

# EVENTI AVVERSI MUSCOLO-SCHELETRICI ASSOCIATI ALLA TERAPIA CON STATINE

## Statin-associated muscle symptoms

Federica Bonaiti, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano

### Keywords

Muscle symptoms  
Adverse event  
Cardiovascular risk  
Statins  
Diagnosis  
Questionnaires

### Abstract

The widespread use of statins (25% of the world population aged 65 and over is on statin therapy in primary or secondary prevention of cardiovascular disease) and their risk-benefit profile raised interest in improving adherence to statin therapy. Therefore, statin intolerance, defined as the inability to tolerate a dose of statin required to reduce a patient's cardiovascular risk, could represent a relevant public health issue.

The most relevant and frequent cause of intolerance is represented by statin associated muscle symptoms (SAMS). However, the absence of a univocal definition of statin intolerance and of a clear terminology regarding muscular symptoms (myalgia, myositis, and rhabdomyolysis), together with the lack of a "gold standard" diagnostic test and of a validated questionnaire for the evaluation of SAMS, make difficult to diagnose SAMS. A missed or incorrect diagnosis does not allow the clinician to implement corrective actions during treatment, resulting in increased cardiovascular risk. In order to facilitate the diagnosis of this adverse event, it may be useful to submit standardized questionnaires to patients.

## Introduzione

Le statine, inibitori di 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi, sono i farmaci più efficaci e meglio tollerati per il trattamento della dislipidemia. Nell'ambito della pratica clinica le statine sono tra i farmaci più largamente prescritti nel mondo occidentale. Approssimativamente il 25% della popolazione con età maggiore di 65 anni è in terapia con statina in prevenzione primaria o secondaria di malattia cardiovascolare [1]. A causa di ciò, eventi avversi a questi farmaci, anche se relativamente rari, possono avere un impatto epidemiologico rilevante, con un significativo effetto sull'aderenza alla terapia [2]. Infatti, circa il 20% dei soggetti in terapia con statina non è in grado di assumerla ogni giorno a causa di intolleranza [3] e il 40-75% dei pazienti interrompe la terapia dopo 1-2 anni dall'inizio del trattamento [4, 5]. 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) [6].

## Intolleranza alle statine

In generale, l'intolleranza alle statine può essere definita come l'incapacità di tollerare la dose di statina necessaria per ridurre efficacemente il rischio cardiovascolare (CV) di una persona. Sono stati identificati due diversi modelli: l'intolleranza completa, quando un soggetto è intollerante a qualsiasi statina a qualsiasi dose, e l'intolleranza

---

Corrispondenza: Federica Bonaiti, Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti, 9 - 20133, Milano. E-mail: federica.bonaiti@studenti.unimi.it

---

**L'intolleranza alle statine, dovuta a diverse reazioni avverse, è l'incapacità di tollerare la dose di statina necessaria per ridurre efficacemente il rischio cardiovascolare di un soggetto. Tuttavia, non esiste una definizione univoca e universalmente condivisa.**

---

parziale, quando un soggetto è intollerante ad alcune statine ad alcune dosi. Dato che ci sono molte statine disponibili, è stato proposto che l'intolleranza alle statine rappresenti un'intolleranza alla dose iniziale di una statina e qualsiasi dose di un'altra statina. Tuttavia, l'insorgenza di eventi avversi diversi, non specifici, rari e probabilmente idiosincrasici complica la diagnosi di intolleranza e di conseguenza la gestione. L'intolleranza può infatti divenire clinicamente rilevante, presentando una varietà di effetti avversi che possono inficiare la funzionalità d'organo e/o la qualità di vita, con o senza anomalie dei parametri biochimici, e può manifestarsi con un'associazione temporale (3-6 mesi) tra i sintomi e l'onset della terapia o l'aumento della dose (intolleranza parziale). Nel corso degli anni sono state pubblicate diverse definizioni, che sono state introdotte per porre chiarezza su questo tema rimasto per molto tempo ambiguo.

