

MUSCOLI E STATINE: DALLA TOSSICITÀ ALL'EFFETTO NOCEBO

A cura della Dott.ssa Ada Vero

TAKE HOME MESSAGES

- L'intolleranza alle statine prevalentemente a causa dei sintomi muscolari associati alla terapia è una condizione comune e difficile da gestire che interessa milioni di pazienti in tutto il mondo.
- I dati epidemiologici presenti in letteratura riguardo all'incidenza di SAMS differiscono se si considerano trial clinici o studi osservazionali.
- Tale scenario clinico richiede opportune competenze da parte del personale sanitario, perché in questo contesto deve essere considerata la possibilità di un effetto nocebo.

INTRODUZIONE

Le statine o inibitori della 3-idrossi-3-metil-glutaril (HMG)-CoA reduttasi sono i farmaci ipolipemizzanti più utilizzati per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria⁴⁻⁶. Tali farmaci inibiscono la sintesi del colesterolo endogeno agendo sull'enzima HMG-CoA reduttasi, che converte il 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA in acido mevalonico, un precursore del colesterolo. Nonostante le statine abbiano un profilo di sicurezza soddisfacente e siano ben tollerate, le reazioni avverse (ADRs) sembrano essere il fattore più comune che ne limita l'uso. Nello specifico, i sintomi muscolari associati a statine (SAMS) possono portare a una scarsa aderenza alla terapia o addirittura all'interruzione del trattamento con conseguente aumento del rischio cardiovascolare (CV) e tassi più elevati di infarti, ictus e mortalità^{7, 8, 9}. L'intolleranza alle statine riferita dai pazienti, principalmente a causa di SAMS, è una condizione comune e difficile da gestire che colpisce milioni di pazienti in tutto il mondo perciò è importante confermare clinicamente e valutare le ragioni della non aderenza e/o della sospensione al trattamento con statine. A tal proposito, sono stati condotti diversi studi per valutare l'aderenza al trattamento con farmaci ipolipidemizzanti^{10, 11}. Tra questi, lo studio condotto da Mc Ginnis et al.¹² ha monitorato l'utilizzo di statine in 1413 pazienti dimostrando che a distanza di un anno il 47.5% dei pazienti trattati con statine aveva un'aderenza al trattamento inferiore all'80% dovuta all'insorgenza di una ADR, principale causa di sospensione al trattamento. Per comprendere meglio il problema della non aderenza al trattamento con statine è stato condotto questo lavoro che ha analizzato gli eventi clinici di SAMS, in pazienti con mialgie lievi e ha posto l'attenzione sulla complessità di diagnosi di SAMS.

INTOLLERANZA ALLE STATINE

L'intolleranza alle statine può essere definita come l'incapacità di tollerare la dose di statina necessaria per ridurre efficacemente il rischio CV di una persona^{13,14}. Sono stati identificati due diversi modelli: l'intolleranza completa, quando un soggetto è intollerante a qualsiasi statina a qualsiasi dose, e intolleranza parziale, quando un soggetto è intollerante ad alcune statine ad alcune dosi. 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 ha sottolineato l'impatto significativo della sospetta intolleranza alle statine nella pratica clinica (20-30% dei soggetti) rispetto all'intolleranza alle statine verificata¹⁵.

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 creatin chinasi (CK) e la loro associazione temporale con l'inizio della terapia, la sospensione e il rechallenge¹⁶. L'assenza di accordo su una definizione di intolleranza alle statine e dei sintomi muscolari associati al trattamento come anche la mancanza di un questionario validato per la valutazione dei sintomi muscolari complicano il processo diagnostico di SAMS. Una corretta gestione del paziente che presenta SAMS si articola in diverse fasi. Il *patient assessment* rappresenta la prima fase e consiste nella valutazione generale del soggetto in trattamento con statine. E' necessaria 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. 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. Lo spettro clinico della miotossicità indotta da statine comprende diversi sintomi, segni clinici e risultati di laboratorio tra cui gli aumenti dei livelli sierici di creatin chinasi (CK) in soggetti asintomatici, la mialgia, la miosite dolorosa più grave e, raramente, rabdomiolisi fatale^{17,18}. Lo studio multicentrico DAMA¹⁹, condotto su 3.845 pazienti, ha confermato la mialgia come SAMS più comune (78.2%) seguita da miosite (19.3%) e rabdomiolisi (2.5%). I due terzi dei pazienti arruolati nello studio presentanti SAMS non erano in terapia con statine ad alta intensità e meno del 10% dei pazienti era in politerapia, ciò suggerisce che i dolori muscolari si verificano comunemente nella pratica clinica corrente. La diagnosi certa di SAMS può presentare notevoli difficoltà nella pratica clinica. Quando i sintomi muscolari sono accompagnati da un'anomalia biochimica, come nel caso della rabdomiolisi o della miosite necrotizzante, la diagnosi di SAMS è ovvia²⁰. Tuttavia, quando i pazienti presentano solo mialgia lieve, uno dei SAMS più frequenti, sorgono i problemi. La mancanza di strumenti adeguati ed efficaci richiede che la diagnosi di mialgia da statine e altre lievi SAMS si basino su fattori

