

UTILIZZO DI STATINE IN PAZIENTI CON CIRROSI EPATICA E MALATTIE EPATICHE CRONICHE

A cura della Dott.ssa Maria Diana Naturale

INTRODUZIONE

Gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) riducessi comunemente noti come statine sono farmaci originariamente sviluppati per trattare l'ipercolesterolemia, tuttavia, il loro uso in pazienti con epatopatia cronica è stato limitato a causa del potenziale rischio di epatotossicità (1). In questa revisione, si vuole riassumere l'efficacia e la sicurezza delle statine nelle malattie epatiche croniche e nella cirrosi, tenendo conto sia degli effetti lipid-lowering che degli effetti pleiotropici.

SICUREZZA DELLE STATINE IN PAZIENTI CON MALATTIA EPATICA

La miopatia e l'epatotossicità sono due degli effetti collaterali più importanti attribuiti all'utilizzo di statine. L'evento avverso epatico più comune consiste in un aumento asintomatico e non clinicamente significativo dei livelli di aminotransferasi (alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [AST]) in circa il 3% dei pazienti [2]. Tale fenomeno è probabilmente dovuto a un'alterazione della permeabilità della membrana epatocitaria che porta a una perdita di enzimi epatici. In uno studio condotto dalla rete DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network) degli Stati Uniti, l'1,8% dei casi di danno epatico indotto da farmaci è stato dovuto all'uso di statine [3], nello specifico, quattro pazienti hanno sviluppato insufficienza epatica acuta, di cui un caso con esito fatale. In un altro studio condotto su 133 pazienti con insufficienza epatica acuta, le statine sono state ritenute responsabili del 4,5% dei casi [4]. Il rischio di epatotossicità correlato all'utilizzo di statine è variabile, ma è stato stimato con un rapporto di 1 su 3700-11000 utilizzatori. Il meccanismo alla base della tossicità epatica sembra essere dovuto ad una reazione idiosincratca, che si verifica più comunemente durante i primi mesi di utilizzo anche se in alcuni casi è stata riportata la latenza fino a 10 anni. La tossicità epatica sembra essere un effetto di classe ma le molecole più comunemente implicate sono state atorvastatina, simvastatina e fluvastatina [5]. Nel caso di **atorvastatina**, il rischio di sviluppare un significativo aumento delle aminotransferasi (3 Upper Limit of Normal-ULN) è dello 0,3%. Tuttavia, nei pazienti che ricevono alte dosi (≥ 80 mg die), questo può aumentare fino al 2,3%. Come accennato in precedenza, l'aumento degli enzimi epatici è transitorio, asintomatico e non clinicamente rilevante. Sono stati riportati alcuni casi di epatite autoimmune-indotta da atorvastatina, tuttavia evento molto raro [6]. Nel caso della **simvastatina**, l'aumento dei livelli di aminotransferasi è presente nell'1% dei pazienti che lo assumono da tanto tempo. Inoltre, sono stati riportati casi di epatite autoimmune acuta indotta da simvastatina [1].

Inoltre, è stato dimostrato che pazienti che presentano anomalie della funzionalità epatica a causa di steatosi epatica non alcolica (NAFLD) o da infezione cronica da epatite C (HCV) o pazienti con cirrosi compensata, non presentano un rischio più elevato di danno epatico indotto da statine rispetto alla popolazione generale [5,8,9]. Le attuali raccomandazioni della Food and Drug Administration raccomandano di valutare gli enzimi epatici (AST e ALT) all'inizio della terapia con statine, ma non periodicamente, a meno che non ci sia un'ulteriore indicazione clinica per il monitoraggio dei livelli AST/ALT. La cirrosi scompensata è uno scenario diverso, sembrerebbe che al peggioramento della funzione epatica segua la ridotta espressione del SLC1B (Solute carrier organic anion transporter family), un trasportatore di membrana che modula l'assorbimento delle statine. Ciò porta ad un aumento delle concentrazioni di statine con conseguente aumento del rischio di eventi avversi, miopatia ed epatotossicità incluse [10, 11]. Lo studio clinico randomizzato BLEPS (Bleeding Prevention with Simvastatin) ha avuto l'intento di valutare l'utilizzo di alcune statine nei pazienti con malattia epatica e cirrosi. In questo caso la simvastatina è stata utilizzata come profilassi secondaria per il sanguinamento di varici, il 3% (2/69) dei pazienti trattati con simvastatina (40 mg die) ha sviluppato rhabdomiolisi con una frequenza molto più alta di quella riportata nella popolazione generale. In particolare, i due pazienti che hanno sviluppato questa complicanza avevano una sindrome da scompenso con bilirubina >5 mg/dl. Inoltre, in questo stesso studio, l'uso di simvastatina è stato associato ad un aumento della sopravvivenza in pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh A/B, ma non in Child-Pugh C [7, 13].