Nel 2014, la *National Lipid Association* (NLA) ha definito l'intolleranza come l'incapacità di tollerare almeno due statine, di cui una statina al minore dosaggio iniziale giornaliero e l'altra a qualsiasi dosaggio, a causa di sintomi (reali o percepiti) o anomalie dei parametri biochimici misurati durante il trattamento, reversibili dopo interruzione e che si ripresentano dopo *rechallenge*. La minore dose giornaliera di statina all'inizio della terapia è definita come: rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 40 mg e pitavastatina 2 mg [7]. L'*International Lipid Expert Panel* (ILEP) nel 2014 ha suggerito una definizione che include la risoluzione dei sintomi o la variazione dei biomarker non attribuibili a fattori predisponenti (interazioni farmaco-farmaco e condizioni personali) con la diminuzione della dose o la sospensione della terapia [6].

Nel 2015, il *consensus paper* dell'*European Atherosclerosis Society* (EAS) ha proposto invece una definizione con maggiore orientamento clinico e ha raccomandato che la valutazione dei sintomi muscolari associati a statina debba includere la natura dei sintomi muscolari, l'aumento dei livelli di creatinina (CK) e la loro associazione temporale con l'inizio della terapia, la sospensione e il *rechallenge* [8].

Nel 2016, il *Canadian Consensus Working Group* ha definito l'intolleranza alle statine come una sindrome clinica, non causata da interazioni con il farmaco o fattori di rischio (per esempio, ipotiroidismo non trattato) e caratterizzata da sintomi significativi e/o anomalie dei biomarker che prevengono l'uso a lungo termine e l'aderenza documentata attraverso *challenge/dechallenge/rechallenge*, utilizzando almeno due statine, che includono atorvastatina e rosuvastatina, che correla con il fallimento terapeutico, come definito delle Linee Guida nazionali [9].

## Sintomi muscolo-scheletrici associati al trattamento con statine

---

**I sintomi muscolari sono l'evento avverso maggiormente riportato dai pazienti in trattamento con statine. La mancanza di una definizione univoca ne complica la diagnosi e la gestione.**

---

La causa più rilevante e frequente di intolleranza alle statine è sicuramente rappresentata dai sintomi muscolari (*statin associated muscle symptoms*, SAMS). L'incidenza di eventi avversi muscolari rappresenta una grande preoccupazione clinica e di salute pubblica. Infatti, pazienti che non tollerano statine mostrano maggiore utilizzo di risorse sanitarie pubbliche, maggiore probabilità di eventi cardiovascolari e minore propensione a raggiungere gli obiettivi lipidici [10, 11]. La mancata aderenza alla terapia dovuta a sintomi muscolari associati alle statine porta infatti ad un aumento delle ospedalizzazioni, sia a causa di un inadeguato controllo del colesterolo LDL, sia a causa dei sintomi muscolari in sé, in particolare quando insorge rhabdomiolisi [12].

I dati epidemiologici presenti in letteratura riguardo all'incidenza di SAMS differiscono se si considerano trial clinici o studi osservazionali [13]. 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% [14]. In contrasto, la proporzione di pazienti che riporta sintomi muscolari in studi clinici controllati, randomizzati (RCT) e in doppio cieco è molto più bassa, con tassi di mialgia simili nei gruppi trattamento e placebo. In questi studi, l'incidenza di miopatia va infatti dall'1,5% al 5,0% circa. Questa discrepanza tra RCT e pratica clinica può essere dovuta a quattro principali ragioni:

- 1) Negli studi clinici sono generalmente presenti criteri di esclusione restrittivi, per cui non vengono inclusi i pazienti che presentano caratteristiche che potrebbero predisporre a SAMS: tra questi, i soggetti che hanno una storia precedente di intolleranza alle statine o che mostrano anomalie per alcuni parametri biochimici durante la fase di *run-in*, non in cieco, prima della randomizzazione.

- 2) Negli studi clinici vi è un ampio uso di statine ad alta intensità quasi esclusivamente sulla popolazione a basso rischio.
- 3) Negli studi clinici i soggetti in studio sono volontari motivati da entusiasmo e potrebbero essere meno propensi a riportare effetti avversi o ad interrompere la terapia.
- 4) Negli studi osservazionali i pazienti sono soggetti ad effetto nocebo, essendo consapevoli della terapia e degli effetti avversi ad essa correlati.

