

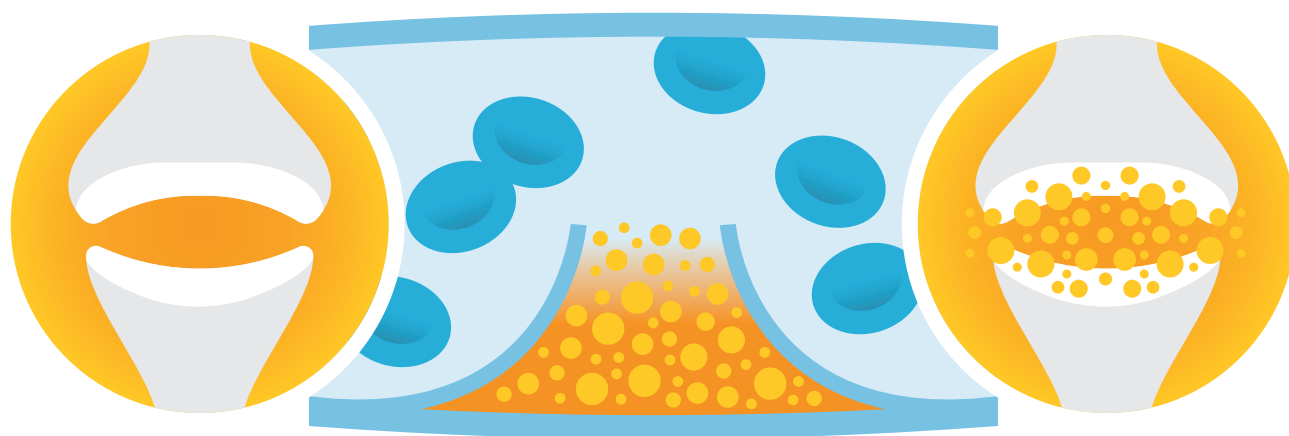
ANNO 2020 / SUPPLEMENTO 4

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

L'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato

Progetto ARTU - Appraisal board Round Table for Uricemia, Pescara



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



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoconomia 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 4/2020 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, Pescara

Desideri G¹ | Candela M² | Cipollone F³ | Ferri C⁴ | Grossi P⁵ | Perna GP⁶ | Vacri AU⁷ | Bruno GM⁸ | Di Matteo S⁸ | Martinotti C⁸ | Valentino MC⁸ | Colombo GL⁸

¹ Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

² U.O.C. Medicina Interna Jesi Area Vasta 2 Asur Marche

³ Università "G. D'Annunzio" Chieti

⁴ U.O.C. Medicina Interna e Nefrologia Ospedale San Salvatore - L'Aquila

⁵ Ospedale Mazzoni Ascoli Piceno Cardiologia/Emodinamica Asur Marche

⁶ Cardiologia Ospedaliera e UTIC- AOU Ospedali Riuniti di Ancona

⁷ U.O.C. Cardiologia PO Pescara

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

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 Pescara, 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.

Corresponding author:

Giorgio L. Colombo
giorgio.colombo@savestudi.it
via G. Previati 74, 20149 Milano
c/o S.A.V.E., tel: +39 02.48519230

INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA

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

L'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato monosodico è una patologia sistemica di tipo metabolico dovuta ad un dismetabolismo delle purine. Questo dismetabolismo ha come conseguenza tipica la deposizione di cristalli di urato monosodico a livello articolare e nei tessuti extra-articolari e rappresenta il determinante fisiopatologico fondamentale della gotta. I dati epidemiologici a disposizione evidenziano un progressivo aumento della prevalenza della patologia dovuto principalmente alle mutate abitudini alimentari e, più in generale, agli stili di vita tipici delle società moderne. A partire dall'inizio del secolo scorso, il valore medio dell'uricemia nelle popolazioni occidentali è raddoppiato, 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.^{1,2} Per quanto riguarda l'Italia, è confermata la prevalenza in aumento. La prevalenza di gotta è passata da 6,7/1000 abitanti nel 2005 a 9,1/1000 abitanti nel 2009, con un aumento crescente al crescere dell'età e un rapporto maschio/femmina di 4:1.³ In modo analogo la prevalenza di iperuricemia asintomatica è cresciuta da 85,4/1000 abitanti nel 2005 a 119,3/1000 abitanti nel 2009 e anche in questo caso 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. Rispetto ad altre malattie croniche, l'iperuricemia è stata per molto tempo oggetto di scarsa attenzione, tuttavia negli ultimi anni è accresciuto l'interesse da parte della letteratura nei confronti della patologia da dismetabolismo dell'acido urico e delle condizioni morbose ad essa correlate. Le ragioni del rinnovato interesse sono da ricercare nella diffusione del dismetabolismo e nel numero crescente di evidenze rilevanti un'associazione tra i livelli di iperuricemia, con o senza deposito di urato, ed un aumento del rischio relativo di complicanze cardio-nefro-metaboliche quali ipertensione arteriosa, stroke ischemico, scompenso acuto o cronico, insufficienza renale cronica, diabete.

INTERVALLI DI RIFERIMENTO E VALORE TARGET PER ACIDO URICO

La definizione del livello di normalità dell'uricemia e del target ottimale da raggiungere costituisce un elemento chiave per il miglioramento della gestione della patologia. I cut-off disponibili in letteratura per la definizione dei livelli di normalità sono giudicabili ad oggi anacronistici in quanto associati ad abitudini entrate a far parte della consuetudine, ma talvolta incuranti degli aspetti fisiopatologici. Per la definizione di questi livelli, infatti, si ricorre ad un approccio basato sulla distribuzione dei valori in soggetti normali rispetto al parametro gotta, osservando la media nella popolazione non gottosa e le deviazioni standard. Attualmente sono impiegati 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 postmenopausa e per gli uomini (3,5-7,2 mg/dL). Gli intervalli di riferimento per l'uricemia adottati attualmente quindi prescindono da considerazioni di tipo fisiopatologico basandosi sulla valutazione della distribuzione del "parametro uricemia" nella popolazione normale, indebolendo la solidità della definizione dei range di normalità. Infatti, il progressivo aumento dei livelli di uricemia media nella popolazione generale determina uno scostamento fra gli attuali valori di riferimento e i valori registrati nella popolazione generale, per cui una rivalutazione dei livelli di normalità definiti sulla base della popolazione generale, come prevederebbe l'approccio sino ad ora usato, determinerebbe valori di norma troppo alti. L'aumento dei livelli di uricemia è stato associato per molto tempo principalmente ad iperuricemia cronica con depositi di urato, con massima espressione clinica nella gotta, e alla nefrolitiasi, tuttavia 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 cardio-nefro-metabolico. Gli intervalli di riferimento tratti da una popolazione selezionata, costituita da un campione teoricamente "sano", che tuttavia può includere una porzione di soggetti affetti da malattia da deposito di urato non ancora visibile clinicamente e/o esposta a rischio cardiovascolare. È fondamentale quindi individuare un valore massimo ideale o desidera-