STATINE E TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE PORTALE

Le statine rappresentano un'alternativa terapeutica interessante in grado di modificare la resistenza vascolare intraepatica, e in qualche modo anche la fibrogenesi [14]. Sulla base dei risultati positivi degli effetti di simvastatina nell'ipertensione portale in modelli animali [15, 16], Zafra et al. hanno dimostrato che la somministrazione di simvastatina diminuisce la resistenza vascolare epatica, probabilmente attraverso un aumento della produzione di ossido nitrico [28]. In uno studio successivo, 55 pazienti con cirrosi sono stati randomizzati a ricevere simvastatina o placebo e sono stati sottoposti ad una misurazione del gradiente di pressione venosa epatica basale (HVPG) dopo un mese di trattamento [18]. La simvastatina ha indotto una riduzione dell'8,3% nell'HVPG. È importante sottolineare che questo effetto è additivo a quello dei beta bloccanti. I pazienti in trattamento con beta bloccanti hanno avuto una riduzione dell'11% rispetto al 5,9% dei pazienti non in trattamento. Oltre a ciò, simvastatina ha migliorato la perfusione epatica e la funzionalità epatica come dimostrato dai test. In uno studio simile, della durata di tre mesi sono stati randomizzati 34 pazienti con cirrosi, i pazienti trattati con simvastatina hanno ottenuto una riduzione clinicamente rilevante dell'HVPG (riduzione di $\geq 20\%$ o < 12 mmHg) nel 55% dei pazienti [19]. Infine, in uno studio prospettico su 100

pazienti con cirrosi, l'efficacia di simvastatina è stata valutata in quelli senza risposta emodinamica a carvedilolo. Dei 100 pazienti, 38 non hanno avuto risposta emodinamica e sono stati avviati al trattamento con simvastatina (40 mg die). La risposta emodinamica è stata raggiunta in 16 pazienti [10]. Questo risultato è particolarmente interessante perché significherebbe che con l'associazione di carvedilolo/simvastatina, l'80% dei pazienti potrebbe ottenere una risposta emodinamica. Tuttavia, uno dei principali limiti dello studio è la non inclusione di un gruppo di controllo. Infine, in uno studio di fase III con un follow-up a 2 anni, 147 pazienti sono stati randomizzati a simvastatina o placebo dopo un episodio di sanguinamento acuto da varici. Tutti i pazienti hanno ricevuto la profilassi secondaria standard (bendaggio e NSBB). L'endpoint primario era una variabile composta di risanguinamento e/o morte. La simvastatina non ha migliorato il tasso di risanguinamento. Tuttavia, vi è stato un significativo miglioramento della sopravvivenza con simvastatina, principalmente correlata alla diminuzione del sanguinamento e della morte correlata alla sepsi [12].

STATINE PER IL TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA IN PAZIENTI CON MALATTIA EPATICA CRONICA

I pazienti con cirrosi, possono presentare anche iperlipidemia ed avere un aumento del rischio cardiovascolare. Questo li rende candidati al trattamento farmacologico con statine. In effetti, per i pazienti con NAFLD e HIV aumenta il rischio di aterosclerosi precoce, che è indipendente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare [21].

Malattie croniche del fegato colestatico

Nonostante l'elevata prevalenza di ipercolesterolemia nei pazienti con malattie colestatiche croniche, come la colangite biliare primitiva (PBC) e la colangite sclerosante primitiva (PSC), il trattamento con le statine è controverso [22]. Il trattamento farmacologico è generalmente raccomandato solo in presenza di ulteriori fattori di rischio cardiovascolare come obesità, fumo, ipertensione, diabete o anamnesi familiare di malattia cardiovascolare [22]. Esistono dati limitati, che tuttavia, suggeriscono la sicurezza delle statine nei pazienti con PBC [23, 24, 25].

Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)

I pazienti con NAFLD hanno una maggiore frequenza dei diversi componenti della sindrome metabolica, compresa la dislipidemia nel 20-80% dei pazienti. Come in altri scenari clinici, i test anormali di funzionalità epatica non devono precludere la prescrizione di statine in questi pazienti, poiché la causa più comune di

morte in questo gruppo di pazienti è la malattia cardiovascolare [26]. L'uso di statine come strategia terapeutica per la NAFLD, non è supportato da prove evidenti. In una revisione sistematica della *Cochrane Collaboration of statins* condotta su pazienti con NAFLD, dopo aver applicato i criteri di inclusione per la selezione degli studi, è emerso che solo due erano eleggibili, entrambi con un alto rischio di bias e solo uno di essi con outcomes istopatologici [27]. Uno studio più recente ha valutato 20 pazienti con steatoepatite sottoposta a biopsia che hanno ricevuto rosuvastatina per 12 mesi. Alla fine del follow-up, è stata eseguita una nuova biopsia epatica e vi è stata la risoluzione della steatoepatite in 19 dei 20 pazienti. Sfortunatamente, nello studio non c'era un gruppo di controllo, e questo ha limitato enormemente l'interpretazione dei risultati [28].

Statine nell'infezione da HCV cronica

L'HCV circola come una particella lipovirale, e simile alle apolipoproteine, contiene ApoE e ApoB sulla sua superficie, promuovendo il suo ingresso nelle cellule epatiche dopo il legame con il colesterolo a bassa densità di lipoproteine (LDL) e allo scavenger receptor classe B (SRB1). Di conseguenza, l'inibizione della sintesi del colesterolo potrebbe avere implicazioni terapeutiche interferendo con la replicazione virale [29, 30]. Studi in vitro hanno dimostrato come le statine abbiano attività anti-HCV, e tra i diversi tipi di statine, quella con la più potente attività antivirale sembrerebbe essere la fluvastatina, seguita da atorvastatina e simvastatina [31]. Le informazioni sugli effetti delle statine sugli esiti clinici in pazienti con HCV cronica derivano da studi osservazionali. In uno studio retrospettivo condotto su 7.248 pazienti con HCV cronica che hanno ricevuto un trattamento antivirale e hanno avuto un follow-up di 2 anni, è stata trovata un'associazione significativa tra l'uso di statine (3.347 pazienti del campione) e una diminuzione della progressione della fibrosi. Inoltre, l'uso di statine è stato associato alla possibilità di ottenere una risposta virale sostenuta (SVR) e con un rischio ridotto di sviluppo del carcinoma epatocellulare (HCC). Tuttavia, bisogna ricordare che tra i gruppi vi erano significative differenze al basale, nonostante gli autori abbiano aggiustato i dati tenendo conto dei potenziali fattori di confondimento, i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela [32]. Allo stesso modo, in uno studio su 9.135 pazienti con HCV cronico, le statine erano associate a un ridotto rischio di progressione della fibrosi e di carcinoma epatocellulare [33]. In un altro studio condotto su 2.747 pazienti con cirrosi indotta dall'HCV è stata trovata un'associazione significativa tra l'uso di statine e un rischio ridotto di scompenso epatico [34]. Un recente studio nella popolazione asiatica su 298 pazienti con cirrosi correlata all'HCV ha rilevato un'associazione tra le statine e un decremento del tasso di scompenso epatico [35].

Infezione cronica da HBV

C'è meno evidenza dell'uso di statine in pazienti con HBV cronica. Anche se alcuni studi in vitro hanno suggerito un effetto anti-HBV [36], questo non è stato evidenziato nella pratica clinica.

Statine e prevenzione dell'HCC

Gli effetti pleiotropici delle statine, come le loro proprietà antiangiogeniche, li rendono un'opzione interessante per la prevenzione del cancro. Una recente meta-analisi ha riportato una riduzione del rischio del 37% di sviluppare HCC in pazienti in trattamento con statine, anche se c'era significativa eterogeneità tra gli studi. Come menzionato sopra, questa associazione è stata studiata anche in pazienti con HCV cronica e HBV [37, 38, 32], nei quali è stata suggerita una relazione dose-risposta.

CONCLUSIONI

Al momento, le uniche indicazioni approvate per le statine nei pazienti con impairment epatico sono quelle della popolazione generale (cioè dislipidemia, aumento del rischio cardiovascolare). Vi è una particolare necessità di ulteriori studi, con un numero adeguato di pazienti, per dimostrare che gli effetti pleiotropici delle statine possano modificare endpoint clinicamente significativi in pazienti con cirrosi e malattie epatiche poiché l'evidenza attuale proviene principalmente da studi osservazionali o studi clinici con un numero limitato di pazienti [39]. Test di funzionalità epatica anormali, malattia epatica cronica e cirrosi compensata non devono essere considerati una controindicazione all'uso di statine se sono presenti le indicazioni classiche. Tuttavia, nei pazienti con cirrosi scompensata, le statine devono essere prescritte con estrema cautela a basse dosi e con monitoraggio frequente dei livelli di creatinin-fosfochinasi al fine di rilevare gli eventi avversi in modo tempestivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Current Treatment Options Gastro: DOI 10.1007/s11938-018-0180-4 Liver (J Bajaj, Section Editor) Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018. *The Use of Statins in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis*. Carlos Moctezuma-Velazquez,MD JuanG.Abraldes,MD,MS AldoJ.Montano-Loza,MD,PhD.
2. Jose J. Statins and its hepatic effects: newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharm Bioallied Sci*. 2016;8(1):23–8.
3. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology*. 2014;60(2):679–86.
4. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Acute Liver Failure Study G. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010;52(6):2065–76. <https://doi.org/10.1002/hep.23937>
5. Bjornsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipidlowering agents. *Liver Int*. 2017;37(2):173–8.
6. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP, et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):757–61.
7. <http://livertox.nih.gov/>. Accessed September 23, 2017.
8. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1287–92.
9. Onofrei MD, Butler KL, Fuke DC, Miller HB. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):522–9.
10. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(4):349–56.
11. Theile D, Haefeli WE, Seitz HK, Millonig G, Weiss J, Mueller S. Association of liver stiffness with hepatic expression of pharmacokinetically important genes in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(Suppl 1):E17–22
12. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1160–70 e3.
13. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task F. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S47–57.
14. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol*. 2003;38(Suppl 1):S54–68.
15. Abraldes JG, Rodriguez-Vilarrupla A, Graupera M, Zafra C, Garcia-Caldero H, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2007;46(6):1040–6.
16. Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, Shelest N, Biecker E, Schepke M, et al. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rhokinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology*. 2007;46(1):242–53.

17. Zafra C, Abrales JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, Garca-Pagan JC, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;126(3):749–55.
18. Abrales JG, Albillos A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1651–8.
19. Pollo-Flores P, Soldan M, Santos UC, Kunz DG, Mattos DE, da Silva AC, et al. Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: a randomized controlled trial. *Dig Liver Dis* 2015;47(11):957–63.
20. Wani ZA, Mohapatra S, Khan AA, Mohapatra A, Yattoo GN. Addition of simvastatin to carvedilol non responders: a new pharmacological therapy for treatment of portal hypertension. *World J Hepatol*. 2017;9(5):270–7.
21. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Arcaro G, Day C. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol*. 2007;46(6):1126–32.
22. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002;51(2):265–9.
23. Del Puppo M, Galli Kienle M, Crosignani A, Petroni ML, Amati B, Zuin M, et al. Cholesterol metabolism in primary biliary cirrhosis during simvastatin and UDCA administration. *J Lipid Res*. 2001;42(3):437–41.
24. Stojakovic T, Putz-Bankuti C, Fauler G, Scharnagl H, Wagner M, Stadlbauer V, et al. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid.
25. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):293–9.
26. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1544–60.
27. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008623. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008623.pub2>
28. Kargiotis K, Athyros VG, Giouleme O, Katsiki N, Katsiki E, Anagnostis P, et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7860–8.
29. Syed GH, Amako Y, Siddiqui A. Hepatitis C virus hijacks host lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(1):33–40.
30. Bosch J, Forn X. Therapy Statins and liver disease: from concern to ‘wonder’ drugs? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(6):320–1.
31. Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology*. 2006;44(1):117–25.

32. Butt AA, Yan P, Bonilla H, Abou-Samra AB, Shaikh OS, Simon TG, et al. Effect of addition of statins to antiviral therapy in hepatitis C virus-infected persons: results from ERCHIVES. *Hepatology*. 2015;62(2):365–74.
33. Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):577–84.
34. Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins are associated with a decreased risk of decompensation and death in veterans with hepatitis c-related compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(2):430–40 e1.
35. Chang FM, Wang YP, Lang HC, Tsai CF, Hou MC, Lee FY, et al. Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related cirrhosis: a population-based study. *Hepatology*. 2017;66:896–907.
36. Bader T, Korba B. Simvastatin potentiates the antihepatitis B virus activity of FDA-approved nucleoside analogue inhibitors in vitro. *Antivir Res*. 2010;86(3):241–5.
37. Chang FM, Wang YP, Lang HC, Tsai CF, Hou MC, Lee FY, et al. Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related cirrhosis: a population-based study. *Hepatology*. 2017;66:896–907.
38. Hsiang JC, Wong GL, Tse YK, Wong VW, Yip TC, Chan HL. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma and death in a hospital-based hepatitis B-infected population: a propensity score landmark analysis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1190–7.
39. Abraldes JG, Burak KW. STAT order: should patients with chronic liver disease be prescribed statins to prevent fibrosis progression and hepatocellular carcinoma? *Hepatology*. 2016;64(1):13–5.