Come per l'intolleranza alle statine, anche per la definizione specifica di SAMS non è presente una definizione univoca in letteratura. Le definizioni di SAMS pubblicate dall'*American Heart Association/American College of Cardiology* [15] e dalla *National Lipid Association* [16] hanno posto attenzione principalmente sui sintomi e sull'aumento di CK, soffermandosi meno sui criteri diagnostici clinici. Invece le Linee Guida europee [8] si sono proposte di stimare l'associazione tra sintomi muscolari e trattamento con statina sulla base della natura dei sintomi, della relazione temporale con l'inizio della terapia, del *dechallenge* e del *rechallenge*. Nel maggio 2015 l'EAS ha pubblicato le Linee Guida riguardo alla valutazione, all'eziologia e alla gestione dei sintomi muscolari associati alle statine. In assenza di una classificazione standardizzata di SAMS, 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 CK (**Tabella 1**). 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.

**Tabella 1** Classificazione SAMS nelle Linee Guida europee [8].

Sintomi muscolari	CK normali	In genere definiti <b>mialgia</b> . Potrebbero essere associati alla terapia con statina. La causalità è incerta per scarsa evidenza di sintomi muscolari negli RCT.
	CK>ULN e <10xULN	Lievi innalzamenti dei livelli di CK in presenza di dolori muscolari sono comunemente dovuti a aumentato esercizio fisico, ma potrebbero anche essere dovuti alla terapia con statina; questo potrebbe indicare un aumentato rischio di dolori muscolari più severi.
	CK>10xULN	In genere definiti <b>miosite o miopatia</b> dalle agenzie regolatorie (anche in assenza di biopsia muscolare o debolezza muscolare clinicamente dimostrata). Gli RCT mostrano un'incidenza di 1/10.000 per anno con la dose standard di statina. Il dolore è tipicamente generalizzato e prossimale e potrebbe presentarsi debolezza. Potrebbe essere associato a patologia muscolare sottostante.
	CK>40xULN	Definiti <b>rabdomiolisi</b> quando associati a danno renale e/o mioglobinuria.
Nessun sintomo	CK>ULN e <4xULN	Aumentate CK riscontrate incidentalmente potrebbero essere correlate con la terapia con statina. Considerare la funzionalità tiroidea e l'attività fisica svolta.
	CK>4xULN	Aumenti asintomatici di CK sono stati osservati in RCT nei quali CK veniva misurata regolarmente. Il significato clinico non è chiaro.

## Fattori di rischio di SAMS

*Numerosi sono i fattori di rischio che sembrano aumentare la probabilità di sviluppare SAMS. I principali sono: trattamento con statine ad elevata potenza, attività fisica, patologie concomitanti (come ipotiroidismo, epatopatie, nefropatie, diabete mellito, carenza di vitamina D), specifiche caratteristiche del paziente (età, sesso, etnia, indice di massa corporea), interazioni farmaco-farmaco, fattori genetici.*

La probabilità di sviluppare miotossicità durante il trattamento con statine sembra essere maggiore in presenza di fattori di rischio [8]. Alcuni di questi sono correlati a proprietà fisico-chimiche e farmacocinetiche delle statine o a terapie concomitanti, ma anche a caratteristiche specifiche del paziente, le quali potrebbero influenzare la biodisponibilità della statina o aumentare la suscettibilità del soggetto (**Tabella 3**).

**Trattamento con statine ad elevati dosaggi.** I livelli di colesterolo LDL diminuiscono con il trattamento con statine in modo dose-dipendente, quindi per i pazienti a maggiore rischio cardiovascolare è necessaria una terapia con statine ad alti dosaggi. Il rischio di sintomi muscolari cresce però all'aumentare della dose, indipendentemente dall'entità della riduzione lipidica.

**Attività fisica.** Una regolare attività fisica ha effetti vantaggiosi sul sistema cardiovascolare e riduce la mortalità; d'altra parte, problemi come il dolore muscolare o l'aumento dei livelli di CK possono verificarsi quando pazienti che svolgono una regolare attività fisica sono in trattamento con statine [17]. Studi che hanno analizzato rischi e benefici della combinazione di statine ed esercizio fisico sono molto limitati. Una soluzione per questi pazienti potrebbe essere utilizzare un nuovo approccio che preveda la diminuzione della dose di statine per permettere lo svolgimento di esercizio fisico

[18]. Tuttavia, ci sono alcune questioni che dovrebbero essere affrontate negli studi futuri. In primo luogo, come gestire i pazienti che svolgono un allenamento regolare e intensivo ma che, a causa di un rischio CV elevato, richiedono una terapia con statine a moderata-alta intensità. In secondo luogo, se sia necessario interrompere la terapia con statine o ridurre la dose prima di uno sforzo intenso.