bile di soglia per l'uricemia identificabile ad oggi nei 6 mg/dL raccomandati dalle recenti linee guida internazionali come obiettivo da raggiungere per il paziente gottoso ed occorre tenere presente che buona parte del potenziale lesivo dell'acido urico inizia ad esprimersi a livelli inferiori a quello del limite di solubilità della sostanza.

ASPETTI FISIOPATOLOGICI

L'acido urico è un composto organico corrispondente al prodotto finale del metabolismo delle basi puriniche. È un acido debole che a pH fisiologico di 7,4 nel comparto extracellulare si trova prevalentemente nella forma ionizzata di urato, principalmente coniugata al sodio.⁴ Il limite di solubilità dell'urato monosodico nel plasma è pari a circa 6,8 mg/dL a 37°C. Quando la concentrazione di urato monosodico supera il limite di solubilità si creano condizioni favorevoli per la formazione e precipitazione di cristalli di urato monosodico. La formazione dell'acido urico è catalizzata dall'enzima xantina ossidoreduktasi presente in due forme, xantina deidrogenasi e xantina ossidasi. La precipitazione di cristalli di urato monosodico rappresenta il tipico danno articolare nel paziente con iperuricemia cronica con depositi di urato, che è il determinante fisiopatologico dell'estrinsecazione clinica della gotta dovuta all'attivazione di una potente reazione infiammatoria.⁴ La patologia gottosa presenta un'evoluzione articolata in tre fasi: iperuricemia asintomatica, una fase caratterizzata da attacchi acuti con periodi di remissione di varia lunghezza ed artrite gottosa cronica. La maggior parte dei soggetti affetti da iperuricemia non riporta una diagnosi di gotta né mostra tofi evidenti, nonostante una porzione non trascurabile di questi soggetti presenti un danno articolare da depositi di urato subclinico, clinicamente asintomatico. Lo stato di iperuricemia "asintomatica", per molto tempo sottovalutato, necessita quindi di particolare attenzione in quanto costituisce una condizione di lesività subclinica da controllare. L'iperuricemia infatti è legata con rapporto bidirezionale a condizioni che definiscono il rischio cardiovascolare (obesità, insufficienza renale, iperlipidemia, insulino-resistenza, ipertensione, sindrome metabolica).⁵ In passato si credeva esistesse un rapporto

unidirezionale, si pensava fossero le condizioni di rischio a condizionare l'iperuricemia, mentre negli ultimi anni è stato osservato che l'iperuricemia predice la comparsa di queste e l'insorgenza di gotta condiziona uno stato di flogosi cronica, creando un'ulteriore dimostrazione del legame fra iperuricemia e patologie cardiovascolari e renali. Ci sono evidenze oggi di un'associazione fra acido urico e tutte le fasi del continuum a livello di complicanze cardiovascolari: dalla comparsa del fattore di rischio come diabete mellito, al danno d'organo da ipertensione, agli eventi cardiovascolari, scompenso cardiaco, insufficienza renale.^{6,7,8,9,10,11} La predittività dei valori di acido urico verso queste problematiche compare a livelli anche inferiori a 6 mg/dL, in condizioni quindi subcliniche. Quando si affronta il tema dell'iperuricemia, da un lato si incontrano la malattia da deposito di urato e la gotta, dall'altro le patologie cardio-nefro-metaboliche, che si caratterizzano per una differente fisiopatologia. I depositi tendenzialmente compaiono al valore limite di solubilità pari a circa 6,8 mg/dL a pH fisiologico, mentre gli studi che hanno messo in relazione i livelli di acido urico e la comparsa di patologie cardiovascolari o renali, hanno evidenziato livelli di cut-off inferiori, intorno a 5,5, mostrando una relazione almeno in parte indipendente dalla precipitazione di cristalli di urato monosodico e un peggioramento del quadro in relazione a condizioni di flogosi. A prova di questo sono disponibili evidenze di segni ecografici di depositi nel 25% dei soggetti iperuricemici asintomatici e senza storia di artrite infiammatoria da depositi di urato.^{12,13} I depositi subclinici non solo garantiscono localmente una progressione del danno, ma si associano anche a rischio di danno cardiovascolare. Dati di letteratura evidenziano che mediamente più del 50% dei ricoverati per infarto miocardico presenta iperuricemia e fra quelli con livelli superiori a 7mg/dL nel 20% circa si osservano depositi subclinici evidenti con ecografia, i soggetti con depositi asintomatici presentano una quota di calcio coronarico superiore che rappresenta un marker importante di coronaropatia.¹⁴ Sono disponibili evidenze sperimentali della correlazione bidirezionale fra iperuricemia e comparsa di eventi, mentre sull'uomo i dati di intervento su outcome cardio-