soggettivi come il tipo di sintomi, combinati con la risposta a dechallenge-rechallenge per stimare la probabilità che i dolori muscolari siano attribuibili alle statine. Una comprensione delle SAMS è necessaria, dato l'ampio e crescente numero di pazienti idonei alla terapia con statine, come indicato nelle linee guida europee e statunitensi per la prevenzione cardiovascolare²¹. A tal proposito, nel 2014 la *National Lipid Association* ha proposto l'indice clinico di mialgia delle statine²², un sistema di valutazione che potrebbe essere utile per i clinici nel determinare la probabilità dei sintomi muscolari correlati all'uso di statine²³. L'approccio graduale alla diagnosi e quindi al trattamento²³ valuta: la data di inizio della terapia con statine, se c'è stato un aumento della dose nelle settimane precedenti; successivamente analizza la storia familiare e verifica le condizioni che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine come l'attività fisica, la disfunzione della tiroide, la carenza di vitamina D e le terapie concomitanti. In conclusione, esclude l'effetto nocebo e conferma se i sintomi muscolari sono causati dalle statine.

STUDI CLINICI

Per caratterizzare i fattori di rischio, il tasso di insorgenza, la natura e l'impatto dei sintomi muscolari da lievi a moderati nella pratica clinica, è stato condotto uno studio osservazionale denominato "*Prediction of Muscular Risk in the Observational Condition*"²⁴ condotto su una popolazione non selezionata di 7924 pazienti iperlipidemici in terapia con diverse statine ad alto dosaggio (fluvastatina 80 mg, atorvastatina 40-80 mg, pravastatina 40 mg o simvastatina 40-80 mg). I sintomi muscolari sono stati segnalati dal 10.5% dei partecipanti. Allo stesso modo negli anni 1999-2000 è stata condotta un'analisi retrospettiva, con i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* su 3580 pazienti. Ai partecipanti dello studio è stato chiesto quali fossero le caratteristiche sociodemografiche, le condizioni di salute, l'uso di farmaci e il dolore muscoloscheletrico associato all'utilizzo di tali farmaci. Il 22% della popolazione intervistata in seguito all'utilizzo di statine (n=402) ha presentato dolore muscolare rispetto al 16.7% dei pazienti non riceventi statine. Tali dati emersi dall'impiego di statine in pratica clinica sono in netto contrasto con i risultati emersi dagli studi controllati randomizzati (RCT)^{26, 27} e dalle meta-analisi che spesso riportano differenze minime nelle percentuali di sintomi muscolari tra i gruppi trattati con statine e placebo²⁸⁻³⁰. In una recente meta-analisi che ha incluso 22 RCT (≥1000 partecipanti con follow-up di ≥1 anno) su un totale di 125.000 pazienti, non si sono riscontrate differenze significative di SAMS con conseguente interruzione alla terapia tra i gruppi trattati con statine e placebo³¹. Pertanto, l'intolleranza muscolare alle statine può essere meno frequente del 5-18% come presente negli studi osservazionali. Tuttavia, la maggior parte degli RCT esclude i pazienti che hanno presentato intolleranza alle statine prima della randomizzazione o durante il periodo di follow-up. Inoltre, la maggior parte degli RCT non definisce i dolori muscolari né indaga sui sintomi muscolari. Ad oggi, solo due studi clinici controllati con placebo hanno valutato come end-point primario le ADRs