**Tabella 3** Fattori di rischio SAMS (modificata da Stroes ES, et al. [8]).

<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 alcool, abuso di stupefacenti.

IMC, Indice di Massa Corporea; CK, creatinichinasi.

**Patologie concomitanti** Il trattamento con statine in presenza di ipotiroidismo aumenta il rischio di tossicità muscolare a causa di effetti dose-correlati dovuti a danni della funzione mitocondriale e omeostasi del calcio muscolare. Inoltre, la presenza di ipotiroidismo aumenta i livelli plasmatici di statina, inibendone il catabolismo. I pazienti con ipotiroidismo sono spesso esclusi dai trial clinici, dunque i dati relativi all'incidenza di tossicità muscolare in questi pazienti sono limitati [19]. La disfunzione epatica è considerata un fattore di rischio per la miopatia da statine, principalmente a causa del coinvolgimento del sistema epatobiliare nel metabolismo ed escrezione della maggior parte delle statine [20]. Anche i pazienti con nefropatie hanno maggiore suscettibilità a sviluppare intolleranza alle statine a causa di anomalie multiple come disfunzioni endoteliali, aumentato stress ossidativo, infiammazione sistemica, squilibrio elettrolitico o proteinuria. Il diabete mellito costituisce un ulteriore fattore di rischio, in particolare in combinazione con età avanzata e insufficienza renale cronica [21]. La carenza di vitamina D può potenziare la mialgia indotta da statine o anche causare mialgia non correlata al farmaco [22, 23].

**Caratteristiche del paziente.** L'età è un fattore che contribuisce fortemente al rischio di miopatia. Pazienti anziani (soprattutto quelli con età >80 anni), con limitate capacità muscoloscheletriche, sono maggiormente predisposti a sviluppare eventi avversi di natura muscolare durante il trattamento con statine rispetto a soggetti giovani, che in genere hanno forza e massa muscolare maggiori e migliore mobilità [24]. Le pazienti di genere femminile mostrano un rischio di sviluppare SAMS circa due volte maggiore rispetto al genere maschile, a causa di un minore volume vascolare e a ridotta massa muscolare, che portano a maggiore esposizione tissutale di statina a parità di dose [25]. È stato osservato in diversi studi clinici che i soggetti di etnia asiatica sono maggiormente predisposti allo sviluppo di sintomi muscolari indotti da statine. Le indagini farmacocinetiche hanno rilevato livelli plasmatici di statine più elevati negli asiatici rispetto ai caucasici, sebbene i dati post-marketing per tutte le statine non abbiano rilevato particolari problemi di sicurezza, anche quando le statine sono somministrate a dosi equivalenti [26]. L'indice di massa corporea (IMC) è considerato un altro fattore di rischio nello sviluppo di SAMS. Infatti, è stato dimostrato che al diminuire dell'IMC aumenta la probabilità nei pazienti in trattamento con statina di avere dolori muscolari, poiché il farmaco si distribuisce in misura minore e vi sono più probabilità che raggiunga alte concentrazioni plasmatiche e a livello del tessuto muscolare scheletrico.

**Interazioni farmaco-farmaco.** Uno dei maggiori aspetti che il clinico deve tenere in considerazione quando prescrive statine è la politerapia, perché i pazienti con colesterolo alto hanno maggiore probabilità di essere in trattamento con altri farmaci per altri

fattori di rischio associati a malattia cardiovascolare e ictus. L'interazione delle statine con altri farmaci metabolizzati dagli enzimi della famiglia del citocromo P450 gioca un ruolo importante nella comparsa di SAMS. L'inibizione dell'attività del CYP450 da parte di altri farmaci co-somministrati riduce la velocità di metabolizzazione della statina e ciò porta ad un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche e del rischio di miotossicità [27].

**Fattori genetici.** I più importanti determinanti genetici per i sintomi muscolari associati alle statine includono varianti di geni che influenzano concentrazioni plasmatiche della statina, vascolarizzazione muscolare, regolazione delle concentrazioni intracellulari di statina nei miociti, sviluppo di malattie rare connesse al metabolismo energetico del tessuto muscolare.

