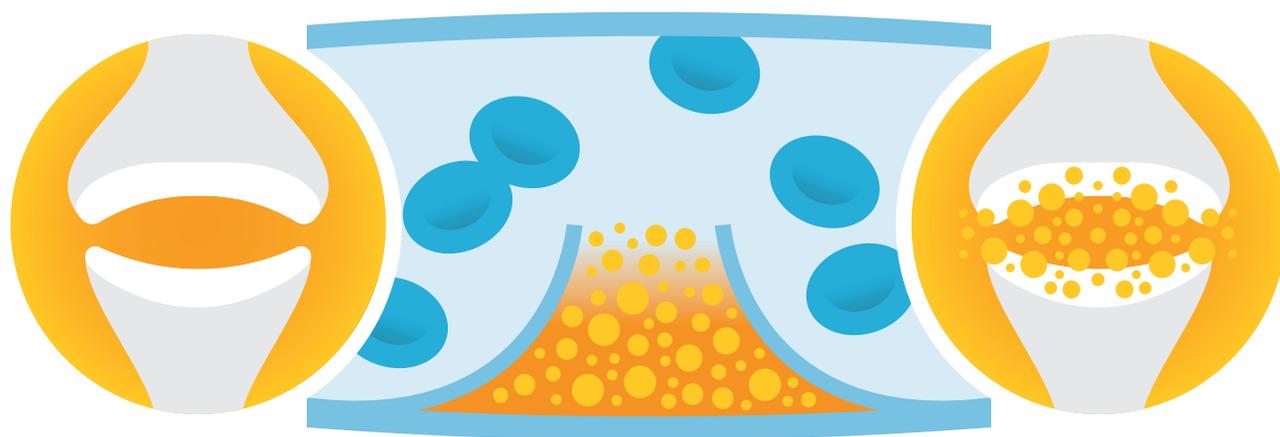


ANNO 2020 / SUPPLEMENTO 3

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

L'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato
Progetto ARTU - Appraisal board Round Table for
Uricemia, Padova



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2020

Volume Supplemento 3/2020 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

L'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato. Progetto ARTU - Appraisal board Round Table for Uricemia, Padova

E. Manzato¹ | R. Castello² | E. De Menis³ | L.A. Sechi⁴ | R. Colucci⁵ | M.L. Bonincontro⁶ | A. Mazza⁷ | G.M. Bruno⁸ | S. Di Matteo⁸ | C. Martinotti⁸ | M.C. Valentino⁸ | G.L. Colombo⁹

¹ Dipartimento di Medicina, Università di Padova

² Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Verona

³ Medicina Generale 2, Ospedale Treviso – AULSS 2 del Veneto

⁴ Clinica Medica, Dipartimento di Area Medica, Università di Udine

⁵ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova

⁶ Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Bolzano

⁷ Centro Ipertensione di Eccellenza Europea ESH, Medicina Interna, AULSS 5 Polesana, Rovigo

⁸ S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

⁹ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

Corresponding author:

Giorgio L. Colombo – giorgio.colombo@savestudi.it | via G. Previati 74, 20149 Milano – c/o S.A.V.E. | tel: +39 0248519230

BACKGROUND

L'iperuricemia cronica con e senza depositi di urato monosodico è una patologia sistemica. Può contribuire all'insorgenza di diverse complicanze, quali la sindrome metabolica, patologie cardiovascolari ed insufficienza renale. Si calcola che, solo nello Stato italiano, circa 1 milione di cittadini sia affetto da questa patologia. L'alta prevalenza della stessa fa porre l'accento su alcune tematiche cardine. Un tema fondamentale è rappresentato dalla necessità di stabilire linee guida uniformi all'interno del territorio nazionale, volte al miglioramento della diagnosi e cura del dismetabolismo. Tali problematiche sono emerse durante uno degli incontri, tenutosi a Padova, per lo sviluppo del progetto ARTU – Appraisal board Round Table for Uricemia. Quest'ultimo rappresenta uno spazio di lavoro interdisciplinare in cui è valutato il quadro attuale della gestione del paziente con iperuricemia. Lo scopo del progetto è quello di migliorare l'approccio alla patologia, mirando a gestire al meglio le risorse terapeutiche ed economiche a disposizione del clinico. L'incontro ha avuto come temi fondamentali l'analisi delle caratteristiche fisiopatologiche del paziente, l'approccio terapeutico, l'analisi di eventuali PDTA, la valutazione degli aspetti critici connessi all'applicazione delle linee guida nella pratica clinica, e il ruolo dell'aderenza alla terapia.

INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELL'IPERURICEMIA CRONICA CON E SENZA DEPOSITO DI URATO MONOSODICO

La patologia ha recentemente esercitato un crescente interesse a causa della sua diffusione. L'iperuricemia cronica costituisce, infatti, una problematica dismetabolica diffusa e l'accumulo di urato monosodico, che si associa a tale problematica, rappresenta la forma più frequente di artrite infiammatoria.¹ La prevalenza dell'iperuricemia con e senza depositi di urato nel mondo occidentale risulta in aumento stando alle evidenze epidemiologiche a disposizione. La causa principale della diffusione risiede nelle mutate abitudini alimentari e, più in generale, negli stili di vita tipici delle società moderne. Il valore medio dell'uricemia nelle popolazioni occidentali, infatti, è sostanzialmente raddoppiato dagli inizi del '900 ai giorni nostri, passando nella popolazione maschile americana da meno di 3,5 mg/dL degli anni '20 a 6,25 mg/dL degli anni '70, con un trend verso un ulteriore aumento.² Anche in Italia si è verificato lo stesso trend di crescita. Uno studio osservazionale condotto sulla popolazione italiana ha segnalato per la prevalenza di gotta un passaggio da 6,7/1.000 abitanti nel 2005 a 9,1/1.000 abitanti nel 2009, con un aumento crescente al crescere dell'età, e un rapporto maschio/femmina di 4:1.³ Anche per l'iperuricemia asintomatica si è riscontrata una tendenza simile, registrando 85,4/1000 abitanti nel 2005 contro i 119,3/1000 nel 2009. Anche in questo caso la prevalenza è risultata maggiore al crescere dell'età in entrambi i sessi, e complessivamente maggiore negli uomini, secondo un rapporto di 2:1 rispetto alle donne. Il coinvolgimento fisiopatologico dell'acido urico in più ambiti della patologia umana è stato evidenziato da varie evidenze in letteratura. Infatti, un'alta concentrazione della sostanza può essere correlata a processi patologici quali attacco artrite acuto, danno articolare asintomatico e a molteplici problematiche cardiovascolari, cerebrali, renali e metaboliche, in particolare nella popolazione generale anziana.⁴ La patologia incide notevolmente sulla salute

dei pazienti e sui costi relativi ai ricoveri ospedalieri, per cui è evidente l'importanza di considerare le possibili implicazioni socioeconomiche dei dati epidemiologici sopra riportati, segnalanti un aumento della prevalenza dell'iperuricemia. A tal proposito sono interessanti i risultati di uno studio osservazionale retrospettivo condotto in tre Asl italiane in cui sono stati inclusi 112.170 pazienti.⁵ L'obiettivo dello studio era valutare l'effetto dei valori di acido urico sul rischio di ricovero e mortalità e sui costi sanitari. Rispetto ai pazienti con livello di acido urico <6 mg/dL, nei tre gruppi di pazienti con livelli di acido urico più elevati, il rischio di ricovero ospedaliero per gotta e/o nefrolitiasi era più alto. Una tendenza simile è stata osservata anche per il ricovero per malattia renale cronica (CKD), malattia cardiovascolare (CVD) e per mortalità per qualsiasi causa. I costi annuali medi sono risultati crescere all'aumentare dei livelli di acido urico (rispettivamente 2.752 € per valori <6 mg/dL, 2.957 € per valori >6 mg/dL e ≤7 mg/dL, 3.386 € per valori >7 mg/dL e ≤8 mg/dL, e 4.607 € per valori >8 mg/dL) principalmente a causa di un progressivo aumento dei costi legati all'ospedalizzazione per paziente (da 1.515 € per valori <6 mg/dL a 3.096 € per valori >8 mg/dL). Il campione adottato nello studio è rappresentativo della popolazione italiana e i dati emersi sono in linea con quelli di altri studi internazionali. I risultati dello studio evidenziano la correlazione fra livelli di acido urico e costi sanitari. Il raggiungimento di un'adeguata gestione e controllo della patologia sono quindi obiettivi a cui mirare per ottenere esiti positivi di tipo clinico ed economico sanitario.

INTERVALLI DI RIFERIMENTO E VALORE TARGET PER ACIDO URICO

L'approccio impiegato per la definizione dei livelli di normalità per l'uricemia, in genere, si basa sulla distribuzione dei valori in soggetti normali rispetto al parametro gotta, osservando la media nella popolazione non gottosa e le deviazioni standard. Attualmente vengono adottati due distinti intervalli di riferimento per l'uricemia, uno per le donne in età premenopausale (2,6-6,0 mg/dL) ed uno per le donne in fase post-menopausa

e per gli uomini (3,5-7,2 mg/dL). In passato l'aumento dei livelli di uricemia era associato principalmente ad iperuricemia cronica con depositi di urato, con massima espressione clinica nella gotta, e alla nefrolitiasi, mentre le evidenze più recenti segnalano la presenza di un "sommerso" di danno articolare da acido urico clinicamente silente e danni extra-articolari non trascurabili a livello cardionefrometabolico. Alla luce di queste considerazioni, gli intervalli di valori di riferimento tratti da una popolazione selezionata, costituita da un campione teoricamente "sano", non è escluso includano una porzione di popolazione affetta da malattia da deposito di urato non ancora visibile clinicamente e/o esposta a rischio cardiovascolare. Emerge, quindi, l'importanza di individuare un valore massimo ideale di soglia per l'uricemia, identificabile, ad oggi, nei 6 mg/dL adottati nelle recenti raccomandazioni internazionali, come obiettivo da raggiungere per il paziente gotoso. Nella definizione della soglia è bene considerare che buona parte del potenziale lesivo dell'acido urico inizia ad esprimersi a livelli inferiori a quello del limite di solubilità della sostanza. Un altro importante fattore riguarda l'oggettività delle diagnosi. A tal proposito, si può affermare che la percezione dello stato patologico, in assenza di sintomatologia, viene percepito solo in virtù dei valori ottenuti dall'esame ematologico. Tali parametri potrebbero subire variazioni a seconda dell'ASL in cui vengono eseguite le analisi. Questa non uniformità negli standard ha come risultato una diversa percezione della patologia e conduce anche a differenze significative negli studi epidemiologici.

