

Sintomi muscolari associati alla terapia con statine

La terapia con statine è il trattamento d'elezione per la prevenzione e la gestione delle malattie cardiovascolari (CVD) ed è generalmente sicura e ben tollerata. Tuttavia le statine causano un raro effetto collaterale noto come miosite, definito da sintomi muscolari in associazione a concentrazioni elevate di creatinichinasi (CK). La creatinichinasi è l'enzima rilasciato dalle cellule muscolari danneggiate, e un aumento di CK dieci volte maggiore del limite superiore di normalità (ULN) si verifica da 1/1000 a 1/10.000 persone all'anno, a seconda della statina, della dose e della presenza di altri fattori di rischio. In contrasto con i dati derivati dai trial, i registri dei pazienti e l'esperienza clinica indicano che percentuali variabili dal 7% al 29% dei pazienti lamentano sintomi muscolari associati a statine (*statin-associated muscle symptoms*, SAMS), di solito associati a concentrazioni di CK normali o leggermente elevate. Questi sintomi probabilmente contribuiscono in modo significativo ai tassi molto elevati di interruzione della terapia con statine (fino al 75%) a 2 anni dall'inizio del trattamento.

A questo proposito, un *Consensus Panel* della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) ha voluto fornire un quadro generale delle conoscenze alla base della fisiopatologia della miopatia da statine, e proporre una guida per i medici sulla diagnosi e la gestione dei sintomi muscolari associati all'uso di questi farmaci. Queste raccomandazioni possono aiutare ad ottimizzare la gestione dei pazienti che sperimentano tali effetti avversi durante il trattamento ipolipemizzante.

Alcuni gruppi di esperti, tra cui quelli dell'American Heart Association/American College of Cardiology e della National Lipid Association, hanno presentato definizioni di SAMS basate sui sintomi e sull'incremento delle CK, ma dedicando scarsa attenzione a criteri diagnostici clinici. In effetti, una diagnosi definitiva di SAMS è difficile, perché i sintomi sono soggettivi e non esiste un test diagnostico *gold standard*. È importante sottolineare che non esiste nemmeno un questionario validato relativo ai sintomi muscolari, anche se la National Lipid Association ha proposto un sistema a punteggio basato sul trial STOMP e sull'indagine PRIMO. Di conseguenza il *Consensus Panel* suggerisce che la valutazione dell'associazione tra sintomi muscolari e uso di statine tenga conto della natura dei sintomi, dell'innalzamento dei livelli di CK e della loro associazione temporale con l'inizio dell'assunzione del farmaco, la sospensione e un eventuale re-challenge.

In assenza di una classificazione standardizzata dei SAMS, si è voluto considerare tutti gli effetti avversi muscolari (ad esempio, dolore, debolezza o crampi) come 'sintomi muscolari', suddivisi

per la presenza o assenza di CK elevate (tabella). Il dolore e la debolezza in tipici SAMS sono generalmente simmetrici e prossimali, e solitamente colpiscono grandi gruppi muscolari, tra cui le cosce, i glutei, i polpacci e i muscoli della schiena. Disagio e debolezza si verificano in genere precocemente (entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia con statina), ma possono ancora svilupparsi dopo molti anni di trattamento. L'insorgenza di nuovi sintomi può verificarsi con un aumento della dose di statina o con l'uso di un farmaco interagente. I sintomi sembrano più frequenti in soggetti fisicamente attivi. Quando i pazienti sono riesposti alla stessa statina, i sintomi muscolari associati all'uso di statine appaiono più rapidamente.

Nella grande maggioranza dei casi i SAMS non sono accompagnati da un marcato incremento delle CK. Per i SAMS con aumento di CK oltre dieci volte l'ULN, convenzionalmente indice di miopatia, l'incidenza è di circa 1 ogni 10.000 soggetti l'anno con una dose standard di statina (ad esempio, simvastatina 40 mg al giorno). Il rischio varia, tuttavia, tra le diverse statine, e non solo aumenta con la dose, ma anche con la presenza di fattori asso-

CLINICAL INDEX SCORE PER LA DIAGNOSI DI MIALGIA DA STATINE	
Sintomi clinici (di nuova insorgenza o inspiegabilmente aumentati)	Punteggio
Distribuzione regionale	
• Dolori simmetrici ai flessori dell'anca/coscia	3
• Dolori simmetrici ai polpacci	2
• Dolori simmetrici prossimali superiori	2
• Dolori intermittenti, non specifici, asimmetrici	1
Andamento temporale	
• Insorgenza dei sintomi entro 4 settimane	3
• Insorgenza dei sintomi tra 4 e 12 settimane	2
• Insorgenza dei sintomi oltre 12 settimane	1
Dechallenge	
• Miglioramento alla sospensione (<2 settimane)	2
• Miglioramento alla sospensione (2-4 settimane)	1
• Nessun miglioramento alla sospensione (>4 settimane)	0
Re-challenge	
• Stessi sintomi entro 4 settimane	3
• Stessi sintomi tra 4 e 12 settimane	1
Risultati: mialgia da statine	
• probabile	9-11
• possibile	7-8
• improbabile	<7

ciati a un aumento delle concentrazioni ematiche di statine (ad esempio, fattori genetici, etnia, altre caratteristiche dei pazienti e farmaci interagenti). La rhabdomiolisi è una grave forma di danno muscolare associato a livelli molto elevati di CK con mioglobulinemia e/o mioglobinuria, con un concomitante aumento del rischio di insufficienza renale. L'incidenza di rhabdomiolisi in associazione con la terapia con statine è di circa 1 su 100.000 soggetti l'anno. In considerazione della rarità di aumenti di CK durante la terapia con statine, non si raccomanda di monitorare regolarmente le CK. Infatti, anche se venisse rilevato un innalzamento asintomatico delle CK, il suo significato clinico non è ancora completamente chiaro.

I sintomi muscolari hanno maggiori probabilità di essere effettivamente associati a statine quando gli elevati livelli di CK si ridimensionano dopo la cessazione di una statina o del farmaco interagente, o quando i sintomi regrediscono sensibilmente entro poche settimane di interruzione della statina e/o riappaiono entro un mese in caso di risomministrazione del farmaco. Il tempo per la ricomparsa di sintomi è anche influenzato dalla dose di statina e dalla durata del re-challenge.

L'abbassamento delle LDL con la terapia con statine riduce il rischio di malattie cardiovascolari fino al 40% in una vasta gamma di pazienti. Dato che una delle ragioni principali di non aderenza/interruzione riguarda l'insorgenza (percepita) di effetti avversi, ne consegue che l'alta prevalenza di SAMS riportata dagli studi osservazionali può incidere negativamente sui benefici cardiovascolari di questa terapia. Le strategie per prevenire la perdita di efficacia della terapia con statine a causa dei SAMS sono anco-

ra carenti. La terapia ottimale dovrebbe combinare la dose massima tollerata di statina, eventualmente a giorni alterni, insieme a terapie ipolipemizzanti non a base di statine, al fine di raggiungere i target di colesterolo LDL.

Il *Consensus Panel* EAS ha anche evidenziato la necessità di ulteriori ricerche sulla fisiopatologia dei SAMS. I dati preclinici raccolti indicano che le statine riducono la funzione mitocondriale e alterano la degradazione delle proteine muscolari, fornendo un possibile legame fisiopatologico tra statine e sintomi muscolari. Gli studi in ambito clinico sono una priorità per promuovere la comprensione di questi meccanismi e possono offrire un potenziale terapeutico. Il *Consensus Panel* suggerisce di proporre agli individui con SAMS clinicamente rilevanti farmaci alternativi e/o nuovi regimi terapeutici che possano soddisfacentemente controllare il loro rischio di CVD.

Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico L. Catapano

Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 558-571.

Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK 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; pii: ehv043.



L'ABC delle revisioni sistematiche

di **Tom Jefferson**, *Honorary Fellow, Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford e Cochrane Acute Respiratory Infections Group*

Presentazione di Vittorio Demicheli, *Cochrane Collaboration Field*

Le revisioni sistematiche sono lo strumento con cui, da oltre un ventennio, la comunità scientifica cerca di facilitare la navigazione nel mare dell'informazione scientifica per limitarne, almeno parzialmente, i rischi e le insidie. Questa agile guida ne illustra gli aspetti più importanti, offrendo al lettore gli strumenti per capire di più e meglio come si fanno e come si leggono queste sintesi della ricerca.