vascolare si rintracciano in evidenze epidemiologiche.¹⁵ Occorre evidenziare anche il ruolo fisiopatologico della via metabolica della xantinossidasi che genera l'acido urico. La xantinossidasi riesce ad essere coinvolta in tutti i meccanismi fisiopatologici del danno cardiovascolare in quanto è rilasciata a livello del fegato e si lega a livello delle cellule epiteliali comportando il danno.¹⁶ Nel considerare la fisiopatologia connessa all'eccesso di acido urico sono coinvolti quindi tre parametri fondamentali: l'acido urico lesivo per sé, la xantinossidasi elemento addizionale di danno per via dello stress ossidativo che procura, e lo stato di flogosi generato in presenza di gotta che aumenta il rischio di danno cardiovascolare. L'analisi di questi fattori consente di giustificare come lo stesso livello di acido urico in soggetti diversi possa comportare esiti differenti a seconda del grado di flogosi e del livello di attività della xantinossidasi.^{16,17,18} In condizioni di iperuricemia, portare a target i livelli di acido urico e bloccare la via della xantinossidasi consente di migliorare la prognosi di patologie cardiovascolari.^{19,20,21} Sono necessarie ulteriori solide conferme, ma già disponiamo di varie evidenze di una relazione fisiopatologicamente ed epidemiologicamente convincente fra alti livelli di acido urico e problematiche cardiovascolari, renali e metaboliche che indicano come l'iperuricemia possa essere considerata un marker di rischio, esponendo il paziente ad una lesività non solo articolare, ma anche extra-articolare da non sottovalutare, anche a livelli inferiori ai limiti di solubilità della sostanza. Evidenze di questo tipo sottolineano l'importanza di rivalutare il concetto e l'impatto dell'iperuricemia asintomatica, in quanto l'assenza di elementi clinici di artrite acuta non esclude l'esistenza di un danno articolare e/o extra-articolare sottostante, ed evidenzia la presenza di un sommerso silente, ma non per questo meno nocivo. Rispetto a trattamenti ipouricemizanti basati su differenti meccanismi, i farmaci inibenti la via metabolica della xantinossidasi, oltre ad agire sulla riduzione dei livelli di uricemia, potrebbero consentire un valore aggiunto rilevante in termini di protezione cardiovascolare.²²

GESTIONE DELLA PATOLOGIA ALLA LUCE DELLE LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI DISPONIBILI

LA DIAGNOSI

La diagnosi di gotta resta ad oggi un aspetto critico, tuttavia l'innovazione tecnologica 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 (European League Against Rheumatism) con cui è stato proposto un aggiornamento delle precedenti.²³ In particolare nelle raccomandazioni è stata sottolineata l'importanza di condurre una diagnosi fondata su chiare evidenze che non si limiti alla semplice valutazione della presenza di iperuricemia e all'individuazione di tofi, ma concentrata sulla ricerca dei depositi di cristallo di urato monosodico a livello articolare. Nel documento è stata 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). È stato raccomandato un approccio diagnostico strutturato in tre passaggi. L'identificazione del cristallo di urato monosodico nei fluidi sinoviali o aspirati di tofi costituisce il primo passaggio, qualora non fosse possibile, il secondo step prevede una diagnosi clinica (basata sulla presenza di iperuricemia e sull'osservazione delle caratteristiche cliniche associate della gotta). Infine, quando una diagnosi clinica di gotta è incerta e l'identificazione del cristallo non è possibile, è raccomandato l'uso di imaging, in particolare ad ultrasuoni o tomografia computerizzata a doppia energia, per cercare prove di imaging della deposizione di cristalli. Emerge il ruolo fondamentale della ricerca di cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale o aspirati di tofi, raccomandata in ogni persona con sospetto di gotta, dal momento che l'individuazione di tali cristalli consente una diagnosi definitiva e l'avvio alla terapia. Quando l'identificazione del cristallo non è possibile, si consiglia di esaminare qualsiasi presentazione atipica mediante imaging, in particolare con gli ultrasuoni per cercare caratteristiche che suggeriscano la deposizione di cristallo di urato monosodico

(doppio segno di contorno e tofi). Nelle persone affette da gotta, inoltre, 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. Risulta fondamentale la diagnosi precoce della condizione patologica e la necessità di rivolgere l'attenzione non solo alla comparsa degli attacchi acuti e alla loro gestione, ma soprattutto allo studio e decorso della malattia nel suo complesso, impegnandosi nella ricerca di stati preclinici asintomatici già potenzialmente lesivi. Il deposito di cristalli di urato monosodico, infatti, può verificarsi anche in corrispondenza di livelli di acido urico inferiori al limite di solubilità in presenza di condizioni predisponenti. Inoltre, in pazienti con livelli di uricemia border line o sopra la norma, ma apparentemente asintomatici, sussiste uno stato infiammatorio a livello articolare che favorisce processi di aterosclerosi e calcificazione a livello dei vasi coronarici.²⁴ Nel tempo l'epidemiologia e l'estrinsecazione clinica della patologia sono cambiate, per cui l'attenta analisi delle caratteristiche specifiche di supporto alla diagnosi clinica e la disponibilità di strumenti di imaging sempre più precisi rappresentano strumenti fondamentali per la corretta e precoce diagnosi e il conseguente avvio alla terapia.

LA TERAPIA

Per la terapia della gotta sono disponibili ormai trattamenti efficaci, tuttavia la gestione della patologia resta subottimale.¹⁹ Rispetto al passato le conoscenze in merito alla fisiopatologia della malattia sono migliorate notevolmente e molti nuovi farmaci sono diventati disponibili o sono in fase avanzata di sviluppo, sono stati pubblicati dati addizionali su farmaci di uso consolidato quali colchicina e allopurinolo e sono aumentate le evidenze segnalanti l'aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare nel paziente con gotta. È opportuno quindi analizzare le terapie oggi a disposizione e valutare quale sia la più appropriata per il paziente sulla base del suo profilo, della sua anamnesi, del rapporto rischio-beneficio, nonché del costo delle terapie. Stando a dati di letteratura, meno della metà dei pazienti con gotta riceve una terapia ipouricemizzante e quando prescritta spesso è somministrata a

