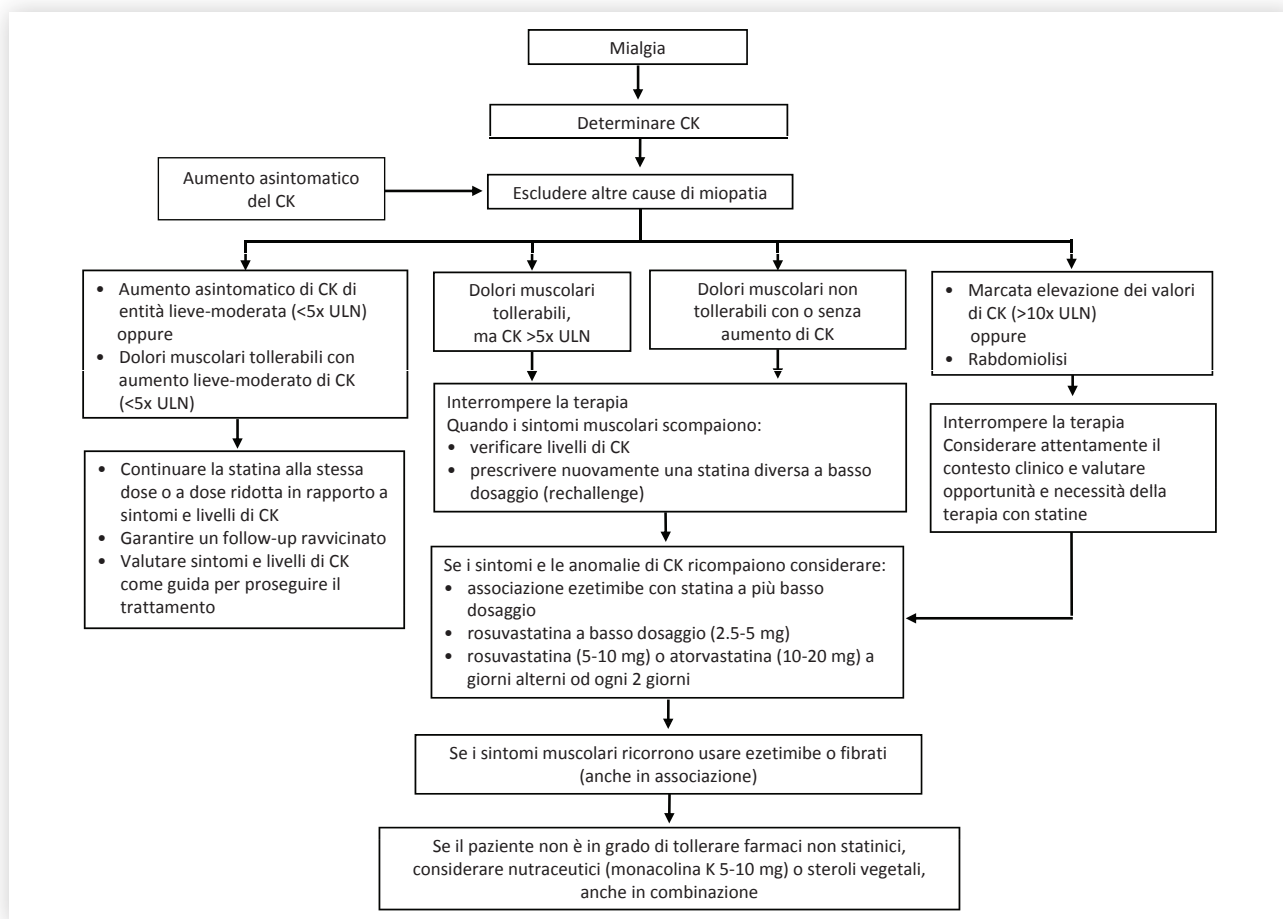


Figura 1. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza muscolare alle statine. CK, creatininas; ULN, limite superiore della norma.

CK. Al riguardo, è sempre raccomandabile eseguire il dosaggio della CK prima di iniziare il trattamento con qualsiasi statina.

Nel caso in cui si osservi un valore molto elevato (nel range della rhabdmiolisi), occorre immediatamente sospendere l'assunzione del farmaco e sorvegliare con estrema attenzione la funzione renale, disponendo un eventuale ricovero. Se i valori di CK sono >5 volte i valori normali, occorre sospendere il farmaco e valutare la presenza di fattori che possono aumentare il rischio di mialgia/miopia. In particolare, è necessario escludere la presenza di ipotiroidismo, polimialgia reumatica, patologia osteoarticolare o una recente intensa attività fisica. Nel caso in cui non siano presenti cause secondarie, si deve prevedere il *rechallenge*, prescrivendo la nuova assunzione di una statina (quella precedentemente usata, oppure una diversa in base alle caratteristiche farmacocinetiche). Nel caso in cui i sintomi muscolari (associati o meno all'aumento della CK) ricompaiono, si può considerare confermata la presenza di IS.

Nel caso in cui i livelli della CK siano <5 volte i valori normali, ma i sintomi mialgici siano considerati dal paziente come intollerabili, si può sospendere la statina. Una volta scomparsi i sintomi si deve prevedere il *rechallenge*, prescrivendo la nuova assunzione di una statina (quella precedentemente usata, oppure una diversa in base alle caratteristiche farmacocinetiche). Nel caso in cui i sintomi muscolari (associati o meno all'aumento della CK) ricompaiono, si può considerare confermata la presenza di intolleranza.

La gestione del paziente con "IS confermata" dovrebbe prevedere:

1. un ulteriore tentativo di prescrizione di una statina diversa da quella/quelle inizialmente utilizzate (molecola lipofila vs molecola idrofila) e/o con diverso metabolismo (CYP3A4 o CYP2C9), iniziando con un dosaggio minimo per poi incrementarlo fino a quello ritenuto ottimale;
2. prescrizione di una statina a basso/minimo dosaggio in associazione con ezetimibe (inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo);
3. prescrizione di statine a lunga emivita (atorvastatina e rosuvastatina), somministrate a giorni alterni o ogni 2 giorni, in dosi basse/minime;
4. prescrizione di ezetimibe in monoterapia o in associazione con nutraceutici, in relazione all'obiettivo di riduzione del C-LDL.

Occorre sottolineare che la sequenza di questi interventi tiene conto della relativa efficacia delle singole opzioni. L'uso di ezetimibe o nutraceutici, infatti, consente di ottenere una riduzione relativamente modesta del C-LDL rispetto ad una terapia con statine, anche quando le statine siano utilizzate in dosi ridotte e refratte nell'arco della settimana. Infine, una nuova possibilità è offerta dai nuovi farmaci ipolipemizzanti non statinici, con particolare riguardo per gli inibitori della proteina PCSK9. Al momento, tuttavia, questi farmaci (alirocumab ed evolocumab) sono disponibili in fascia C, con costi totalmente a carico del cittadino.

5. PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NEL PAZIENTE CON INTOLLERANZA EPATICA ALLE STATINE (Figura 2)

Occorre tenere presente che un aumento dei valori basali delle transaminasi epatiche <3 volte i limiti superiori della norma non è una controindicazione alla terapia con statine. Molti pazienti

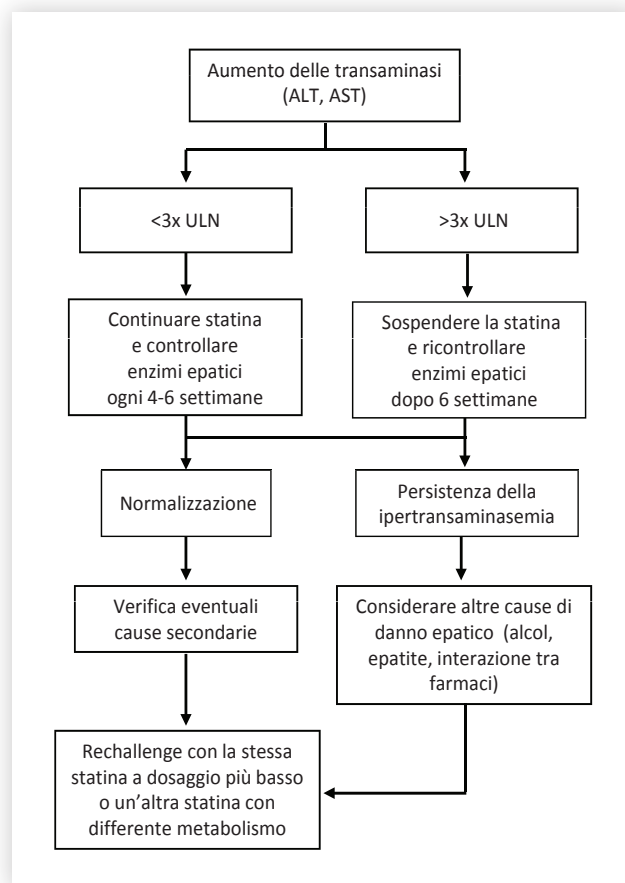


Figura 2. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza epatica alle statine. ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; ULN, limite superiore della norma.

con diabete mellito, sindrome metabolica o obesità mostrano livelli di transaminasi fluttuanti tra 1-3 volte i limiti superiori della norma²⁰ a causa della presenza di steatoepatite non alcolica.

Se nel corso della terapia con statine compare un incremento delle transaminasi >3 volte la norma è raccomandabile la sospensione del farmaco. Non esiste consenso circa il momento migliore per ricontrollare i valori delle transaminasi. In alcuni studi clinici con statine, i test di funzionalità epatica sono stati ricontrollati dopo 2-3 settimane con evidenza di normalizzazione dei valori in oltre il 70% dei casi. Altri autori suggeriscono di ripetere il test dopo 6 settimane²¹.

Dopo avere stabilito l'assenza di altre cause responsabili dell'incremento delle transaminasi, si deve prevedere il *rechallenge*, prescrivendo la nuova assunzione di una statina (quella precedentemente usata, oppure una diversa in base alle caratteristiche farmacocinetiche). Se l'elevazione dei livelli delle transaminasi si ripresenta, devono essere considerate altre opzioni.

Vista la maggiore incidenza di alterazioni epatiche in caso di uso di dosi elevati di statine, si può prevedere la prescrizione di dosi contenute o refratte nell'arco della settimana. Il controllo delle transaminasi dovrebbe essere effettuato mensilmente nei primi 3-4 mesi e successivamente con cadenza trimestrale. Inoltre, può essere considerato l'uso di statine che non sono metabolizzate dal fegato (pravastatina o rosuvastatina) o l'uso di composti non statinici.

6. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Le statine sono attualmente il principale presidio terapeutico nei pazienti con ipercolesterolemia e rappresentano un trattamento cui non è etico rinunciare in condizioni di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato (ad esempio in soggetti diabetici e/o con malattia cardiovascolare documentata). D'altro canto l'IS rappresenta una condizione in cui l'opportunità di continuare un trattamento potenzialmente "salvavita" contrasta con il principio terapeutico fondamentale di non creare danni iatrogeni (*primum non nocere*). È pertanto essenziale attuare procedure univoche e condivise, che possano garantire la prosecuzione di un trattamento ipolipemizzante ottimale, nel rispetto delle esigenze di sicurezza del paziente. I percorsi diagnostico-terapeutici proposti in questo documento rappresentano la sintesi delle conoscenze attuali e delle migliori pratiche cliniche disponibili. È, infine, indispensabile precisare che il percorso diagnostico e terapeutico del singolo paziente con IS deve essere completamente e precisamente documentato. In particolare, la procedura di *rechallenge* deve essere adeguatamente verificata ed ogni variazione terapeutica opportunamente registrata. Solo queste accortezze possono garantire la massima appropriatezza e la massima trasparenza nell'impiego delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale, anche in vista del possibile uso di nuovi farmaci non statinici di elevato costo.

7. RIASSUNTO

Le statine sono farmaci registrati per il trattamento dell'ipercolesterolemia e producono il loro effetto clinico fondamentale riducendo i livelli plasmatici del colesterolo totale e della sua frazione LDL. In tutti gli studi clinici condotti nell'arco degli ultimi 25 anni, la riduzione dei valori di colesterolemia ottenuta con le statine si è sempre accompagnata ad una significativa riduzione della morbilità cardiovascolare. Le statine si sono dimostrate sicure nella stragrande maggioranza dei pazienti che ne fanno uso. Tuttavia, esse non sono totalmente esenti da effetti collaterali e reazioni avverse. La comparsa di tali eventi sfavorevoli costituisce una delle principali cause di insufficiente ade-

renza e del conseguente mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici. In generale, l'intolleranza alle statine viene definita come una condizione in cui, durante la terapia con tali farmaci, insorgono sintomi inaccettabili per il paziente e/o alterazioni dei parametri di laboratorio che suggeriscano la possibilità di un rischio clinico significativo. In questo documento viene delineato un percorso diagnostico-terapeutico per la gestione clinica dell'intolleranza alle statine in pazienti affetti da ipercolesterolemia.

Parole chiave. Intolleranza; Percorsi diagnostico-terapeutici; Statine.

8. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

Alunni Gianfranco, Amico Antonio Francesco, Amodeo Vincenzo, Angeli Fabio, Aspromonte Nadia, Audo Andrea, Azzarito Michele, Battistoni Ilaria, Bianca Innocenzo, Bisceglia Irma, Bongarzone Amedeo, Bonvicini Marco, Cacciavillani Luisa, Calcutti Giacinto, Capechi Alessandro, Caporale Roberto, Caretta Giorgio, Carmina Maria Gabriella, Casazza Franco, Casolo Giancarlo, Cassin Matteo, Casu Gavino, Cemin Roberto, Chiarella Francesco, Cibinel Gian Alfonso, Ciccone Marco Matteo, Cicini Maria Paola, Clerico Aldo, D'Agostino Carlo, De Luca Leonardo, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Del Sindaco Donatella, Di Fusco Stefania Angela, Di Lenarda Andrea, Di Tano Giuseppe, Egidy Assenza Gabriele, Egman Sabrina, Enea Iolanda, Fattiroli Francesco, Francese Giuseppina Maura, Gabrielli Domenico, Geraci Giovanna, Giardina Achille, Greco Cesare, Gregorio Giovanni, Iacoviello Massimo, Khoury Georgette, Ledda Antonietta, Lucà Fabiana, Macera Francesca, Marini Marco, Mascia Franco, Masson Serge, Maurea Nicola, Mazzanti Marco, Menotti Alberto, Menozzi Alberto, Mininni Nicola, Molon Giulio, Moreo Antonella, Moretti Luciano, Mortara Andrea, Murrone Adriano, Musumeci Giuseppe, Navazio Alessandro, Nicolosi Pier Luigi, Oliva Fabrizio, Oreglia Jacopo, Parato Vito Maurizio, Parrini Iris, Patanè Leonardo, Pini Daniela, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Procaccini Vincenza, Pugliese Francesco Rocco, Pulignano Giovanni, Radini Donatella, Rao Carmelo Massimiliano, Rasetti Gerardo, Roncon Loris, Rossini Roberta, Ruggieri Maria Pia, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Saurò Rosario, Scalvini Simonetta, Severi Silva, Sicuro Marco, Silvestri Paolo, Sisto Francesco, Tarantini Luigi, Themistoclakis Sakis, Urbinati Stefano, Valente Serafina, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio, Zuin Guerrino.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
3. Gruppo di Lavoro dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2014. Roma, luglio 2015. www.agenziafarmaco.gov.it
4. 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.
5. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:935-55.
6. Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011;4:155-66.
7. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.
8. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med* 2011;78:393-403.
9. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014;168:6-15.
10. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:526-34.
11. Newman CB, Tobert JA. Statin Intolerance. Reconciling clinical trials and clinical experience. *JAMA* 2015;313:1011-2.
12. Andrade SE, Graham DJ, Staffa JA, et al. Health plan administrative databases can efficiently identify serious myopathy and rhabdomyolysis. *J Clin Epidemiol* 2005;58:171-4.
13. de Denus S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24:584-91.

PERCORSI CLINICI NELL'INTOLLERANZA ALLE STATINE

- 14.** Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, Del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2015;47:4-11.
- 15.** Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2652-7.
- 16.** Stulc T, Ceška R, Gotto AM Jr. Statin intolerance: the clinician's perspective. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:69.
- 17.** Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011;152:56-60.
- 18.** 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.
- 19.** Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA; National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3 Suppl):S72-81.
- 20.** Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 2008;48:662-9.
- 21.** Anfossi G, Massucco P, Bonomo K, Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:215-24.