## Diagnosi e gestione di SAMS

*La diagnosi di SAMS è caratterizzata da molteplici approcci clinici nella sua gestione. Le fasi di dechallenge e rechallenge risultano essenziali per una diagnosi corretta, che può essere ulteriormente facilitata dalla somministrazione ai pazienti di questionari riguardo alla terapia e a tipologia, localizzazione e tempistiche della comparsa di sintomi muscolari.*

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.

Una corretta gestione del paziente che presenta SAMS prevede diverse fasi. Il *patient assessment* ne rappresenta la prima fase e 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, la fase di *patient assessment* prevede l'eventuale valutazione della statina somministrata che ha causato sintomi muscolari o livelli anomali dei biomarker, includendo informazioni riguardo a dosaggio, durata del trattamento, tipologia e localizzazione dei sintomi muscolari, durata dei sintomi in relazione all'inizio della terapia.

In questa fase, per facilitare la diagnosi di SAMS e valutarne 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) [28] (**Figura 1**). 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.

In base al punteggio ottenuto, la gestione del paziente può richiedere strategie differenti [29]:

- Alto punteggio: prima di stabilire una diagnosi di intolleranza alle statine, valutare le interazioni farmaco-farmaco e le comorbidità, assicurarsi dell'assenza di ipotiroidismo e di carenza di vitamina D. A diagnosi confermata, interrompere il trattamento e poi reintrodurlo quando i sintomi si risolvono, con una statina a dose

minore o una statina ad alta intensità ma a giorni alterni. Sottoporre nuovamente il questionario al paziente: se il punteggio ottenuto è ancora alto, somministrare una statina con un diverso profilo farmacocinetico o considerare una terapia ipolipemizzante alternativa non a base di statina. In aggiunta, informare il paziente riguardo agli eventi avversi e promuovere uno stile di vita sano.

**Figura 1** Statin-associated muscle symptom clinical index (SAMS-CI) [28].

UN REGIME		DUE O PIU' REGIMI	
<u>Riguardo al regime con statina</u>		<u>Riguardo al regime con statina precedente al regime con statina più recente:</u>	
<b>A. Luogo e tipo di sintomo muscolare (se più risposte, segnare solo quella con punteggio maggiore):</b>		<b>A. Luogo e tipo di sintomo muscolare (se più risposte, segnare solo quella con punteggio maggiore):</b>	
- Simmetrico, muscolo flessore dell'anca o cosce	3	- Simmetrico, muscolo flessore dell'anca o cosce	3
- Simmetrico, polpacci	2	- Simmetrico, polpacci	2
- Simmetrico, estremità prossimale superiore	2	- Simmetrico, estremità prossimale superiore	2
- Asimmetrico, intermittente, o non specifico	1	- Asimmetrico, intermittente, o non specifico	1
<b>B. Tempo di onset del sintomo muscolare in relazione all'inizio del regime con statina:</b>		<b>B. Tempo di onset del sintomo muscolare in relazione all'inizio del regime con statina:</b>	
- <4 settimane	3	- <4 settimane	3
- 4-12 settimane	2	- 4-12 settimane	2
- >12 settimane	1	- >12 settimane	1
<b>C. Tempo di miglioramento del sintomo muscolare dopo l'interruzione del trattamento con statine (se il paziente sta ancora assumendo statina, interrompere la terapia e monitorare i sintomi):</b>		<b>C. Tempo di miglioramento del sintomo muscolare dopo l'interruzione del trattamento con statine (se il paziente sta ancora assumendo statina, interrompere la terapia e monitorare i sintomi):</b>	
- <2 settimane	2	- <2 settimane	2
- 2-4 settimane	1	- 2-4 settimane	1
- nessun miglioramento dopo 4 settimane	0	- nessun miglioramento dopo 4 settimane	0
<u>Rechallenge con un regime con statina (anche con la stessa statina del regime precedente):</u>		<u>Riguardo al più recente regime con statina (anche se è la stessa statina del regime precedente):</u>	
<b>D. Tempo di ricorrenza di sintomi muscolari simili in relazione all'inizio del secondo regime:</b>		<b>D. Tempo di ricorrenza di sintomi muscolari simili in relazione all'inizio del secondo regime:</b>	
- <4 settimane	3	- <4 settimane	3
- 4-12 settimane	1	- 4-12 settimane	1
- >12 settimane	0	- >12 settimane	0
<b>Punteggio totale</b> _(deve essere calcolato sommando i 4 punteggi precedenti). <u>Indica la probabilità che il sintomo muscolare sia associato all'uso della statina:</u>			
2-6 → <b>Improbabile</b>			
7-8 → <b>Possibile</b>			
9-11 → <b>Probabile</b>			