una dose insufficiente per ridurre in modo efficace i livelli di acido urico al livello target.^{25,26} Un aspetto importante da tenere in considerazione è anche la necessità di informare il paziente circa la sua terapia e condizione patologica e tenere sotto controllo l'aderenza e persistenza alla terapia. Secondo alcune analisi, infatti, l'educazione del paziente è in grado di aumentare l'aderenza alla terapia ipouricemizzante, portando a un'alta percentuale di trattamenti efficaci a 12 mesi.²⁷ Trattandosi di una patologia dismetabolica condizionata in modo importante dallo stile di vita, oltre alla terapia farmacologica è bene tenere in considerazione anche la correzione delle abitudini del paziente e orientare il soggetto a uno stile di vita sano. Per orientare al corretto approccio terapeutico non farmacologico e farmacologico è opportuno fare riferimento a raccomandazioni e linee guida condivise a livello internazionale. Per la gestione della gotta sono sicuramente rilevanti le linee guida dell'EULAR, il cui ultimo aggiornamento è stato pubblicato nel 2016.²⁸ Le raccomandazioni si pongono come obiettivo l'informazione del medico e del paziente in merito alle terapie non farmacologiche e farmacologiche disponibili per la gotta e di fornire le migliori strategie per il raggiungimento del livello target di acido urico. Gli obiettivi principali della terapia risiedono nella risoluzione dell'attacco acuto, nella prevenzione dell'insorgenza di riacutizzazioni, nella risoluzione dei tofi e nell'identificazione e gestione delle comorbidità. La terapia ipouricemizzante dovrebbe essere presa in considerazione e discussa con ciascun paziente con diagnosi definitiva di gotta sin dalla prima presentazione. È indicata in tutti i pazienti con attacchi ricorrenti gottosi (>2/anno), tofi, artropatia da urati e/o calcoli renali. Si raccomanda l'inizio tempestivo della terapia nei pazienti giovani (<40 anni) o con livelli di acido urico sierico molto elevati (8 mg/dL; 480 mmol/L) e/o presenza di comorbidità (alterazione della funzione renale, ipertensione, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca). Nelle raccomandazioni è evidenziata l'importanza di monitorare i livelli di uricemia nei pazienti in terapia ipouricemizzante, mantenendo a livelli <6 mg/dL (360 mmol/L). Nei pazienti con gotta grave è raccomandato un livello target inferiore (<5 mg/dL; 300 mmol /L) per facilitare la dissoluzione dei cristalli fino

alla completa dissoluzione dei cristalli e risoluzione della gotta. È bene che i trattamenti ipouricemizzanti siano iniziati a bassa dose e successivamente titolati verso l'alto fino al raggiungimento del target di uricemia. Allopurinolo è raccomandato come trattamento ipouricemizzante di prima linea, a partire da un dosaggio ridotto (100 mg/die), sottoposto a incremento di 100 mg a cadenza quindicinale/mensile se necessario, fino a raggiungere il target di uricemia. In caso di mancato raggiungimento del target uricemico mediante dose appropriata di allopurinolo, si raccomanda lo switch terapeutico a febuxostat o ad agente uricosurico, o l'associazione tra un inibitore della xantina ossidasi e un uricosurico. Febuxostat o un agente uricosurico sono indicati anche in presenza di intolleranza ad allopurinolo. In caso di funzionalità renale compromessa, il dosaggio massimo di allopurinolo deve essere adeguato alla clearance della creatinina. Le raccomandazioni ribadiscono che il trattamento ottimale dell'iperuricemia cronica con depositi di urato abbia come obiettivo il mantenimento dell'uricemia al livello target < 6 mg/dL per favorire la dissoluzione dei depositi di acido urico già presenti e prevenirne la formazione di nuovi. Mantenere i livelli di uricemia sotto questo livello consente di prevenire e/o favorire la risoluzione del danno articolare ed extra-articolare, connesso alla presenza di livelli circolanti di acido urico persistentemente elevati.

DETTAGLI SULLE PRINCIPALI TERAPIE FARMACOLOGICHE

La riduzione dei livelli di acido urico può essere raggiunta mediante diversi meccanismi: interferendo con il processo di sintesi della sostanza (inibitori della xantina ossidasi), aumentando la sua eliminazione a livello renale (uricosurici) o favorendo la conversione della sostanza in allantoina, composto più solubile e quindi più facilmente eliminabile (azione su uricasi).^{4,29} Gli inibitori della xantina ossidasi per il loro meccanismo di azione e secondo le relative indicazioni terapeutiche possono essere impiegati per il trattamento dell'iperuricemia indipendentemente dalle cause di eccesso di acido urico e sono il trattamento abituale dell'iperuricemia cronica con e senza depositi di urato. I farmaci uricosurici possono rappre-

sentare un'alternativa terapeutica, ma sono controindicati nei pazienti con nefrolitiasi e il loro uso è condizionato negativamente per via degli effetti avversi. Attualmente in Italia i tre principali farmaci di riferimento sono: allopurinolo, febuxostat e lesinurad, il terzo indicato in associazione con un inibitore della xantina ossidasi, per il trattamento aggiuntivo dell'iperuricemia in pazienti con gotta che non abbiano raggiunto livelli sierici target di acido urico con una dose adeguata di un inibitore della xantina ossidasi in monoterapia. Si tratta di farmaci con indicazione specifica in soggetti con iperuricemia cronica con deposito di urato, in assenza di deposito non vi è quindi indicazione terapeutica per la somministrazione, costituendo un limite a livello gestionale in soggetti in cui ancora non si osservino depositi. Allopurinolo costituisce il farmaco al momento maggiormente impiegato per ridurre l'uricemia. Si tratta di un analogo purinico che agisce come inibitore relativamente debole della xantina ossidasi essendo attivo a basse dosi come substrato per questo enzima ("inibitore suicida"), mentre ad alte dosi come un inibitore non competitivo.³⁰ Il farmaco è metabolizzato ad ossipurinolo, metabolita attivo che viene eliminato dal rene, motivo per cui è prevista la riduzione della dose in presenza di insufficienza renale. La dose giornaliera di allopurinolo necessaria per portare l'uricemia ai valori desiderati è compresa tra 100 e 600 mg. Nella maggior parte dei casi il paziente assume un dosaggio compreso tra 150 e 300 mg/die, sebbene queste dosi spesso non siano sufficienti a raggiungere il target raccomandato.^{31,32} Febuxostat è un derivato 2-ariltiazolico che comporta la riduzione dell'acido urico sierico attraverso l'inibizione selettiva della xantina ossidasi, agendo come potente inibitore selettivo, non purinico, sia della forma ridotta che di quella ossidata dell'enzima, con una potenza superiore a quella di allopurinolo.³³ La dose orale raccomandata di febuxostat è di 80 mg una volta al giorno e l'assunzione può avvenire indipendentemente dai pasti. Con valori sierici di acido urico > 6 mg/dL (357 μmol/L) dopo 2-4 settimane, può essere presa in considerazione l'assunzione di 120 mg una volta al giorno. Il farmaco presenta una doppia via di eliminazione, epatica e renale che lo rende indicato in presenza di un variabile grado di compromissione

