

MODIFICHE DELLE INDICAZIONI SULLA SICUREZZA D'UTILIZZO DELLE STATINE

Recenti studi di popolazione hanno mostrato un significativo **aumento del rischio di diabete mellito associato a terapia con alte dosi di statine o con statine ad elevata efficacia**. Ad esempio, nello studio JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (1) venne riscontrato un aumento del 27% di nuovi casi di diabete nei soggetti posti in trattamento con rosuvastatina, rispetto ai controlli. Anche dati derivanti dallo studio PROVE-IT/TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) (2) avevano evidenziato che alte dosi di atorvastatina (rispetto al trattamento con pravastatina) determinavano un peggioramento del controllo glicemico. Peraltro, negli stessi studi, si documentava una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari.

La FDA ha ritenuto opportuno, comunque, modificare le informazioni relative all'utilizzo di questa classe di farmaci, ampiamente utilizzata per ridurre il colesterolo-LDL e, conseguentemente, il rischio cardiovascolare. Con una nota del 28 febbraio 2012 (FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs) (3) si sottolineano le informazioni per un utilizzo sicuro di tali farmaci, affrontando i seguenti argomenti.

Monitoraggio degli enzimi epatici. Non viene più consigliato il controllo periodico e routinario degli enzimi epatici: si raccomanda di controllare tali enzimi prima di iniziare una terapia con statine, valutando clinicamente la necessità di controlli successivi. La FDA ritiene che **il danno epatico indotto da statine sia un evento raro e non prevenibile**, per lo più su base "idiosincrasica". Un controllo routinario non risulta efficace per una effettiva riduzione del rischio di danno epatico, esponendo, anzi, il paziente alla possibilità di discontinuità terapeutica della statina, con conseguente minor protezione dal rischio cardiovascolare. Ovviamente, la terapia con statine dovrebbe essere interrotta se un paziente presentasse astenia, perdita dell'appetito, urine ipercromiche e feci acoliche, ittero o altri segni di insufficienza epatica, non riproponendo più la terapia con statine se non si può escludere un loro ruolo causale. Grazie ad un assiduo monitoraggio post-marketing (che ha visto un costante aumento dell'utilizzo di statine nell'ultimo decennio del secolo scorso), la FDA conclude che **non si è osservato un incremento dei casi di danno epatico correlabile all'utilizzo di tale classe di farmaci**.

Eventi avversi. Sono state aggiunte informazioni sui potenziali eventi avversi (giudicati non seri e reversibili) relativamente ad **aspetti cognitivi** (perdita transitoria della memoria, confusione, amnesia transitoria, ecc.) che possono colpire soggetti di età superiore ai 50 anni, dopo giorni o mesi di trattamento con statine, e che scompaiono alla sospensione del trattamento ipolipemizzante. Tali alterazioni neurologiche non sono correlabili a patologie più severe (come m. di Alzheimer o demenza progressiva). Dati derivanti da studi clinici suggeriscono che tali effetti collaterali non sembrano comuni e non conducono a un reale deterioramento cognitivo (4,5,6).

Nello stesso paragrafo si sottolinea il **potenziale aumento della glicemia e dell'HbA1c**. Oltre ai citati studi clinici (1,2), vengono considerate anche importanti metanalisi apparse su prestigiose riviste internazionali.

- Lo studio di Rajpathak et al. (7) ha incluso 6 trial con statine, per un totale di 57.593 partecipanti, riscontrando un **aumento del rischio relativo di diabete del 13%** (IC 95% = 1.03-1.23).
- L'analisi di Sattar et al. (8) ha incluso 13 trial con statine, per un totale di 91.140 partecipanti, rilevando un **aumento del rischio di diabete mellito del 9%** (IC 95% = 1.02-1.07).
- Anche un recente studio (9) che ha utilizzato i dati del **"Women's Health Initiative"**, conferma un **aumento dell'incidenza di diabete in donne di età post-menopausale**, sottolineando che tale evento è considerabile un **"effetto classe"**, non correlabile alla potenza o al tipo di statina utilizzata.