associate all'uso di statine^{32, 33}. Lo studio STOMP, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato i sintomi, i valori di CK e la forza muscolare prima e dopo l'uso di atorvastatina 80 mg vs placebo in 420 soggetti sani e naïve alle statine. In nessun soggetto il valore di CK ha superato 10 volte il valore normale, la mialgia si è verificata non solo nel 9.4% dei pazienti trattati con atorvastatina, ma anche nel 4.6% dei soggetti trattati con placebo, per un'incidenza complessiva di SAMS del ~ 5%. Questo studio ha anche dimostrato un aumento della CK media nei pazienti trattati con atorvastatina, suggerendo che le statine potrebbero produrre lesioni muscolari di basso livello anche tra i soggetti asintomatici³³. Negli ultimi anni sono stati condotti molti studi randomizzati su soggetti intolleranti alle statine che hanno valutato il ruolo del coenzima Q10 sulla frequenza di miopatia da statine³⁴ o sull'efficacia di due terapie non statiniche^{35, 36}. Lo studio crossover, in doppio cieco, randomizzato, di 8 settimane, condotto da Taylor et al. (2015) ha analizzato l'effetto della co-somministrazione del coenzima Q10 (CoQ10) con statina (simvastatina 20 mg)³⁴. La mialgia da statina è stata confermata in 120 pazienti con una storia di SAMS. Dopo un periodo di *washout* di 4 settimane da qualsiasi statina, i soggetti sono stati randomizzati a ricevere simvastatina 20 mg al giorno o placebo per 8 settimane. Successivamente i pazienti hanno interrotto il trattamento per 4 settimane e infine sono passati alla terapia alternativa. Solo il 35.8% dei pazienti (n = 43) ha manifestato mialgia con simvastatina e non ha manifestato mialgia con placebo, confermando mialgia da statina, e il 17.5% dei pazienti (n = 21) non ha avuto sintomi con simvastatina o placebo. Tuttavia, il 29.2% (n = 35) ha manifestato dolore al placebo ma non alla simvastatina e il 17.5% (n = 21) ha manifestato dolore sia alla simvastatina che al placebo durante la fase di conferma. Lo studio *Odyssey Alternative*, condotto da Moriarty et al. (2015)³⁵ ha confrontato alirocumab con ezetimibe in pazienti con rischio cardiovascolare da moderato a elevato e intolleranti alle statine (incapace di tollerare ≥ 2 statine, inclusa una alla dose più bassa come da indicazione di scheda tecnica) a causa dei sintomi muscolari. I pazienti sono stati randomizzati casualmente in tre gruppi sperimentali: alirocumab 75 mg/150 mg (aumento della dose dopo valutazione dei livelli di LDL-C alla ottava settimana di trattamento) per via sottocutanea (ogni due settimane) vs placebo per via orale (una volta al dì); atorvastatina 20 mg (statin-rechallenge) vs placebo (una volta al dì); ezetimibe vs placebo per via sottocutanea (ogni due settimane). Rispettivamente il 16%, 20%, 22% dei pazienti trattati con alirocumab, ezetimibe e atorvastatina si sono ritirati dallo studio a causa di ADRs muscolari. Rispettivamente l'82%, 75% e 75% dei pazienti arruolati nei tre bracci dello studio non hanno avuto ADRs di alcun tipo che hanno causato l'interruzione. Infine, la tolleranza alle statine in pazienti con una storia di SAMS è stata valutata nello studio GAUSS-3³⁶. Nella fase iniziale dello studio, 491 pazienti con SAMS sono stati assegnati in modo casuale, in un rapporto 1:1, al trattamento con atorvastatina 20 mg/die oppure con placebo per via orale (os) per 10 settimane (prima fase) prima di essere sottoposti a una procedura di wash-out della durata di 2 settimane e di passare, nel cross-over, alla terapia alternativa per un altro periodo di 10 settimane (seconda fase). Durante la risomministrazione del farmaco il 42.6% dei pazienti ha riportato sintomi muscolari intollerabili con atorvastatina ma non con placebo, mentre il 26.5% dei pazienti ha riportato sintomi muscolari con

placebo ma non con atorvastatina. La maggior parte dei pazienti ha riferito ADRs correlate all'uso di statine. Tuttavia, la modesta differenza nell'incidenza dei sintomi muscolari tra i gruppi suggerisce che i sintomi muscolari sono comuni in molti pazienti e non sono sempre correlati all'uso di statine. Tali risultati concordano con un piccolo studio (n = 8) in doppio cieco, incrociato (n-of-1: trattamento con placebo vs statina) non per la somministrazione di statina vs placebo, conferma la mialgia da statine in singoli pazienti con disturbi muscolari ma non riporta alcuna differenza tra i punteggi di dolore muscolare e mialgia in entrambe le condizioni di trattamento³⁷, dimostrando così ancora una volta che molti sintomi muscolari percepiti non sono attribuibili direttamente alla terapia con statine.

EFFETTO NOCEBO

Lo sviluppo di SAMS non implica necessariamente intolleranza alle statine, in quanto la terapia con statine potrebbe non essere sempre farmacologicamente coinvolta. Inoltre, alcuni pazienti con SAMS potrebbero essere in grado di tollerare una dose più bassa di farmaco, intervalli più lunghi tra le dosi (come, ad esempio, nello schema posologico a giorni alterni) o una statina alternativa³⁸. Indubbiamente, questo scenario clinico richiede opportune competenze da parte del personale sanitario, perché in questo contesto deve essere considerata la possibilità di un effetto nocebo. Il termine nocebo fu coniato da Walter Kennedy³⁹ nel 1961 per indicare la controparte dell'effetto placebo, termine impiegato per sottolineare le reazioni negative o inaspettate che un paziente manifesta in seguito alla somministrazione di un farmaco che è completamente inerte ma che viene percepito dal paziente stesso come nocivo. Tra i fattori che influenzano lo sviluppo dell'effetto nocebo vi è la semplice notifica a un paziente della possibilità di sviluppare effetti avversi con un determinato farmaco. L'effetto nocebo riflette i cambiamenti nella psicobiologia umana, che coinvolgono cervello, corpo e comportamento piuttosto che la tossicità dei farmaci. Ci sono molti casi in medicina e in particolare nell'area cardiovascolare⁴⁰. Lo studio condotto da Cocco et al., ha analizzato l'effetto nocebo dei beta-bloccanti, che spesso si presume inducano disfunzione erettile negli uomini. Lo studio ha arruolato 114 pazienti affetti da ipertensione, senza disfunzione erettile ed eleggibili al trattamento con metoprololo (100 mg/die, formulazione a rilascio prolungato)⁴¹. I soggetti ipertesi sono stati randomizzati in tre gruppi: nel gruppo 1, i pazienti erano pienamente informati (sapevano che il farmaco era metoprololo e sulla probabile insorgenza di disfunzione erettile); nel gruppo 2, i pazienti erano parzialmente informati (sapevano che il farmaco era metoprololo ma non erano stati informati sulla probabile insorgenza di disfunzione erettile); e nel gruppo 3, i pazienti non erano informati né del farmaco utilizzato né della possibile insorgenza di disfunzione erettile. Dopo 60 giorni, l'incidenza della disfunzione erettile è stata del 32% nel gruppo 1, del 13% nel gruppo 2 e dell'8% nel gruppo 3 (p < 0,01). Pertanto, il pregiudizio sulla comparsa di un ADR influisce sul suo verificarsi.

CONCLUSIONI

Le statine sono farmaci sicuri e molto efficaci nel ridurre i livelli di colesterolo LDL considerato da molti il principale fattore di rischio per ictus e infarto. Una percentuale significativa di pazienti in trattamento con statine però si lamenta della mialgia associata all'uso del farmaco, ciò può portare alla sospensione della terapia con conseguenze negative sulla protezione cardiovascolare. I dati epidemiologici presenti in letteratura riguardo all'incidenza di SAMS differiscono se si considerano trial clinici o studi osservazionali. I dati provenienti da studi osservazionali, indicano che i pazienti in trattamento con statina che riportano SAMS variano dal 7% al 29%²⁶. Diversamente, la percentuale di pazienti che riporta sintomi muscolari in RCT e in doppio cieco è molto più bassa, con tassi di mialgia simili nei gruppi trattamento e placebo e un'incidenza di ADRs a carico del sistema muscolare sostanzialmente sovrapponibile a quella dei pazienti in placebo. Questa discrepanza tra RCT e pratica clinica può essere dovuta al fatto che negli RCT sono generalmente presenti criteri di esclusione restrittivi, per cui non vengono inclusi i pazienti che presentano caratteristiche che potrebbero predisporre a SAMS. Che si tratti di effetto nocebo o meno, non bisogna dimenticare che i sintomi muscolari sono "reali" per il paziente²⁶. In questo contesto, i medici dovrebbero avvisare i loro pazienti di possibili effetti collaterali associati alle statine senza aumentare le aspettative negative. Inoltre, dovrebbero incoraggiare la comprensione da parte dei pazienti delle motivazioni del trattamento con statine, che potrebbero ottimizzare e facilitare il processo decisionale condiviso sulla terapia con statine⁴².

BIBLIOGRAFIA

1. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161:161–172.
2. Catapano AL, Graham I, 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 European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2016; 2016(37):2999–3058.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38:2459–2472.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–1278.
5. 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; 376:1670–1681.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–590.
7. Serban M-C, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin tolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1386–1395.
8. Matthews A, Herrett E, Gasparrini A, et al. Impact of statin-related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *Bmj*. 2016;353:i3283.
9. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2016;37:908–916.
10. Kamal-Bahl SJ, Burke T, Watson D, et al. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. *Am J Cardiol*. 2007;99:530–534.
11. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:526–534.
12. McGinnis B, Olson KL, Magid D, et al. Factors related to adherence to statin therapy. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1805–1811.
13. 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;14:935–955.
14. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, et al. Statin associated side specific and practical recommendations for the clinician. Authors point out the dilemma when making the diagnosis of SAMS since no validated tests or clinical criteria are available.
15. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016;32 (7Suppl):S35–S65.
16. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-

- associatedmusclesymptoms: impact on statintherapy-European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012–1022.
17. Alfirevic A, Neely D, Armitage J, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96:470–476.
 18. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al., The National LipidAssociation’sMuscleSafety Expert Panel. An assessment by the StatinMuscleSafety Task Force: 2014 update.. *J Clin Lipidol*. 2014 ;8 (3 Suppl):S58–S71.
 19. Pedro-Botet J, Millán Núñez-Cortés J, Chillarón JJ, et al. Severity of statin-inducedadverse effects on muscle and associatedconditions: data from the DAMA study. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1583–1587.
 20. Christopher-Stine L, Basharat P. Statin-associated immune-mediatedmyopathy: biology and clinicalimplications. *Curr Opin Lipidol*. 2017; 28:186–192.
 21. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:1057–1066.
 22. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al., The National LipidAssociation’sMuscleSafety Expert Panel. An assessment by the StatinMuscleSafety Task Force: 2014 update.. *J Clin Lipidol*. 2014; 8(3 Suppl):S58–S71.
 23. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The statin-associated musclesymptomclinicalindex (SAMS-CI): revision for clinical use, contentvalidation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31:179–186.
 24. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403–414.
 25. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, et al. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J GenInternMed*. 2008;23:1182–1186.
 26. Newman CB, Tobert JA. Statinintolerance: reconcilingclinical trials and clinicalexperience. *Jama*. 2015;313:1011–1012.
 27. Peto R, Collins R. Trust the blinded randomized evidence that statin therapy rarely causes symptomatic side effects. *Circulation*. 2018;138:1499–1501.
 28. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risksassociated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006; 114:2788–2797.
 29. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic creview of statin induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J*. 2014; 168:6–15.
 30. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statintherapy. *Lancet*. 2016;388:2532–2561.
 31. Riaz H, Khan AR, Khan MS, et al. Meta-analysis of placebo-controlledrandomizedcontrolled trials on the prevalence of statinintolerance. *Am J Cardiol*. 2017;120:774–781.
 32. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, et al. Lovastatinincreases exercise inducedskeletalmuscleinjury. *Metabolism*. 1997; 46:1206–1210.
 33. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletalmusclefunction. *Circulation*. 2013; 127:96–103.
 34. Taylor BA, Lorson L, White CM, et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmedstatinmyopathy. *Atherosclerosis*. 2015;238:329–335.
 35. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al.; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE

Statine: tossicità o effetto nocebo

- randomized trial. *J Clin Lipidol.* 2015;9:758–769.
36. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab versus ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *Jama.* 2016; 315: 1580–1590.
 37. Joy TR, Monjed A, Zou GY, et al. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med.* 2014; 160:301–310.
 38. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J.* 2013; 166:597–603.
 39. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World.* 1961;95:203–205.
 40. Olshansky B. Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research, and the doctor-patient relationship. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:415–421.
 41. Cocco G. Erectile dysfunction after therapy with metoprolol: the Hawthorne effect. *Cardiology.* 2009;112:174–177.
 42. Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J. Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect. *Lancet.* 2017;389:2445–2446.