della funzione renale.³³ L'efficacia di febuxostat è stata dimostrata attraverso tre studi registrativi di fase 3 (i due studi principali APEX e FACT, e lo studio addizionale CONFIRMS) condotti su 4.101 pazienti affetti da iperuricemia e gotta. Tutti gli studi hanno dimostrato una superiorità statisticamente significativa di febuxostat rispetto ad allopurinolo nel ridurre e mantenere i livelli dell'acido urico sierico al target raccomandato e tali dati sono confermati da studi più recenti.³⁴ In merito al profilo di sicurezza, nell'esperienza post-marketing si sono verificati eventi rari di morte cardiaca improvvisa. A tal proposito è bene considerare il profilo di sicurezza in ambito cardiovascolare. L'analisi dei dati aggregati dei trials registrativi di fase 3 effettuata successivamente ha evidenziato un numero di eventi cardiovascolari (cv) più alto nel gruppo trattato con febuxostat rispetto al gruppo trattato con allopurinolo. L'incidenza di eventi è risultata numericamente superiore rispetto a quella con allopurinolo, sebbene in modo non statisticamente significativo e senza identificazione di un possibile meccanismo fisiopatologico in grado di supportare l'ipotesi di nesso di causalità con l'assunzione del farmaco. Non essendo ben chiarita la sicurezza cardiovascolare del farmaco, a seguito dell'approvazione dell'uso, l'FDA ha richiesto di effettuare un RCT di ampiezza e durata adeguata al fine di determinare se il farmaco fosse o meno associato ad incremento del rischio di eventi cv maggiori rispetto all'allopurinolo. È stato quindi condotto lo studio CARES (Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities), studio clinico di fase IV condotto su pazienti affetti da gotta con un'anamnesi di malattia cardiovascolare importante, in cui è stato osservato un rischio significativamente maggiore di mortalità per qualsiasi causa e di morte per cause cardiovascolari nei pazienti trattati con febuxostat rispetto ai pazienti trattati con allopurinolo.³⁵ Da questi esiti è derivata l'avvertenza secondo cui il trattamento con febuxostat nei pazienti con malattia cardiovascolare importante preesistente (ad esempio infarto miocardico, ictus o angina instabile) deve essere evitato, tranne quando non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate. Tale avvertenza è stata riportata nella nota informativa importante concordata con le au-

torità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco del 27 giugno 2019, con cui viene segnalato l'aumento del rischio di morte cardiovascolare e mortalità per qualsiasi causa nei pazienti trattati con febuxostat nell'ambito dello studio CARES.³⁶ Il board si è soffermato sulla valutazione e analisi critica dello studio, al fine di sottolineare i punti di forza e di debolezza del trial. Sicuramente lo studio fornisce dati di rilievo, ma al contempo alcune criticità metodologiche rendono non del tutto concludenti i risultati. Fra gli aspetti critici individuati ci sono: la quota rilevante di interruzione della terapia (56,6%), il drop-out nel follow-up del 45%, l'assenza di dati sullo stato vitale a fine studio per 822 partecipanti (13% del totale, aspetto che indebolisce i risultati essendo l'analisi statistica fondata su intention to treat), l'ipotesi di non inferiorità e i controlli per l'errore di tipo 1 (falsi positivi) sono stati condotti solo sull'end-point primario e non per i singoli componenti MACE. Lo studio non presentava un braccio placebo, rendendo impossibile valutare gli effetti rispettivi dei due farmaci in termini di lesività. Inoltre, di notevole rilievo il fatto che molti decessi siano avvenuti successivamente all'interruzione della terapia, con inversione delle curve di mortalità. Molti soggetti in trattamento con febuxostat assumevano anche FANS con potenziale incremento del rischio cardiovascolare e mancanza di informazioni complete sulle terapie concomitanti. A seguito dello studio CARES sono stati sviluppati studi retrospettivi su coorti di popolazioni in trattamento con febuxostat e allopurinolo che hanno confermato differenze non significative in termini di mortalità generale, tuttavia per l'analisi dei risultati è fondamentale considerare il profilo di rischio di partenza della popolazione.^{37,38} Data la definizione ancora non definitiva della sicurezza del farmaco a livello cardiovascolare, sarà sicuramente interessante la pubblicazione dei risultati dello studio FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial).³⁹ Si tratta di uno studio semplificato di confronto tra febuxostat e allopurinolo di fase IV, richiesto dalle autorità regolatorie dell'UE per valutare la sicurezza di febuxostat rispetto ad allopurinolo nei pazienti con iperuricemia sintomatica cronica e fattori di rischio CV, da cui si auspica emergano dati significativi e si possano trarre informazioni in merito al trattamento di specifici sottogruppi di

interesse, quali i pazienti con scompenso. In definitiva, nonostante sia controindicato l'impiego di febuxostat in caso di malattia cardiovascolare importante preesistente, non è escluso qualora non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate ed è opportuna la valutazione del profilo di rischio nel paziente. In considerazione dell'analisi dei rispettivi profili di efficacia e sicurezza, entrambi gli inibitori della xantina ossidasi attualmente disponibili, allopurinolo e febuxostat, rappresentano i prodotti di riferimento per la terapia ipouricemizzante. La maggior potenza ed efficacia di febuxostat nel raggiungimento del target e la sua maggiore maneggevolezza nei soggetti con funzionalità renale compromessa possono orientare la scelta del clinico quando il target terapeutico sia ambizioso e/o la presenza di comorbidità esponga il paziente ad un aumentato rischio di reazioni indesiderate al trattamento. Al di là di queste considerazioni le raccomandazioni internazionali tendono a privilegiare per il trattamento in prima linea allopurinolo, in ragione del buon profilo di efficacia, soprattutto ad alto dosaggio, e del minor costo. La scelta della terapia deve quindi muoversi all'interno dei confini dell'appropriatezza della prescrizione, tenendo in considerazione le indicazioni terapeutiche, le raccomandazioni, il raggiungimento dei livelli target di uricemia e il loro mantenimento nel tempo, nonché le comorbidità del paziente.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

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. Per quanto concerne 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'area grigia di cura e rendendo critica la gestione appropriata di quest'ultima categoria di pazienti. Le uniche linee guida che a livello internazionale hanno considerato

il trattamento dell'iperuricemia asintomatica sono quelle giapponesi.⁴⁰ Tali linee guida propongono un algoritmo terapeutico interessante secondo cui il paziente iperuricemico con o senza depositi di urato è indirizzato alla terapia, alla correzione delle abitudini di vita e/o alla valutazione della presenza in comorbidità in funzione di specifici valori soglia. Un algoritmo di questo tipo è al momento non praticabile in Italia per via della mancanza di indicazione terapeutica dei farmaci ipouricemizzanti in assenza di evidenze di depositi e necessiterebbe, in ogni caso, di opportuni aggiustamenti per allinearsi con i valori target riportati nelle recenti linee guida EULAR, tuttavia fornisce spunti interessanti su cui ragionare per avviare una revisione dell'attuale gestione di questi pazienti. Date le attuali indicazioni per la terapia iperuricemizzante, escludenti il trattamento in pazienti senza depositi, è fondamentale che i clinici focalizzino l'attenzione sulla ricerca di depositi in pazienti iperuricemici asintomatici in cui non sia ancora stata diagnosticata iperuricemia con depositi, trattandosi di soggetti apparentemente sani, ma esposti alla lesività dei processi attivati dall'eccesso di acido urico e non trattati, ma di fatto con indicazione alla terapia. L'individuazione di questa porzione di pazienti rappresenta un traguardo importante per migliorare l'appropriatezza della cura insieme alla correzione della terapia in tutti quei soggetti già in trattamento, ma che non raggiungono i livelli target con il trattamento in corso. La causa di tale condizione è da ricercare nell'assenza di un regolare monitoraggio, nella scarsa aderenza da parte del paziente o nell'inerzia medica. In definitiva, la terapia ipouricemizzante andrebbe protratta sino al raggiungimento del target terapeutico e mantenuta per garantire il reale controllo della patologia. Per i pazienti non a target nonostante in trattamento con ipouricemizzante l'appropriatezza della terapia non è rispettata generando effetti negativi sulla salute del paziente e un mal impiego di risorse sanitarie.

ADERENZA TERAPEUTICA

Secondo la definizione dell'organizzazione mondiale della sanità l'aderenza terapeutica viene definita come la misura in cui il comportamento di una persona (nell'assumere i farmaci, seguire una dieta e/o attuare cambiamenti

nello stile di vita) corrisponde alle raccomandazioni del professionista sanitario condivise con il paziente. L'aderenza rappresenta un processo dinamico, in letteratura è adottato un cut-off quantitativo dell'80% per definire un buon grado di aderenza alla terapia alla dose prescritta. Avviata la terapia è possibile che si verifichino problemi quali una non accettazione della prescrizione medica, una scarsa esecuzione della terapia e una cessazione prematura. La mancata aderenza al trattamento rappresenta un concetto complesso, lo scarso rispetto del regime prescritto fa sì che le dosi previste siano ritardate o omesse, ostacolando l'azione del farmaco, e l'interruzione del trattamento può portare ad una intermittente o permanente perdita dell'effetto. I fattori che inducono a scarsa aderenza sono molteplici, si possono individuare 5 fondamentali dimensioni: fattori socioeconomici, condizioni correlate al sistema sanitario, condizioni correlate alla terapia, condizioni correlate alla patologia o fattori legati al paziente stesso. Una comprensione concettuale delle 5 dimensioni può portare ad una più completa valutazione dei fattori che contribuiscono all'aderenza sub-ottimale.⁴¹ La misurazione del grado di aderenza alla terapia è fondamentale in quanto la mancata aderenza comporta la perdita di efficacia del farmaco con conseguente progressione della malattia, riduzione della qualità di vita e aumento di costi connessi alle complicanze.^{41,42} Per affrontare il problema occorre ammettere la possibilità di una parziale o mancata aderenza, identificare le specifiche barriere all'aderenza presenti nello specifico paziente, monitorare regolarmente l'aderenza e fornire strategie per migliorarla.⁴³ Si osserva in letteratura sulla base di studi vari condotti che quasi tutte le strategie adottate per migliorare l'aderenza sono fallite ad eccezione del counseling e dell'educazione del paziente, per cui il ricorso a queste andrebbe stimolato e incentivato da parte del medico prescrittore.⁴⁴ Secondo recenti dati AIFA il quadro di aderenza e persistenza alla terapia con farmaci inibenti la formazione di acido urico è critico.⁴⁵ Il rapporto sull'uso dei farmaci in Italia (OSMED 2018) ha presentato un'analisi condotta su 86.873 soggetti nuovi utilizzatori di farmaci inibenti la formazione dell'acido urico con un'età mediana di 75 anni 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 stata rispettivamente del 6,3% e 57,5%.⁴⁵ Per quanto riguarda la persistenza al trattamento, ovvero il tempo mediano alla discontinuazione del trattamento con i farmaci, già a 61 giorni dall'inizio della terapia la probabilità di interrompere il trattamento è risultata del 50%. La mediana (IQR) 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. Avendo a che fare con una patologia cronica che necessita di continuità della cura per il perseguimento del target, è fondamentale non perdere di vista il controllo dell'aderenza. Intervenire efficacemente sulla scarsa aderenza anche nell'ambito dell'iperuricemia è quindi importante per ridurre morbilità e mortalità, migliorare i profili di appropriatezza d'uso dei medicinali, promuovendo la salute del paziente e la sostenibilità dei Sistemi Sanitari.⁴⁶ L'aderenza alle terapie croniche apparentemente asintomatiche, soprattutto negli stadi iniziali, come l'iperuricemia tende ad essere scarsa per via della poca consapevolezza dell'importanza della cura da parte del paziente. A questo si aggiunge l'ancora poco diffusa convinzione da parte di molti medici del ruolo dell'iperuricemia come fattore di rischio cardio-nefro-metabolico e la conseguente necessità di far perseguire la terapia per prevenire i danni articolari ed extra-articolari. Occorre quindi agire incentivando campagne di informazione per il medico al fine di persuaderlo del beneficio della terapia e renderlo veicolo di un messaggio terapeutico convincente per il paziente che al contempo deve essere informato, educato e monitorato.

FOCUS SU SCOMPENSO CARDIACO E NEFROPATIA

Scompenso cardiaco e nefropatia rappresentano patologie dal rilevante impatto clinico ed economico. Condizioni di iperuricemia non controllata sono state associate allo sviluppo di queste patologie. Inoltre, la compresenza di iperuricemia e scompenso cardiaco e/o nefropatia esita in un quadro clinico critico. Il board ha focalizzato quindi l'attenzione sull'importanza di gestire appropriatamente

l'eccesso di acido urico al fine di prevenire le complicanze cardio-nefro-metaboliche ed evitare il peggioramento di patologie come scompenso cardiaco e nefropatia verso gli stadi più severi. In merito allo scompenso cardiaco, è documentata una l'up-regolamentazione del sistema della xantinossidasi. L'iperattività dell'enzima determina liberazione di radicali liberi e citochine pro-infiammatorie contribuendo allo sviluppo di sarcopenia e di insulino-resistenza. Per quanto riguarda la nefropatia l'eccesso di acido urico agisce depositandosi a livello del parenchima renale e delle vie escretrici, più spesso in modo cronico e subdolo e in alcuni casi in forma acuta. È importante capire come trattare queste categorie di pazienti. Per quanto concerne lo scompenso cardiaco purtroppo i dati forniti dallo studio CARES non hanno dato una linea di indirizzo chiara e si auspica che i risultati dello studio FAST diano indicazioni in tal senso. Sulla base dei dati a disposizione è possibile dire che i pazienti con scompenso cardiaco con iperattività della xantinossidasi e attività normale possono rappresentare un buon target terapeutico per gli inibitori dell'enzima, mentre nei soggetti in cui è documentata una ridotta attività enzimatica, circa il 20%, il blocco dell'enzima è rischioso.¹⁸ Si coglie quindi come in soggetti con diversi livelli di attività enzimatica uno stesso trattamento possa comportare esiti diversi e quanto potrebbe essere importante incrementare i test di dosaggio della xantinossidasi prima di avviare la terapia, targettizzandola verso i pazienti che possono trarre il maggior beneficio ed evitandola nei soggetti a maggior rischio, tuttavia ad oggi non sono sufficienti le evidenze a disposizione per procedere con questo tipo di stratificazione dei pazienti. Per quanto riguarda i pazienti nefropatici i dati provenienti dallo studio FREED (Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion Study) presentati al congresso ESC nell'agosto 2018, a differenza di quanto emerso dallo studio CARES, hanno evidenziato come la presenza di febuxostat (40 mg, dosaggio non disponibile in Italia) rispetto ad allopurinolo possa contribuire a prevenire eventi cerebrali, cardiovascolari e renali nei pazienti anziani con iperuricemia.⁴⁷ È stato evidenziato il potenziale ruolo del farmaco nella prevenzione dell'evoluzione della patologia ad insufficienza renale cronica, indicando tuttavia di evitare l'alto dosaggio in

questi pazienti ad alto rischio. Importante anche ragionare quindi sulla possibilità di ridurre il dosaggio per garantire un trattamento efficace e sicuro. L'adozione di febuxostat in queste categorie di pazienti, grazie alla possibilità di prevenire la progressione della patologia risulta comunque considerabile, purchè si agisca nel rispetto delle indicazioni terapeutiche e a seguito di una valutazione dei rischi e benefici ottenibili dalla terapia, valutazione che si spera venga facilitata da futuri studi.

CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE

Molte tematiche affrontate hanno implicazioni in ambito farmaco-economico e di politica sanitaria a partire dall'appropriatezza prescrittiva e dall'aderenza alla cura per arrivare all'impatto economico-sanitario esercitato dalla condizione iperuricemica non controllata. In merito a questo ultimo aspetto sono interessanti i dati forniti da uno studio osservazionale retrospettivo italiano condotto in tre Asl italiane con l'obiettivo di valutare l'effetto dei valori di acido urico sul rischio di ricovero e mortalità e sui costi sanitari.⁴⁸ Lo studio ha incluso una popolazione di 112.170 pazienti stratificati sulla base del livello di acido urico in quattro classi: <6 mg/dL, ≥ 6mg/dL e <7 mg/dL ≥7 e <8 mg/dL, ≥ 8 mg/dL. Il valore limite di 6 mg/dL era stato utilizzato per definire il rischio di gotta e disturbi cardio-nefro-metabolici legati ad acido urico. I risultati hanno evidenziato che nei pazienti con livello di acido urico <6 mg/dL (66,5%), rispetto ai tre gruppi di pazienti con livelli di acido urico più elevato (corrispondenti rispettivamente al 19,3%, 8,7% e 5,5% del campione), il rischio di ricovero ospedaliero per gotta e/o nefrolitiasi era più alto (RR: 1,51, P=0,100; RR: 2,21, P= 0,005; e RR:1,17, P=0,703, rispettivamente). Una tendenza simile è stata osservata anche per il ricovero per malattia renale cronica (CKD) (RR:1,31, P <0,001; RR:1,40, P <0,001; e RR:2,18, P <0,001, rispettivamente), malattia cardiovascolare (CVD) (RR:1,08, P <0,001; RR:1,23, P <0,001; e RR:1,67, P <0,001, rispettivamente) e per mortalità per qualsiasi causa (RR:0,97, P =0,309; RR:1,21, P <0,001; e RR:2,15, P <0,001). I costi annuali medi sono risultati crescere all'aumentare dei livelli di acido urico (€2752, €2957, €3386 e €4607, ri-