ASPETTI FISIOPATOLOGICI

Nel trattare il tema dell'acido urico si deve tenere presente anche l'aspetto metabolico dell'accumulo di tale sostanza. Infatti, esso potrebbe derivare da abitudini alimentari scorrette, ma altresì da errate regolazioni a livello di sintesi e metabolismo. La problematica potrebbe essere legata, pertanto, ad iperproduzione o ad una

ridotta escrezione. L'iperproduzione potrebbe dipendere da fattori genetici e fattori relativi alle abitudini alimentari; l'escrezione, invece, potrebbe essere compromessa da danno renale.⁶ Per quanto riguarda l'acido urico introdotto con la dieta, esso deriva dagli alimenti contenenti purine, le quali vengono metabolizzate ad ipoxantine. Mediante l'azione dell'enzima xantina ossidasi, le xantine vengono metabolizzate in acido urico, il quale viene poi escreto mediante l'apparato urinario (maggiore bersaglio delle problematiche da accumulo) e mediante metabolismo epatico. L'accumulo dell'acido è dovuto alle caratteristiche fisico-chimiche della molecola. Si tratta di un acido debole, caratterizzato da un pKa pari a 5,8. Per valori di pH superiori, quindi neutri o basici, la sostanza si trova in forma dissociata; viceversa, a pH acidi la si trova in forma indissociata. Nel sangue, ambiente a pH neutro pari a 7,4, l'acido urico è rintracciabile in forma monosodica, quindi sotto forma di urato, a bassa solubilità. In queste condizioni l'urato precipita, se non riesce a disciogliersi nuovamente si accumulerà. Tale fenomeno, di conseguenza, scatena una risposta infiammatoria mediata da un inflammosoma e la trasformazione della pro-interleuchina 1 β , in interleuchina 1 β . Tale processo infiammatorio risulta essere comune in molte patologie croniche. L'iperproduzione di acido urico, in ogni caso, non rappresenta la maggior causa della problematica, infatti contribuisce per il 10-20% alla concentrazione totale. Il restante 80-90% è dato da una disfunzione renale e quindi da una errata regolazione dell'escrezione. Inoltre, l'apporto esterno derivante dalla dieta non contribuisce significativamente ai livelli sierici, pur rivestendo un ruolo decisivo. Da quanto emerge dalla precedente trattazione, l'iperuricemia è implicata nel decorso di diverse patologie. Come riportato dallo studio "Progetto Veneto Anziani" che ha visto coinvolti in un trial 2901 soggetti, seguiti fino ad un follow-up di 4,4 anni, l'accumulo di acido urico può essere considerato un fattore di rischio, soprattutto se la sua concentrazione supera il cut-off fissato a 5,1 mg/dL.⁷

GESTIONE DELLA PATOLOGIA ALLA LUCE DELLE LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI DISPONIBILI

LA DIAGNOSI

Sebbene la gotta sia l'artrite infiammatoria più comune, spesso non viene ancora correttamente diagnosticata. Con il tempo, tuttavia, il progresso scientifico ha reso disponibili nuovi dati sull'imaging e sulla diagnosi clinica utili per migliorare il processo diagnostico e sono state diffuse nuove raccomandazioni, le più recenti sono quelle EULAR 2018.⁹ In particolare, il documento ha segnalato otto raccomandazioni con ruolo chiave nel processo di diagnosi. Dalle raccomandazioni emerge l'importanza di condurre una diagnosi basata su chiare evidenze, scostandosi dalla semplice valutazione della presenza di iperuricemia e individuazione di tofi, e concentrandosi sulla ricerca dei depositi di cristallo di urato monosodico a livello articolare. Nel documento sono indicate le modalità diagnostiche raccomandate in base agli stati patologici della gotta. Viene evidenziata la presenza di un continuum dagli stati preclinici (iperuricemia asintomatica e quindi deposizione asintomatica di cristalli di urato monosodico) alla gotta (con comparsa di stati clinici). Secondo l'EULAR sono fondamentali per la diagnosi tre passaggi. Il primo passo si basa sull'identificazione del cristallo di urato monosodico nei fluidi sinoviali o aspirati di tofi; il secondo passo si basa su una diagnosi clinica (fondata sulla presenza di iperuricemia e sull'osservazione delle caratteristiche cliniche associate della gotta); l'ultimo passaggio raccomanda l'uso di imaging, in particolare ad ultrasuoni o tomografia computerizzata a doppia energia, per cercare prove di imaging della deposizione di cristalli, quando una diagnosi clinica di gotta è incerta e l'identificazione del cristallo non è possibile. Sono state individuate una serie di caratteristiche che supportano la diagnosi clinica di gotta. Inoltre, nelle persone affette da gotta è stata fortemente raccomandata la valutazione sistematica della presenza di comorbidità associate e di fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, nonché di fattori di rischio per l'iperuricemia cronica. Alla luce delle re-

centi raccomandazioni, il board ha asserito l'importanza di giungere rapidamente alla diagnosi di gotta, non focalizzando l'attenzione solo sulla comparsa di attacchi acuti e loro gestione, ma sullo studio e decorso della malattia nel suo complesso, dedicando interesse anche alla ricerca di stati preclinici asintomatici già potenzialmente lesivi. È importante prestare particolare attenzione durante la diagnosi, in quanto il riconoscimento della patologia è, ad oggi, più complesso, presentando un quadro di fondo simile ad altri tipi di infiammazioni artritiche, come l'artrite settica o l'artrosi.

LA TERAPIA

Le linee guida disponibili forniscono delle informazioni preziose relativamente ai target da raggiungere e ai farmaci da utilizzare. Per quanto riguarda gli obiettivi da raggiungere, le linee guida suggeriscono che i livelli di acido urico devono essere mantenuti inferiori alla concentrazione di 6 mg/dL. Nel caso in cui la patologia si manifesti con frequenti attacchi di gotta, i livelli sierici devono essere mantenuti intorno ai 5 mg/dL. Valori più bassi, corrispondenti a 3 mg/dL, sono consigliabili qualora vi siano patologie neurodegenerative. La principale strategia terapeutica consiste nell'iniziare con una dose bassa. Se con tale dose si riesce a raggiungere il valore target, la terapia può essere considerata adeguata, in caso contrario è necessario procedere con l'aumento della quantità di principio attivo somministrata. Secondo le linee guida, inoltre, la terapia deve essere subito somministrata nel caso in cui si tratti di un paziente giovane (con età inferiore ai quaranta anni) e nel caso in cui i livelli di acido sierico siano superiori a 8 mg/dL e/o in presenza di patologie quali l'insufficienza renale.⁸ Secondo le indicazioni, il farmaco di prima linea è allopurinolo ad un dosaggio iniziale di 100 mg che potrà essere modificato qualora non si raggiunga il target o nel caso in cui si verificano effetti tossici. Nel caso in cui sia nota una pregressa storia di ipersensibilità al principio attivo di prima scelta, la terapia verrà indirizzata verso l'assunzione di febuxostat. Quest'ultimo, al momento, è considerato un farmaco di seconda scelta, somministrato qualora non si raggiunga il target. Qualora anche

la terapia con febuxostat non risultasse efficace, si dovrà ricorrere alla somministrazione di un'associazione di farmaci (inibitore di xantina ossidasi + agente uricosurico). Oltre alle linee guida EULAR, sono consultabili altre linee guida, quali quelle americane, secondo cui i livelli di acido urico devono essere mantenuti al di sotto di 6 mg/dL e in cui è confermato l'impiego in terapia di allopurinolo e febuxostat.⁹

DETTAGLI SULLE PRINCIPALI TERAPIE FARMACOLOGICHE

In Italia, la terapia farmacologica prevede l'utilizzo di tre diversi principi attivi: allopurinolo, febuxostat e lesinurad. Le prime due molecole, pur avendo come bersaglio farmacologico comune l'enzima xantina ossidasi, un'ossidoreduttasi coinvolta nella biosintesi dell'acido urico, presentano meccanismi di azione differenti.

Allopurinolo: è presente nel prontuario farmaceutico italiano con due dosaggi pari a 100 mg e 300 mg. L'allopurinolo è un inibitore suicida della forma ridotta dell'enzima xantina ossidasi poichè essendo una molecola con struttura purinica compete con le purine endogene per il sito attivo dell'enzima a cui si lega bloccandolo nella sua forma ridotta. In tal modo il farmaco viene biotrasformato dalla xantina ossidasi in un metabolita farmacologicamente attivo, l'ossipurinolo, con produzione di ROS. L'effetto ipoureemizzante è dose-dipendente. Alla dose di 300 mg il raggiungimento del target terapeutico (concentrazione di acido urico pari a 6 mg/dL) risulta essere parziale. L'abbassamento della concentrazione, infatti, risulta essere di 1 mg ogni 100 mg di principio attivo impiegato.¹⁰ Dal punto di vista farmacocinetico, l'emivita dell'allopurinolo è pari a un'ora e mezza, mentre quella del suo metabolita ossipurinolo è pari a quaranta ore. A tale metabolita possono essere ricondotti sia l'attività ipouricemizzante che gli effetti avversi.¹¹ L'eliminazione del farmaco avviene per via renale, per cui è necessario adottare cautela nell'impiego del farmaco in pazienti funzionalità renale ridotta e considerare l'eventuale riduzione del dosaggio. I principali effetti tossici sono riconducibili

