

## Diagnosi e gestione degli eventi avversi muscolo-scheletrici associati alla terapia con statine

Le statine sono i farmaci più efficaci e meglio tollerati per il trattamento della dislipidemia. Tuttavia, eventi avversi a questi farmaci, anche se relativamente rari, possono avere un significativo effetto sull'aderenza alla terapia. Infatti, circa il 20% dei soggetti in terapia con statina non è in grado di assumerla ogni giorno a causa di intolleranza e il 40-75% dei pazienti interrompe la terapia dopo 1-2 anni dall'inizio del trattamento. Tuttavia, la diagnosi di intolleranza è certa solo nel 5-6%. Inoltre, la percentuale diminuisce ulteriormente al 2-3% se si applica un approccio diagnostico graduale che prevede: esame fisico meticoloso del paziente, valutazione della sua storia pregressa, valutazione dei farmaci interagenti ed esclusione dei possibili fattori di rischio che potrebbero aumentare il rischio di intolleranza al farmaco, tra cui l'effetto nocebo (sintomi psicologicamente condizionati dalle aspettative negative dovute alla conoscenza degli effetti avversi del farmaco).

La causa più rilevante e frequente di intolleranza alle statine è sicuramente rappresentata dai sintomi muscolari (*statin associated muscle symptoms*, SAMS). In una pubblicazione del 2015 l'EAS ha proposto di considerare tutti i dolori muscolari (dolore, debolezza, crampi, ecc.) come 'sintomi muscolari', suddivisi in base alla presenza o assenza di un aumento di creatinofosfochinasi (CPK). Dolore e debolezza sono in genere simmetrici e prossimali e generalmente colpiscono grandi gruppi muscolari (cosce, polpacci, schiena). Debolezza e disagio compaiono tipicamente presto (4-6 settimane dopo l'inizio del trattamento con statine), ma possono anche comparire dopo anni dal trattamento. I dati epidemiologici presenti in letteratura riguardo all'incidenza di SAMS differiscono se si considerano trial clinici o studi osservazionali. I dati provenienti da registri di pazienti, così come dalla pratica clinica, indicano che i pazienti in trattamento con statina che riportano SAMS variano dal 7% al 29%. Per contro, la proporzione di pazienti che riporta sintomi muscolari in studi clinici controllati, randomizzati (RCT) e in doppio cieco è molto più bassa, con tassi simili nei gruppi trattamento e placebo. In questi studi, l'incidenza di miopatia va infatti dall'1,5 al 5% circa. Questa discrepanza tra RCT e pratica clini-

ca può essere dovuta principalmente al fatto che negli studi clinici: a) sono generalmente presenti criteri di esclusione restrittivi, per cui non vengono inclusi i pazienti che presentano caratteristiche che potrebbero predisporre a SAMS; b) la modalità del doppio cieco minimizza il rischio di effetto nocebo.

L'assenza di accordo su una definizione di intolleranza alle statine e dei sintomi muscolari associati a questi farmaci e la mancanza di un questionario validato per la valutazione dei sintomi muscolari complicano il processo diagnostico dei SAMS. Alla carenza di strumenti si aggiungono le difficoltà intrinseche nell'identificazione di questa condizione. Il mancato riconoscimento non è inusuale, perché sintomi come dolore muscolare, fatica e crampi notturni sono molto comuni. Il dolore articolare spesso è confuso con la mialgia, ma è un effetto avverso poco comune e si dovrebbe indagare per un'altra eziologia. La probabilità che i sintomi siano associati causalmente alla terapia aumenta se i dolori sono simmetrici, bilaterali piuttosto che unilaterali, e se colpiscono grandi muscoli come schiena, glutei, cosce e polpacci. Inoltre, sintomi muscolari che appaiono solo dopo pochi giorni dalla prima somministrazione del farmaco sono inusuali, poiché in genere i SAMS compaiono da settimane a mesi dopo l'inizio della terapia o dopo l'incremento della dose (il 75% dei pazienti riporta SAMS nelle prime 12 settimane). Similmente, è poco probabile che sintomi muscolari che compaiono dopo anni dall'inizio del trattamento con statine senza che vi siano state modifiche nel regime terapeutico siano dei SAMS.

### LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON SAMS

Una corretta gestione del paziente che presenta SAMS prevede diverse fasi. La prima fase, quella di *patient assessment*, consiste nella valutazione generale del soggetto in trattamento con questa classe di farmaci. Comprende la verifica che l'indicazione terapeutica della statina sia corretta e che il paziente sia consapevole del beneficio della terapia e della riduzione del rischio correlata, e prevede inoltre la valutazione delle caratteristiche che limitano o precludono l'uso del farmaco. Il clinico deve assicurarsi che il paziente sia consapevole delle indicazioni terapeutiche delle statine, che ne conosca i benefici e la sicurezza e che sia stato opportunamente informato per limitare il rischio di effetto nocebo. Infine, deve essere valutata la statina che ha causato sintomi muscolari o livelli anomali del biomarker, includendo informazioni riguardo a dosaggio, durata del trattamento, tipologia e lo-

*“Il mancato riconoscimento della SAMS (statin associated muscle symptoms) non è inusuale, perché sintomi come dolore muscolare, fatica e crampi notturni sono molto comuni”*