- Basso punteggio: valutare la presenza di altri fattori che potrebbero colpire l'apparato muscoloscheletrico, la storia di eventi avversi pregressi, la presenza di ansia e depressione. In seguito interrompere il trattamento e poi reintrodurlo quando i sintomi si risolvono con la stessa statina alla stessa dose o una statina diversa ad alta intensità. In aggiunta informare il paziente riguardo agli eventi avversi e promuovere uno stile di vita sano.

Nelle Linee Guida canadesi [9] viene proposta una metodologia per la diagnosi di sintomi muscolari associati alle statine basata sul questionario SAMS-CI ideato dalla NLA, ma modificandolo in alcuni aspetti. Le modifiche apportate sono dovute al fatto che il SAMS-CI non de-enfatizza adeguatamente i sintomi nei pazienti che presentano SAMS immediatamente dopo l'inizio della terapia o che non li presentano più quasi immediatamente dopo la cessazione. Inoltre molti pazienti riportano sintomi che scompaiono durante la terapia, e questi sono erroneamente considerati SAMS. Infine, il questionario non tiene conto della possibilità che i pazienti manifestino gli stessi sintomi anche con altri agenti ipolipemizzanti o altri farmaci, non risulta quindi evidente che altri farmaci che generano gli stessi sintomi escludano le statine come causa di SAMS.

Un altro possibile strumento per la diagnosi di sintomi muscolari associati alle statine è rappresentato dal questionario SEAQ (*The Statin Experience Assessment Questionnaire*) [30]. Il questionario SEAQ (**Figura 2**) 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, invitandolo a compilare un solo punteggio per ogni risposta e facendo riferimento al periodo di terapia con statina degli

**Figura 2** The Statin Experience Assessment Questionnaire (SEAQ) [30].

Tasso di severità dell'indolenzimento muscolare (muscoli doloranti, tesi, rigidi)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tasso di severità dei dolori muscolari (muscoli che tremano, pulsano)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tasso di severità dei crampi muscolari	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tasso di severità della debolezza muscolare (senso di pesantezza o stanchezza)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tasso di severità della stanchezza generale (mancanza di energia)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tasso di severità del dolore articolare	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Complessivamente, quanto i sintomi dovuti a statina hanno interferito con la tua vita quotidiana?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hai interrotto il trattamento con statina a causa dei sintomi?	SI						NO				
SE NO: Complessivamente, qual è la probabilità che tu interrompa il trattamento con statina a causa dei sintomi?	Molto probabile	Probabile		Incerto		Improbabile		Molto improbabile			
SE SI: Complessivamente, qual è la probabilità che tu riprenda il trattamento con una statina?	Molto probabile	Probabile		Incerto		Improbabile		Molto improbabile			

ultimi 30 giorni. Il questionario è composto da 7 domande 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, e in base alla risposta fornita, il paziente deve rispondere ad un'ulteriore domanda.

**Figura 3** Questionario PALM [31].

**DOMANDE AGLI UTILIZZATORI ATTUALI DI STATINA**

Hai avuto uno dei seguenti sintomi durante l'assunzione di una statina? *Si prega di selezionare tutti i sintomi.*

- Dolori muscolari/crampi
- Perdita di memoria, dimenticanza, o confusione
- Debolezza
- Nausea/Vomito/problemi allo stomaco
- Costipazione
- Fatica
- Orticaria e/o prurito
- Altro: \_\_\_\_\_

(Se sono stati segnalati sintomi) Hai provato uno di questi metodi per ridurre o evitare questi sintomi? *Si prega di selezionare tutte le possibili risposte.*

- Riduzione della dose
- Riduzione della frequenza della somministrazione
- Interruzione temporanea della somministrazione
- Cambiamento con un'altra statina
- Aggiunta di un altro medicinale per alleviare gli effetti avversi indotti da statina (es: Coenzima Q10)
- Riduzione dell'esercizio fisico
- Altro: \_\_\_\_\_
- Non ho fatto niente

**DOMANDE PER EX UTILIZZATORI DI STATINA**

Hai indicato che prima prendevi una statina per abbassare il tuo colesterolo. Qual è stato il periodo di tempo più lungo in cui sei stato in trattamento con una statina prima di interromperlo?

- Meno di un mese
- Più di un mese ma meno di un anno
- Più di un anno ma meno di cinque anni
- Più di cinque anni
- Non lo so/ non ricordo

Quando è stata l'ultima volta in cui hai assunto una statina?

- Lo scorso mese
- Lo scorso anno
- Gli scorsi 5 anni
- Più di 5 anni fa
- Non lo so/ non ricordo

Qual è stata la ragione per cui hai interrotto il trattamento con l'ultima statina? *Si prega di selezionare tutte le possibili risposte.*

- Il mio dottore ha detto che non era più necessario
- Non assumevo il medicinale ogni giorno
- Eccessivi costi
- Ho perso/cambiato la mia assicurazione
- Non ho notato alcun miglioramento durante il trattamento
- Preferisco rimedi naturali o integratori in sostituzione di prescrizioni medicinali
- Ho avuto effetti avversi
- Un amico o un parente mi ha consigliato di interrompere il trattamento
- Ho letto o sentito informazioni online o in giornali che suggerivano di interrompere il trattamento
- Altro: \_\_\_\_\_
- Non lo so/ non ricordo

Hai mai riscontrato uno dei seguenti sintomi durante l'assunzione di una statina? *Per favore seleziona tutte le possibili risposte.*

- Dolori muscolari/crampi
- Perdita di memoria, dimenticanza, o confusione
- Debolezza
- Nausea/Vomito/problemi allo stomaco
- Costipazione
- Fatica
- Orticaria e/o prurito
- Altro: \_\_\_\_\_
- Non ho avuto nessun sintomo
- Non lo so/ non ricordo

(Se sono stati segnalati sintomi) Hai provato uno di questi metodi per ridurre o evitare questi sintomi? *Si prega di selezionare tutte le possibili risposte.*

- Riduzione della dose
- Riduzione della frequenza della somministrazione
- Interruzione temporanea della somministrazione
- Cambiamento con un'altra statina
- Aggiunta di un altro medicinale per alleviare gli effetti avversi indotti da statina (es: Coenzima Q10)
- Riduzione dell'esercizio fisico
- Altro: \_\_\_\_\_
- Non ho fatto niente

Si prega di indicare quanto siete d'accordo o in disaccordo con le seguenti dichiarazioni

	Fortemente in disaccordo	In disaccordo	Nè d'accordo né in disaccordo	D'accordo	Fortemente d'accordo	Non lo so/ non sono sicuro
Le persone con colesterolo alto hanno più probabilità di avere un infarto o ictus rispetto alle persone con colesterolo basso						
Le persone non devono preoccuparsi del loro colesterolo se non hanno mai avuto un infarto o altri problemi cardiaci						
Le statine sono efficaci nel ridurre il rischio di malattie cardiache e ictus						
Le statine sono farmaci sicuri						
Penso che le statine possano causare il diabete						
Penso che le statine possano causare dolori muscolari o dolore						
Penso che le statine possano causare danni al fegato						
Penso che le statine possano causare perdita di memoria						

Un terzo questionario è il questionario PALM (*Patient And Provider Assessment Of Lipid Management*) [31] sottoposto al paziente tramite iPad, che adatta il sondaggio sulla base delle risposte selezionate. Lo scopo del registro è quello di ottenere una migliore comprensione delle pratiche di prescrizione dei farmaci ipocolesterolemizzanti da parte dei medici, degli atteggiamenti e delle convinzioni del paziente e del medico relative alla gestione del colesterolo e dell'utilizzo corrente delle terapie (**Figura 3**).

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 CV non è 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. Riguardo a ciò, le Linee Guida europee [8] e canadesi [9] riportano precise indicazioni per la diagnosi e gestione del paziente con presunti SAMS, che analogamente si basano su due fasi di *dechallenge* e *rechallenge*. 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 in peggioramenti in corso di terapia. Chi invece ha presentato sintomi più lievi dovrebbe essere istruito ad auto-dosare 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.

## Conclusioni

Le statine sono farmaci sicuri e ben tollerati, tuttavia possono essere correlati allo sviluppo di eventi avversi, tra cui i più comuni sono i sintomi muscolo-scheletrici, detti SAMS. I SAMS rappresentano la ragione primaria di interruzione della terapia con statine, con conseguente mancata *compliance* del paziente ed aumentato rischio cardiovascolare. Si ritiene che il 20-30% dei pazienti in terapia con statine siano sospetti intolleranti; tuttavia, la diagnosi di intolleranza è certa solo nel 5-6% e questa percentuale tende a diminuire ulteriormente se la diagnosi avviene con un approccio graduale che prevede *dechallenge/rechallenge*. Ciò permette di sottolineare la necessità di non soffermarsi alla semplice comparsa di sintomi muscolari per una diagnosi definitiva di SAMS. Infine, per facilitare la diagnosi di SAMS e valutarne la causalità con il trattamento, può essere utile sottoporre al paziente dei questionari, tra cui SAMS-CI, SEAQ e PALM.

## Bibliografia

- [1] Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, Kit BK. Prescription cholesterol-lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003-2012. *NCHS Data Brief*. 2014; (177): 1-8.
- [2] 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.
- [3] Saeed B, Wright E, Evans W, et al. PS1-45: prevalence of statin intolerance in a high-risk cohort and management strategies in contemporary cardiology. *Clin Med Res*. 2013; 11: 136.
- [4] Banach M, Stulc T, Dent R, et al. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: there is need for substantial improvement. *Int J Cardiol*. 2016; 225: 184-96.
- [5] Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol*. 2011; 27: 635-62.
- [6] 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.
- [7] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary. *J Clin Lipidol*. 2014; 8: 473-88.
- [8] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, 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: 1012-22.
- [9] Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 1553-68.
- [10] Graham JH, Sanchez RJ, Saseen JJ, et al. Clinical and economic consequences of statin intolerance in the United States: Results from an integrated health system. *J Clin Lipidol*. 2017; 11: 70-79.e1.
- [11] Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1386-95.
- [12] Zhao Y, Zabriski S, Bertram C. Associations between statin adherence level, health care costs, and utilization. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014; 20: 703-13.
- [13] Joy TR, Hegele RA. Narrative Review: Statin-Related Myopathy. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 858-68.
- [14] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19: 403-14.
- [15] Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 567-72.
- [16] Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8 (Suppl. 3): S58-71.
- [17] Kearns AK, Bilbie CL, Clarkson PM, et al. The creatine kinase response to eccentric exercise with atorvastatin 10 mg or 80 mg. *Atherosclerosis*. 2008; 200: 121-5.
- [18] Catapano AL, Reiner Z, 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). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3-46.
- [19] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012; 22: 1200-35.
- [20] Ronaldson KJ, O'Shea JM, Boyd IW. Risk factors for rhabdomyolysis with simvastatin and atorvastatin. *Drug Saf*. 2006; 29: 1061-7.
- [21] Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32 225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin Ther*. 2007; 29: 1761-70.
- [22] Schubert L, Deluca HF. Hypophosphatemia is responsible for skeletal muscle weakness of vitamin D deficiency. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 500: 157-61.
- [23] Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. Vitamin D insufficiency-a novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71: 154-5.
- [24] Hilmer S, Gnjjid D. Statins in older adults. *Aust Prescr*. 2013; 36: 79-82.
- [25] Krishnan GM, Thompson PD. The effects of statins on skeletal muscle strength and exercise performance. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21: 324-8.
- [26] Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 410-4.
- [27] Bellosa S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11: 933-46.
- [28] Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, 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: 179-86.
- [29] Rosenson RS, Baker S, Banach M, et al. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *Cardiol*. 2017; 70: 1290-301.
- [30] Jacobson TA, Edelman SV, Galipeau N, et al. Development and Content Validity of the Statin Experience Assessment Questionnaire (SEAQ)<sup>®</sup>. *Patient*. 2017; 10: 321-34.
- [31] Nanna MG, Navar AM, Wang TY, et al. Statin Use and Adverse Effects Among Adults >75 Years of Age: Insights From the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7.