alla formazione di specie radicali dell'ossigeno (ROS); tale evento si verifica, invece, in misura inferiore in caso di impiego di febuxostat. Gli effetti avversi si manifestano in una percentuale di pazienti pari al 20%. I più comuni effetti avversi riguardano rash cutanei localizzati o estesi. In percentuale molto bassa, relativa allo 0,4% dei casi, si manifesta una grave ipersensibilità al principio attivo che, nel 20-25% dei casi, risulta essere fatale. Altri effetti collaterali minori sono rappresentati da vomito, mal di testa, diarrea e perdita di capelli. Inoltre, può causare alterazione del profilo metabolico di altri farmaci substrato dell'enzima xantina ossidasi come azatioprina e mercaptopurina. L'utilizzo del farmaco è sconsigliato in coloro che risultano essere portatori di una mutazione allelica nel complesso di istocompatibilità. Tra essi possono essere annoverati gli asiatici e una parte degli europei. Inoltre, il suo uso è controindicato nell'età infantile e in allattamento, in quanto non si conosce l'entità degli effetti avversi.¹²

Febuxostat: è una molecola priva di struttura purinica, pertanto non è substrato dell'enzima xantina ossidasi, ma è in grado di bloccarlo, sia nella forma ridotta che in quella ossidata. La sua efficacia risulta essere maggiore in quanto l'azione farmacologica è più specifica. Febuxostat ha una emivita pari ad otto ore e, contrariamente a quanto si verifica per allopurinolo, è largamente legato alle proteine plasmatiche. Il metabolismo di febuxostat è principalmente di tipo epatico, per tale motivo non ci sono particolari limitazioni di impiego nel caso di insufficienza renale.¹³ Da uno studio registrativo è emerso che la riduzione dei livelli plasmatici di acido urico al di sotto della concentrazione di 6 mg/dL, è stata raggiunta nel 53% dei pazienti trattati con una terapia a base di febuxostat 80 mg, nel 63% con un dosaggio pari a 120 mg e solo nel 21% dei soggetti che hanno assunto allopurinolo.¹⁴ Questi dati sono stati confermati successivamente dai risultati raggiunti dallo studio APEX, uno studio randomizzato in doppio cieco, nel quale anche in pazienti affetti da una lieve o moderata insufficienza renale, febuxostat ha presentato un'efficacia superiore ad allopurinolo nel raggiungimento dell'end-point clinico.¹⁵ Si tratta di un farmaco di riconosciuta efficacia, la

cui prescrizione è stata, tuttavia, considerata da evitare nei soggetti con cardiopatia preesistente. In particolare, la prescrizione del farmaco è sconsigliata in pazienti con malattia cardiovascolare importante preesistente (es. infarto miocardico, ictus o angina instabile). Tale informazione d'uso è stata comunicata mediante una nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco¹⁶ a seguito della pubblicazione nel 2018 dei risultati dello studio CARES.¹⁷ In questo studio multicentrico, in doppio-cieco, il cui scopo era valutare la non inferiorità di febuxostat rispetto ad allopurinolo, sono stati arruolati pazienti affetti da gotta e patologie cardiovascolari, esposti ad un alto fattore di rischio, soprattutto per la presenza di acido urico a 8,7 mg/dL e un BMI di 33. Dallo studio è emerso che, sebbene entrambi i farmaci aumentino il rischio di sviluppo di patologia cardiovascolare, febuxostat presenta un rischio di morte cardiovascolare superiore ad allopurinolo. Lo studio è stato giudicato controverso, in quanto il campione preso in esame potrebbe essere considerato poco rappresentativo e i risultati poco esplicativi. La limitazione in soggetti con patologia cardiovascolare, del resto, era già segnalata nelle avvertenze particolari presenti in nota AIFA 91 riferita a tale farmaco, per cui è prevista cautela d'impiego e la scelta del farmaco da prescrivere presuppone una valutazione attenta delle condizioni del paziente. Gli effetti avversi più comuni associati all'impiego di febuxostat sono cefalea, diarrea e disturbi intestinali. In rari casi è stata riscontrata ipersensibilità al principio attivo. Analogamente a quanto riportato per l'allopurinolo, l'inibizione enzimatica causata da febuxostat potrebbe dare luogo ad interazione con farmaci che vengono metabolizzati attraverso questa via. L'impiego del farmaco, come nel caso dell'allopurinolo, è sconsigliato in allattamento in quanto non sono disponibili studi a sufficienza.

Lesinurad: è una molecola con attività uricosurica, cioè in grado di inibire in maniera selettiva il trasportatore di acido urico URAT1 nel rene, impedendone il riassorbimento e aumentandone quindi l'escrezione, diminuendo la concentrazione plasmatica. Lesinurad ha un'emivita