## FATTORI DI RISCHIO PER EVENTI AVVERSI MUSCOLO-SCHELETRICI ASSOCIATI ALLA TERAPIA CON STATINE (SAMS)

<b>Fattori antropometrici</b>	Età >80 anni (cautela per >75 anni), sesso femminile, basso IMC, etnia asiatica
<b>Condizioni concomitanti</b>	Infezioni acute, ipotiroidismo (trattato e non), danno renale (malattia renale cronica di grado 3, 4, e 5) o epatico, ostruzione dell'albero biliare, trapianto d'organo, traumi severi, HIV, diabete mellito, mancanza vitamina D Terapia con antipsicotici, fibrati, acido nicotinico, amiodarone, verapamil, warfarin, ciclosporina, macrolidi, antifungini, inibitori proteasi, nefazodone
<b>Chirurgia</b>	Intervento chirurgico maggiore
<b>Storia clinica</b>	Precedenti livelli elevati di CK, precedente dolore muscolare/tendineo/articolare con cause non conosciute, difetti metabolici, neuromuscolari o muscolari ereditari o infiammatori (ad esempio malattia di McArdle, carenza di carnitina palmitoil transferasi II, deficit di mioadenilato deaminasi e ipertermia maligna), precedente miotossicità da statine, precedente miopatia per altre terapie ipolipemizzanti
<b>Fattori genetici</b>	Polimorfismi in geni che codificano per la famiglia di citocromi CYP450 o trasportatori
<b>Altri</b>	Attività fisica, dieta, abuso di alcol, abuso di stupefacenti

Modificata da Stroes et al, 2015.

## BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Jacobson TA, Edelman SV, Galipeau N, Shields AL, Mallya UG, Koren A, et al. Development and content validity of the statin experience assessment questionnaire (SEAQ)©. *Patient*. 2017; 10(3): 321-334.
- Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, et al. The statin-associated muscle symptom clinical index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31(2):179-186.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. European atherosclerosis society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J*. 2015; 36(17): 1012-22.

calizzazione dei sintomi muscolari, durata dei sintomi in relazione all'inizio della terapia. In questa fase, per facilitare la diagnosi di SAMS e stabilirne la causalità con il trattamento, è possibile sottomettere al paziente dei questionari. Non esistendo un metodo ufficiale per identificare i sintomi muscolari associati alle statine, nel 2014 la Statin Muscle Safety Task Force della NLA ha proposto una nuova metodologia per valutare l'associazione tra statine e SAMS: il *Statin Myalgia Clinical Index* (SMCI), rinominato e modificato in *Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index* (SAMS-CI). È un questionario rivolto al medico, a cui vengono sottoposte domande riguardanti localizzazione e tipologia di sintomo muscolare, tempo di insorgenza della sintomatologia rispetto all'inizio del trattamento con statina, tempo di miglioramento dopo eventuale interruzione della somministrazione di statina e tempo di ricorrenza dei sintomi dopo ripresa della terapia (con stessa o altra statina). Il questionario vero e proprio è preceduto da un'introduzione dove vengono esplicitate le indicazioni secondo le quali è opportuno fare ricorso a questo *score*, per quali pazienti, quali altri fattori potrebbero causare SAMS, cosa si intende per sintomi muscolari e per regime di trattamento con statina. Un altro possibile strumento per la diagnosi di sintomi muscolari associati alle statine è rappresentato dal questionario SEAQ (*The*

*Statin Experience Assessment Questionnaire*). Il questionario SEAQ è un questionario di autovalutazione dell'occorrenza di sintomi muscolari in corso di terapia con statine. È un questionario PRO (*patient-reported outcome*), sviluppato per valutare l'esperienza del paziente intollerante alle statine e promuovere il dialogo tra paziente e medico. Questo questionario si rivolge direttamente al paziente; è composto da 7 domande relativamente alla gravità dei sintomi muscolari (indolenzimento, dolore, crampi, debolezza), che consentono di fornire una risposta numerica tramite una scala da 0 a 10, e una domanda riguardo all'eventuale interruzione del trattamento a causa dei sintomi muscolari a cui il paziente deve rispondere con sì/no.

La seconda fase per una corretta gestione e diagnosi del paziente che presenta SAMS è rappresentata dal *dechallenge*: l'interruzione della terapia, in genere per 2-4 settimane, permette di verificare se la sintomatologia muscolo-scheletrica è associata causalmente al farmaco. La scelta di attuare *dechallenge* spetta al clinico, dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio. Infatti per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare non è sempre opportuno interrompere la terapia ipolipemizzante.

La terza fase nella gestione del paziente intollerante al farmaco prevede *rechallenge*, o il cambio di terapia per chi non ha interrotto precedentemente il trattamento. Se i sintomi ricompaiono dopo *rechallenge*, si dimostra che esiste un'evidenza di associazione tra trattamento e sintomi muscolari.

Ultima fase nella gestione del paziente è rappresentata dal *patient reassessment*, che consiste nella valutazione periodica del paziente in trattamento con statine. I pazienti con sintomi moderati o gravi dovrebbero riportare settimanalmente al proprio clinico i miglioramenti o i peggioramenti in corso di terapia. Chi invece ha presentato sintomi più lievi dovrebbe essere istruito ad autodosare il farmaco e a riportare al clinico se è stata necessaria una riduzione della dose. Le linee guida consigliano anche l'introduzione di una terapia alternativa a quella con statine per raggiungere il livello desiderato di c-LDL quando non è sufficiente la massima dose di statina tollerata.

Manuela Casula, Federica Bonaiti,  
Alberico L. Catapano  
*Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale*