

Intolleranza alle statine

Terapia con statine ottimizzata e personalizzata grazie alla genotipizzazione di *SLCO1B1*

**labor
team**

! I punti più importanti in breve

La riduzione dei livelli di colesterolo è un passo importante per la prevenzione delle malattie cardiache. Le statine sono un gruppo di medicinali che possono svolgere un ruolo prezioso in questo processo, riducendo la produzione di colesterolo nel fegato. Di regola, le statine vengono ben tollerate, ma a volte possono causare degli effetti collaterali, quali dolori e debolezza muscolare.

La genotipizzazione di *SLCO1B1* consente di applicare una terapia personalizzata, che contribuisce ad adattare le dosi individualmente, a ridurre gli effetti collaterali indesiderati e a ottimizzare l'efficacia della terapia.

Il test può essere preso in considerazione quando si intende impiegare le statine per la riduzione dei livelli di colesterolo, se è nota una predisposizione familiare o se vengono già assunte delle statine e compaiono degli effetti collaterali.

Le malattie cardiovascolari sono attualmente una delle minacce più comuni per la salute e il corretto controllo dei livelli di colesterolo svolge un ruolo fondamentale nella loro prevenzione. Le statine sono dei medicinali molto diffusi per la riduzione del colesterolo, ma non tutti reagiscono allo stesso modo a questa terapia.

Il nostro test genetico, che prende in esame il genotipo *SLCO1B1*, è un'innovativa tecnica per individuare la terapia con statine e aumentarne al massimo la tollerabilità. In questa brochure, si spiega come la genotipizzazione di *SLCO1B1* può contribuire ad aumentare la sicurezza e l'efficacia della terapia con statine, ridurre al minimo gli effetti collaterali e adattare con precisione il trattamento.



Disturbi muscolari in seguito alla terapia con statine

Le statine costituiscono una classe di farmaci noti soprattutto come inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. La loro principale destinazione d'uso consiste nella regolazione del metabolismo del colesterolo all'interno dell'organismo. Le statine agiscono inibendo l'enzima HMG-CoA reduttasi, che partecipa alla sintesi del colesterolo nel fegato. Ciò causa una riduzione della produzione di colesterolo e un maggiore assorbimento di colesterolo LDL dal sangue.

L'uso delle statine può causare degli effetti collaterali, anche se la maggior parte delle persone tollera bene questi medicinali. Gli effetti collaterali più comuni delle statine sono i dolori e la debolezza muscolare, denominati anche SAMS. Questi SAMS («Statin-Associated Muscle Symptoms») comprendono sintomi quali dolori muscolari, debolezza muscolare, rigidità muscolare o lesioni muscolari. Sulla frequenza dei sintomi muscolari sono disponibili cifre discordanti, che variano dal 7 al 29%. [1]

Cause genetiche dei SAMS

Alcune persone, a causa della loro costituzione genetica (polimorfismi del gene *SLCO1B1*), sono più predisposte ai dolori muscolari indotti da statine. *SLCO1B1* è un gene che codifica per il trasportatore epatico OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1). Questo trasportatore svolge un ruolo importante nella captazione di diverse sostanze, tra cui le statine, nelle cellule epatiche. Alcune varianti genetiche del gene *SLCO1B1* possono causare un rallentamento della degradazione delle statine e la permanenza di elevate concentrazioni di questi medicinali nell'organismo. Ciò può aumentare il rischio di dolori muscolari e di altri effetti collaterali. [2]

La variante genetica più nota è *SLCO1B1*5* (rs4149056, c.521T>C, Val174Ala). Le persone portatrici di questa variante possono presentare una ridotta capacità di assorbimento epatico delle statine, che può portare a concentrazioni



più elevate delle statine nel sangue. Rispetto alle persone senza la variante genica (genotipo TT), i portatori eterozigoti (TC) presentano un rischio di SAMS aumentato di 4,5 volte, mentre i portatori omozigoti (CC) un rischio aumentato di 17 volte. [3]

Tecnica di misurazione

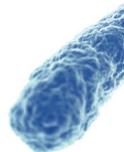
Dopo l'isolamento automatico del DNA genomico umano, viene specificamente amplificata mediante PCR una parte del gene *SLCO1B1*, quindi determinata la costellazione allelica mediante analisi della curva di fusione.

Quando effettuare l'analisi?

La genotipizzazione del gene *SLCO1B1* può essere opportuna in determinate situazioni, per valutare con più precisione il rischio individuale di dolori muscolari indotti da statine e per individualizzare meglio il trattamento con le statine.

Di seguito, riportiamo alcune situazioni in cui si potrebbe prendere in considerazione una genotipizzazione del gene *SLCO1B1*:

- Sintomi: quando una persona già presenta dolori o debolezza muscolare durante la terapia con statine, una genotipizzazione del gene *SLCO1B1* può contribuire a determinare se dei fattori genetici potrebbero esserne responsabili.
- Predisposizione familiare: se nella famiglia sono già noti casi di sintomi muscolari indotti da statine, la genotipizzazione del gene *SLCO1B1* può contribuire a stimare meglio il rischio individuale.
- Rischio aumentato: le persone con determinati fattori di rischio, quali una dose più elevata di statine, l'assunzione di medicinali che inibiscono la degradazione delle statine nel fegato o una storia di malattie epatiche, potrebbero presentare un rischio aumentato di dolori muscolari indotti da statine. In questi casi, la genotipizzazione può contribuire a valutare il rischio e adeguare il trattamento.



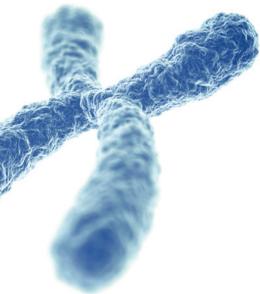
- All'inizio di una terapia con statine: la genotipizzazione può contribuire a individuare la statina più adatta e il dosaggio corretto.