di 5 ore e viene metabolizzato ed eliminato attraverso il fegato e il rene. Il farmaco è stato approvato nel 2016 da EMA e viene impiegato alla dose di 200 mg in associazione con allopurinolo o febuxostat. L'efficacia del lesinurad in associazione è stata dimostrata in diversi studi. Nello studio CLEAR 1 e CLEAR 2 il trattamento con lesinurad alla dose di 400 mg in associazione con allopurinolo¹⁸ permette il raggiungimento dell'endpoint di riduzione di uricemia nel 60% dei pazienti trattati.¹⁹ Nello studio CRISTAL, l'associazione di lesinurad e febuxostat ha dimostrato un'efficacia superiore a febuxostat da solo nel ridurre i livelli ematici di acido urico. Poiché lesinurad presenta una tossicità renale dose-dipendente, è consigliabile l'impiego in associazione con un farmaco che inibisca la formazione dell'acido urico e permetta l'impiego di una dose minore di uricosurico. Lesinurad è metabolizzato dal CYP2C9 nella misura del 60% circa e per la restante quota eliminato per via renale immutato, è provvisto di una debole attività inibitrice dei citocromi CYP2C9 e CYP2C8, mentre ha attività induttrice per l'enzima CYP3A4. Per tali ragioni non deve essere assunto contemporaneamente ad un inibitore o induttore enzimatico. Tra i suoi effetti vi è quello di modificare la quantità sierica di contraccettivo ormonale, mentre a causa degli effetti collaterali a livello renale è controindicato in soggetti con patologie renali. Possono verificarsi reazioni avverse quali mal di testa, reflusso e patologie gastrointestinali.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E ANALISI DI EVENTUALI PDTA

L'appropriatezza prescrittiva corrisponde alla misura dell'adeguatezza delle azioni intraprese per trattare uno specifico stato patologico, secondo criteri di efficacia ed efficienza, che coniugano l'aspetto sanitario a quello economico. Se per la gestione e cura dell'iperuricemia cronica con depositi di urato sono disponibili raccomandazioni a livello internazionale, che individuano possibili percorsi di cura applicabili alla pratica clinica, lo stesso non può essere affermato per la gestione dell'iperuricemia negli stadi iniziali asintomatici e senza apparenti depositi di cristallo di acido urico monosodico, evidenziando un'a-

rea grigia di cura, per cui, al momento, non sono disponibili piani assistenziali specifici (PDTA). Le principali linee guida sono fornite da EULAR (European League Against Rheumatism), dove sono indicati il tipo di terapia e i casi in cui iniziarla. Le linee guida trattano il tema dell'efficacia delle terapie a base di xantina ossidasi nel paziente gottoso. Nel caso di paziente asintomatico, invece, non sono attualmente disponibili raccomandazioni specifiche. A livello nazionale sono presenti documenti inerenti alle realtà territoriali, quale quello redatto a seguito della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome, anche in questo caso, però l'attenzione è rivolta prevalentemente alla gestione dell'iperuricemia cronica con gotta. Sebbene siano disponibili pochi documenti in cui venga considerato il trattamento dell'iperuricemia asintomatica, aumentano le evidenze che identificano tale condizione come importante fattore di rischio. L'accumulo di acido urico, quindi, è considerato un tema critico da approfondire, anche se per ora non è riconosciuto il trattamento dello stato asintomatico. Fra le principali evidenze scientifiche emerge la correlazione fra l'accumulo di acido urico non in presenza di sintomi e l'insorgenza di patologie cardiovascolari. Un interessante studio ha correlato l'iperuricemia all'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS); da tale studio è infatti emerso che nei soggetti con IVS, i livelli di acido urico sono maggiormente elevati, segnalando un collegamento tra i due aspetti.

L'insorgenza dell'IVS è per la gran parte mediata dall'ipertensione arteriosa, condizione che rappresenta il principale trait-d'union tra iperuricemia asintomatica ed IVS, in particolare nelle forme di ipertensione resistenti al trattamento.²⁰ I possibili meccanismi molecolari che spiegano la relazione tra ipertensione, iperuricemia ed IVS sono l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la riduzione del rilascio di ossido nitrico con relativo incremento della disfunzione endoteliale ed infine il rilascio di citochine pro-infiammatorie, ben note per essere correlate all'ipertensione (IL-6 e TNF).²⁰

RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Il ruolo del medico di medicina generale (MMG) può

essere rilevante trattandosi di una patologia cronica, che richiede una gestione attenta della cura, con monitoraggio della terapia e dei possibili eventi avversi, nonché una valutazione sistematica della presenza di comorbidità associate e di fattori di rischio per le malattie cardiovascolari e per le complicanze tipiche della patologia. Il medico di medicina generale è coinvolto direttamente nell'identificazione iniziale del paziente e nel successivo indirizzamento alla terapia appropriata e al più opportuno percorso di cura, avendo il compito di avviare per primo il processo diagnostico e terapeutico. Inoltre, soprattutto nel caso in cui si tratti di un paziente polipatologico, è importante che il MMG si ponga come intermediario fra l'eventuale intervento di più medici specialisti, verificando che il paziente segua correttamente le terapie prescritte. È importante non sottovalutare la presenza di livelli di acido urico fuori target, al fine di consentire l'individuazione precoce dei pazienti iperuricemici e contrastare il progredire della patologia. In tal senso è emersa la necessità di favorire la diffusione di una corretta e completa informazione per la classe medica riguardo alle implicazioni cliniche di livelli elevati di acido urico sierico. Oltre agli esiti a livello articolare, tipici del dismetabolismo, vanno considerati e conosciuti anche quelli con insorgenza extra-articolare, in particolare di tipo cardionefrometabolico. Il MMG ha un compito importante per quanto concerne la diagnosi e, grazie alla individuazione dei segni clinici specifici, può avviare il processo diagnostico e richiedere verifiche di imaging in caso di sospetto clinico. Il MMG costituisce, inoltre, una figura sanitaria radicata sul territorio che, in virtù dello stretto rapporto con il paziente, è in grado di impartire informazioni riguardo agli stili di vita da seguire e provvedere ad una corretta educazione alla terapia e al riconoscimento di eventuali eventi avversi e complicanze.

ADERENZA TERAPEUTICA

L'aderenza alla terapia prescritta per il trattamento dell'iperuricemia cronica, come per qualsiasi altra terapia, svolge un ruolo fondamentale per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Bassi livelli di aderenza

alla terapia inficiano infatti l'efficacia del trattamento ed espongono il paziente al rischio di contrarre le complicanze tipiche della patologia e quelle aggiuntive a livello extra-articolare. La mancata aderenza terapeutica genera, come conseguenza della riduzione di efficacia della cura, un peggioramento della qualità di vita del paziente e costi crescenti per i sistemi sanitari dovuti alla necessaria gestione del progredire della patologia e delle relative complicanze. Nonostante il ruolo dell'aderenza sia riconosciuto fondamentale, la scarsa aderenza corrisponde ad un fenomeno diffuso, soprattutto in pazienti polipatologici. Le classi di pazienti che presentano livelli più bassi di aderenza e persistenza alla terapia sono gli anziani e i soggetti con più comorbidità, costretti ad assumere più terapie contemporaneamente. Varie analisi evidenziano che l'aderenza alla terapia non raggiunge il 50% in molti pazienti affetti da patologie croniche. In merito ai dati di aderenza e persistenza specifici per la terapia dell'iperuricemia cronica, l'ultimo report sull'uso dei farmaci in Italia (OSMED 2018) ha fornito dati di interesse. Nello specifico nel report è stata presentata un'analisi su aderenza e persistenza al trattamento con farmaci inibenti la formazione di acido urico. L'analisi è stata condotta su una popolazione di 86.873 soggetti nuovi utilizzatori di farmaci inibenti la formazione dell'acido urico con un'età mediana di 75 anni (IQR 66-82) e una proporzione di uomini maggiore rispetto alle donne (56,1% vs 43,9%). La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento è risultata rispettivamente del 6,3% e 57,5%.²¹ L'analisi della persistenza al trattamento, ovvero il tempo mediano alla discontinuazione del trattamento con i farmaci, ha evidenziato che già a 61 giorni dall'inizio della terapia la probabilità di interrompere il trattamento è del 50%. Il tempo mediano all'interruzione del trattamento considerando fasce di età crescenti aumenta per le donne e diminuisce per gli uomini. La mediana del numero di prescrizioni erogate dei soggetti analizzati è 4 (2-6) e circa il 10,4% dei nuovi utilizzatori risulta essere ancora in trattamento a un anno dall'inizio della terapia. L'analisi dei bassi livelli di aderenza e persistenza evidenzia chiaramente un problema nella gestione della terapia

da parte del paziente che merita approfondimento e necessità di risoluzione. In particolare, sono da considerare le implicazioni di questi fenomeni, in considerazione della presenza di schemi posologici che prevedono un inizio di terapia ad un dosaggio minore seguito da un aumento nel corso del tempo e degli effetti economici della scorretta gestione della terapia. I fattori determinanti la scorretta assunzione della terapia, la discontinuità o l'abbandono sono molteplici. Si tratta di un fenomeno complesso e può essere dovuto ad alterazioni del comportamento del paziente, del clinico e del rapporto medico-paziente e, alcune volte, del sistema farmaceutico. Motivo per cui l'applicazione delle strategie volte a migliorare l'aderenza prevede il coinvolgimento di più figure e deve essere focalizzata su più fronti: paziente, medico e sistema sanitario. È quindi necessario intervenire in modo efficace per contrastare questo fenomeno e le relative ripercussioni cliniche ed economiche e migliorare i profili di appropriatezza d'uso dei medicinali, consentendo così la promozione della salute e la sostenibilità dei Sistemi Sanitari.²² Nel tempo sono state ipotizzate e adottate varie strategie per migliorare i profili di aderenza alla terapia. Si tratta di misure che essenzialmente mirano a contrastare i fattori predittivi di scarsa aderenza. In particolare, fra le misure più comuni ed efficaci si annoverano la semplificazione dei regimi terapeutici, l'educazione terapeutica del paziente, il ricorso a dispenser per i farmaci che possono semplificare l'assunzione aiutando il paziente a rispettare gli schemi terapeutici prescritti, sistemi di monitoraggio della terapia basati su telefonate o compilazione di questionari e verifiche ad un follow-up prestabilito. Sicuramente il raggiungimento di buoni livelli di aderenza non può prescindere dalla presenza di interazioni positive fra medico e paziente fondate sulla conoscenza delle complesse dinamiche personali, cliniche, familiari e sociali. In tal senso, soprattutto per la gestione delle patologie croniche, è fondamentale sottolineare anche l'importanza di instaurare un'alleanza solida sul territorio fra paziente-medico-farmacista, attraverso cui può essere garantito un buon livello di educazione alla cura e controllo della terapia.