Ragionando "con i numeri alla mano", possiamo riferirci ad un'altra metanalisi apparsa nel 2011 su JAMA (10), che confronta trattamenti con statine a dosaggio elevato comparandoli a dosaggi "tradizionali". Sono stati considerati 5 grandi studi (32.752 partecipanti): 2.749 soggetti hanno sviluppato diabete (1.449 nel gruppo a terapia intensiva, 1.300 nel gruppo a terapia con dose moderata), mentre 6.684 hanno avuto eventi cardiovascolari (rispettivamente 3.134 nel primo gruppo, 3550 nel secondo), con un periodo medio di follow-up di 4.9 anni. Comparando coloro a dose moderata di statina con i soggetti a dosaggio intensivo, **l'NNH per nuovi casi di diabete risulta essere 498**, mentre **l'NNT per eventi cardiovascolari è 155** (cioè bisogna trattare 155 pazienti per prevenire un evento cardiovascolare e 498 pazienti per avere un nuovo caso di diabete). In pratica, pur confermando i possibili effetti sul metabolismo glucidico, **la FDA ritiene che i benefici cardiovascolari ottenibili dall'utilizzo di statine siano ben maggiori rispetto a tale minimo aumento di eventi avversi**. In sostanza il **rapporto rischio/beneficio è favorevole all'utilizzo delle statine**: la protezione da un danno d'organo ottenibile dall'utilizzo di una statina per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e/o il rischio di morbilità e mortalità per tali eventi supera il rischio di nuovi casi di diabete mellito o di aumento della glicemia in soggetti normali e in soggetti con alterata tolleranza ai glucidi, o il peggioramento del controllo glicemico in diabetici già diagnosticati. Non è ancora noto l'effetto sulla glicemia di una **sospensione** del trattamento con statine, poiché (nei grandi studi considerati) l'aumento della glicemia (o la nuova diagnosi di diabete) non era condizione di sospensione della terapia con statine.

L'FDA, in questa comunicazione, non prende in considerazione i potenziali **meccanismi** per i quali le statine potrebbero determinare un aumento della glicemia o un peggioramento della tolleranza glucidica. A tale proposito è importante ricordare come le statine possano modificare Rac1 (Ras-related C3 botulin toxin substrate 1), una piccola proteina appartenente alla famiglia delle proteine Rho (GTP-binding protein o GTPase), in grado di interagire con i meccanismi di traslocazione del trasportatore del glucosio GLUT4 sulla membrana cellulare, regolando la captazione del glucosio a livello del muscolo scheletrico (11). Appare comunque sempre ragionevole raccomandare ai pazienti che hanno necessità di un trattamento con statine di essere attenti al loro **stile di vita**.

Una **regolare attività motoria** e un'**educazione ad una corretta alimentazione** sono i pilastri basilari per la prevenzione e il trattamento delle alterazioni del metabolismo glucidico. Per i soggetti già diabetici (che, ricordiamo, sono ad elevato rischio di malattia cardiovascolare) non si pone in discussione la necessità di instaurare un trattamento con statine: se dovesse riscontrarsi un peggioramento del compenso glicemico, oltre ad insistere sullo stile di vita, si apporteranno adeguate variazioni del trattamento anti-diabetico. Ad oggi, infine, non vi sono sufficienti dati disponibili per la **pitavastatina**, di prossima commercializzazione, ma anche per questa molecola vi saranno le stesse "precauzioni d'uso".

Interazioni farmacologiche

Sono state inserite controindicazioni e limitazioni all'utilizzo di **lovastatina** (comparabili a quelle già introdotte per la simvastatina) per soggetti in trattamento con farmaci che possono causare danno muscolare (miopatia o rabdomiolisi, con conseguente insufficienza renale). Questa precisazione si è resa necessaria per le simili proprietà farmacologiche e farmacocinetiche tra le due statine, metabolizzate dal citocromo P450 (CYP3A4), per cui inibitori di tale sistema possono aumentare significativamente la concentrazione plasmatica delle suddette statine, determinando il possibile scatenamento di eventi avversi, potenzialmente pericolosi.

Note per l'utilizzo di lovastatina in associazione ad altri farmaci

Controindicata con	<ul style="list-style-type: none"> • anti-micotici: itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo • antibiotici macrolidi: eritromicina, claritromicina, telitromicina • inibitori delle proteasi HIV: boceprevir, telaprevir • anti-depressivi: nefazodone 	
Evitare con	gemfibrozil ciclosporina	
Non superare	20 mg/die con	danazolo diltiazem verapamil
	40 mg/die con	amiodarone

Si rammenta, infine, di non consumare grandi quantità di succo di pompelmo, che contiene composti organici (derivati furanocumarinici) che possono interferire con l'isoforma CYP3A4 del citocromo P450 delle cellule epatiche e intestinali. Inoltre, altri componenti del succo di pompelmo possono interagire con le P-glicoproteine e i Polipeptidi Trasportatori degli Anioni Organici (OATPs), modificando la biodisponibilità non solo di statine, ma anche di numerosi altri farmaci.

Riferimenti bibliografici

- 1) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* [2008, 359: 2195-207](#).
- 2) Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA, et al. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: a PROVE-IT TIMI 22 substudy. *Circulation* 2004, 110 (Suppl I): S834.
- 3) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>
- 4) Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med* [2004, 117: 823-9](#).
- 5) Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol* [2010, 257: 85-90](#).
- 6) Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* [2010, 74: 956-64](#).
- 7) Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* [2009, 32: 1924-9](#).
- 8) Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* [2010, 375: 735-42](#).
- 9) Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* [2012, 172: 144-52](#).
- 10) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* [2011, 305: 2556-64](#).
- 11) Chiu TT, Jensen TE, Sylow L, et al. Rac1 signalling towards GLUT4/glucose uptake in skeletal muscle. *Cell Signal* [2011, 23: 1546-54](#).