Informazioni sui risultati

Il referto di laboratorio viene commentato in maniera differente, a seconda della costellazione genotipica. Nel referto di laboratorio, sono riportate le seguenti informazioni sulle tre possibili costellazioni:

- Genotipo TT: assenza di segni di una ridotta eliminazione delle statine a causa genetica e assente indicazione per una dose ridotta.
- Genotipo TC (eterozigosi): un portatore eterozigote presenta una variante genica di *SLCO1B1* associata a una ridotta attività di trasporto. Rischio aumentato di effetti collaterali muscolari con simvastatina/atorvastatina/pravastatina. Si raccomanda di evitare la dose massima di 80 mg. In caso di risposta insufficiente alla terapia con basse dosi, si raccomanda di passare a un'altra statina (vedere linea guida).
- Genotipo CC (omozigosi): un portatore omozigote presenta una variante genica associata a una ridotta attività di trasporto. Rischio molto aumentato di effetti collaterali muscolari con simvastatina/atorvastatina/pravastatina. Si raccomanda di evitare dosi ≥ 40 mg. In caso di risposta insufficiente alla terapia con basse dosi, si raccomanda di passare a un'altra statina (vedere linea guida).

Gli effetti del polimorfismo di *SLCO1B1* sulla concentrazione plasmatica delle statine non sono di uguale intensità per tutti i principi attivi: la simvastatina mostra l'effetto maggiore, seguita da atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina e, infine, da fluvastatina, per la quale è stato documentato l'effetto minore. [4,5]



Una raccolta delle attuali linee guida cliniche e delle informazioni professionali sui medicinali per i quali il genotipo *SLCO1B1* è rilevante, nonché delle guide all'interpretazione dei risultati del test, è disponibile sul sito <https://www.pharmgkb.org/gene/PA134865839>.

Numero profilo	90640, prescrizione incl. dichiarazione di consenso*
Prezzo	CHF 138.60, prestazione obbligatoria**
Materiale	Sangue-EDTA, 1 ml
Durata di esecuzione	2 giorni

*Prima della diagnosi genetica, la/il paziente deve ricevere una consulenza genetica ed essere ampiamente informata/o sulla procedura. Inoltre, è necessaria una dichiarazione di consenso scritta per gli esami genetici, secondo la legge in vigore per esami genetici sull'essere umano (GUMG).

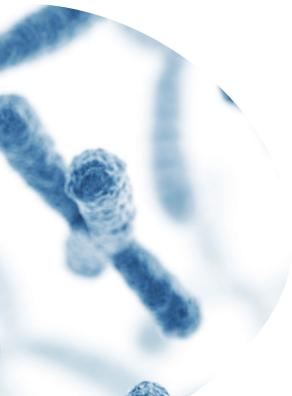
**Per l'assunzione dei costi da parte della cassa malati, secondo l'elenco delle analisi dell'UFSP e l'elenco della SSFTC sussistono le seguenti limitazioni: [6,7]

- 1) Solo in presenza di indicazione per la somministrazione di un medicamento o se compare un effetto collaterale al farmaco o se l'efficacia terapeutica è ridotta o assente, nel trattamento con un medicamento per il quale sussiste una correlazione scientificamente documentata tra effetti collaterali significativi (compresi gli effetti tossici) o un'efficacia terapeutica ridotta o assente e le mutazioni geniche studiate.
- 2) Solo se le mutazioni geniche ricercate non servono a formulare una diagnosi, a ricercare una predisposizione a una malattia genetica o a effettuare una tipizzazione tissutale HLA non correlata alla somministrazione del medicamento.
- 3) Prescrizione dell'analisi da parte di tutti i medici, indipendentemente dal titolo di perfezionamento, in conformità con la «Lista della Società Svizzera di Farmacologia Clinica e Tossicologia (SSFTC) delle analisi farmacogenetiche attuali che possono essere richieste da tutti i medici senza distinzione del titolo di specialità», versione 3.0 dell'11.07.2019 (www.bag.admin.ch/ref).
- 4) Per i medicinali non riportati nella lista della SSFTC, prescrizione dell'analisi solo da parte di mediche e medici con titolo di perfezionamento federale in Farmacologia clinica e Tossicologia, secondo la Legge federale del 23 giugno 2006 sulle professioni mediche universitarie (Legge sulle professioni mediche, LPMed; RS 811.11).



Bibliografia

- (1) Tuteja S, Rader D. SLCO1B1 and statin therapy. Getting the GIST of pharmacogenetic testing. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11/9:e002320. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002320>
- (2) Pasanen M K, Neuvonen M, Neuvonen P J, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenetics and genomics*. 2006;16/12:873-879. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90>
- (3) Search Collaborative Group. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy- a genome-wide study. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359:789-799.
- (4) Niemi M, Pasanen M K, Neuvonen P J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacological reviews*. 2011;63/1:157-181. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002857>
- (5) Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010;87/1:130-133. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.197>
- (6) Elenco delle analisi dell'UFSP, edizione del 1° novembre 2023 (2023, 21.11.). <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Analysenliste.html>
- (7) Lista dell'UFSP delle analisi farmacogenetiche attuali, versione 3.0 dell'11.07.2019 (2023, 21.11.): <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-versicherungen/gesetzgebung-krankenversicherung/kvg/referenzdokumente-zur-klv-und-deren-anhaenge.html>





labor team w ag

Blumeneggstrasse 55
9403 Goldach
+41 71 844 45 45
info@team-w.ch
www.laborteam.ch