TAKE HOME MESSAGES

- » L'iperuricemia cronica è un problema diffuso legato al metabolismo dell'acido urico. Vi è stato un aumento progressivo nella diffusione di tale patologia e, per tale motivo, appare sempre più doveroso considerare gli aspetti socioeconomici dei dati epidemiologici a nostra disposizione.
- » L'accumulo di urato, anche se non sintomatico e clinicamente evidente, può esitare in vari risvolti patologici. In particolare, è stata evidenziata la correlazione con complicanze cardiovascolari e disfunzioni renali.
- » Per poter diagnosticare con certezza la patologia, si devono definire con chiarezza i valori di normalità. Tali valori devono essere riconosciuti dalla comunità scientifica ed essere omogenei su tutto il territorio nazionale.
- » L'allopurinolo è considerato il trattamento farmacologico di prima linea, soprattutto in assenza di problematiche renali. Nel caso in cui non sia raggiunto il target, è previsto lo switch terapeutico con febuxostat o un'associazione con farmaco uricosurico.
- » Febuxostat risulta avere una efficacia maggiore rispetto ad allopurinolo. Tuttavia, è sconsigliata la prescrizione nei pazienti con patologia cardiovascolare preesistente, a meno che non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate. La cautela nell'impiego del prodotto in questa categoria di pazienti deriva dai risultati dello studio CARES, sebbene siano considerati di difficile interpretazione per via delle criticità metodologiche dello studio.
- » È stato riconosciuto il ruolo fondamentale dell'appropriatezza terapeutica e dell'aderenza alla terapia. Un basso livello di aderenza in patologie croniche comporta una significativa perdita di efficacia con implicazioni cliniche ed economiche.
- » Il medico di medicina generale svolge un ruolo importante nel percorso di cura del paziente e sarebbe opportuno diffondere nella classe una corretta informazione in merito alla potenziale lesività di eccessi di acido urico sierico, sia a livello articolare che extra-articolare di tipo cardionefrometabolico.

BIBLIOGRAFIA

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W et al. *Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors*. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11:649–62.
2. Glynn RJ, Campion EW, Silbert JE. *Trends in serum uric acid levels 1961–1980*. *Arthritis Rheum* 1983;26:87–93.
3. Trifirò G. *Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study*. *Ann Rheum Dis* 2013;72:694–700.
4. Mazza A, Zamboni S, Rizzato E, et al. *Serum uric acid shows a J-shaped trend with coronary mortality in non-insulin-dependent diabetic elderly people. The Cardiovascular Study in the ELderly (CASTEL)*. *Acta Diabetol*. 2007 Sep;44(3):99–105.
5. Degli esposti L, et al. *Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: Evidence from an administrative database in Italy*. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2016) 26, 951–961.
6. Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. *The genetics of hyperuricemia and gout*. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2012;8:610–621. doi: 10.1038/nrrheum.2012.144.
7. Manzato E, Romanato G, Zamboni S, et al. *Metabolic syndrome and cardiovascular disease in the elderly: the Progetto Veneto Anziani (Pro. V.A.) study*. *Aging Clin Exp Res*. 2008 Feb; 20(1): 47–52.
8. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. *2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout*. *Ann Rheum Dis* 2020;79:31–38.
9. *Arthritis care and research*, volume 64, 10, pp 1431–1446.
10. Rundles RW, Metz EN, Silberman HR, et al. *Allopurinol in the treatment of gout*. *Ann Intern Med* 1996;64:229–58.
11. Qurie A, Bansal P, Goyal A, et al. *Allopurinol*. [Updated 2019 Dec 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499942/12>.
12. <https://www.materdomini.it/enciclopedia-medica/principi-attivi/allopurinolo/>.
13. Swan et al. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(9).
14. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. *Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout*. *N Engl J Med* 2005; 353 (23):2450–61.
15. Becker MA, Schumacher HR Jr, MacDonald PA et al. *Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout*. *J Rheumatol* 2009; 36:1273–82.
16. Nota Informativa Importante su ADENURIC. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/febuxostat%20_DHPC_IT.pdf.
17. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. *CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout*. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210.
18. Saag K, et al. *Lesinurad, a Novel Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Two Phase III Clinical Trials: Combination Study of Lesinurad in Allopurinol Standard of Care Inadequate Responders (CLEAR 1 and 2)*. American College of Rheumatology (ACR) 2014. Abstract #L10.
19. Saag KG, Fitz-Patrick D2, Kopicko J, et al. *Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study)*. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:203–12.
20. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. *Asymptomatic hyperuricemia is a strong risk factor for resistant hypertension in elderly subjects from general population*. *Biomed Pharmacother*. 2017 Feb;86:590–594.
21. *Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia*. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.
22. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Aderenza alle terapie e strategie per migliorare l'uso sicuro ed efficace dei farmaci*. Disponibile online: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aderenza-alle-terapie-e-strategie-migliorare-l'uso-sicuro-ed-efficace-dei-farmaci>.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.info | www.savestudi.it | www.savedigital.it