spettivamente) principalmente a causa di un progressivo aumento dei costi legati all'ospedalizzazione per paziente (da €1515 per valori <6 mg/dL a €3096 per valori > 8 mg/dL). Da tali risultati emerge chiaramente un'associazione fra l'aumento dei livelli di acido e l'incremento di rischio di ricoveri ospedalieri per iperuricemia, insufficienza renale cronica, malattia cardiovascolare e mortalità totale, e di conseguenza a maggiori costi sanitari. Infatti, i costi assi-

stenziali aumentano progressivamente con i livelli circolanti di acido urico, soprattutto quando l'uricemia supera gli 8 mg/dL, con un aggravio di costi in questi soggetti di circa il 58% superiore rispetto a quelli con uricemia ≤ 6 mg/dL. Risulta quindi evidente l'importanza del raggiungimento di un'adeguata gestione e controllo dell'iperuricemia sia dal punto di vista prettamente clinico che economico-sanitario.

TAKE HOME MESSAGE

- » L'iperuricemia cronica con o senza depositi di urato rappresenta un dismetabolismo in progressivo aumento.
- » Le evidenze fisiopatologiche ed epidemiologiche attualmente disponibili segnalano un'associazione fra aumento dei livelli di acido urico e complicanze cardiovascolari, renali e metaboliche suggerendo un potenziale ruolo di marker di rischio per l'iperuricemia.
- » È fondamentale fare chiarezza sulla definizione dei livelli di normalità per l'iperuricemia e considerare un valore target ideale o desiderabile come obiettivo da raggiungere con la terapia, individuabile ad oggi in 6 mg/dL, secondo ultime raccomandazioni EULAR.
- » Occorre vengano ridefiniti i concetti di iperuricemia asintomatica e di malattia da depositi di urato, focalizzando l'attenzione sull'importanza di valutare la lesività associata a condizioni di iperuricemia apparentemente asintomatiche (livelli border line o inferiori a quello del limite di solubilità) e sulla ricerca dei depositi, per consentire l'appropriato avvio alla terapia.
- » È importante venga fornita un'opportuna informazione alla classe medica riguardo ai rischi connessi alla condizione iperuricemica e venga incentivato il ricorso a strumenti di imaging sempre più precisi per la diagnosi dei depositi.
- » In futuro è auspicabile promuovere il dosaggio della xantinossidasi, in quanto costituisce un importante marcatore di rischio insieme ad acido urico ed uno strumento di indirizzo alla terapia.
- » Per consentire una terapia appropriata, efficace e sicura è fondamentale ottenere dati sulle sottopopolazioni di pazienti che possono trarre i maggiori benefici e su quelle più a rischio.
- » La scelta della terapia deve muoversi all'interno dei confini dell'appropriatezza della prescrizione, tenendo in considerazione le indicazioni terapeutiche, le raccomandazioni, il raggiungimento del livello target di uricemia e il suo mantenimento nel tempo, nonché le comorbidità del paziente.
- » Per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare di febuxostat è riconosciuta la necessità di considerare con cautela l'impiego del prodotto nei pazienti con comorbidità cardiovascolare importante, tuttavia i risultati dello studio CARES sono stati giudicati di difficile interpretazione per via delle criticità metodologiche individuate nello studio clinico.
- » L'aderenza terapeutica esercita un ruolo fondamentale per l'efficacia della cura. È necessario vengano messe in atto strategie efficaci per favorirla quali il counseling e l'educazione del paziente.
- » La letteratura evidenzia un progressivo aumento dei costi sanitari all'aumentare dei livelli circolanti di acido urico confermando l'importanza di raggiungere un'adeguata gestione e controllo dell'iperuricemia sia dal punto di vista prettamente clinico che economico-sanitario.

BIBLIOGRAFIA

1. Fishberg AM. The interpretation of blood uric acid in hypertension. *Arch Intern Med (Chic)* 1924;34:503-7.
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. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375:318-28.
5. Shah A, RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect?. *Curr Rheumatol Rep* (2010) 12:118-124.
6. Dzau VJ, Antman EM, Henry R Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). 2006 Dec 19;114(25):2850-70.
7. Salim Yusuf, Steven Hawken, Stephanie Ôunpuu. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
8. Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, et al. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care* 2011; 34: 126-8.
9. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2004;164(14):1546-1551.
10. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ, M.D. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2008 October 23; 359(17): 1811-1821.
11. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G et al. Relation Between Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension. The PIUMA Study. *Hypertension.* 2000;36:1072-1078.
12. Filippucci E, Scirè CA, Delle Sedie A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXV. Sonographic assessment of the knee in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28:2-5.
13. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R4.
14. Andres M et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1531-1539.
15. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A Role for Uric Acid in the Progression of Renal Disease. *JASN* December 2002, 13 (12) 2888-2897.
16. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;555: 589-606.
17. Givertz MM, Anstrom KL, Margaret M Redfield MM, et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation* 2015 May 19;131(20):1763-71.
18. Otaki Y, Watanabe T, Kinoshita D, et al. Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with severity and clinical outcome in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 228 (2017) 151-157.
19. Mantovani et al. Prognostic impact of elevated serum uric acid levels on long-term outcomes in patients with chronic heart failure: A post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. *Metabolism* 2018, 83 205-215.
20. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension.* 2012;60(5):1148-1156.
21. Higgins P, Dawson J, Lees KR, McArthur K, Quinn TJ, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(4):217-226.
22. Sabán-Ruiz J, Alonso-Pacho A, Fabregate-Fuente M, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2013;12:94-9.
23. 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.
24. Andrés M, Quintanilla MA, Sivera F, et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1531-1539.
25. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-6.
26. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA* 2015;312:2684-6.
27. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:826-30.
28. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29-42.
29. Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet* 2011; 377:165-77.
30. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 2006;58:87-114.

31. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450-61.
32. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008;59:1540-8.
33. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Adenuric, INN-febuxostat. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adenuric-epar-product-information_it.pdf
34. Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:367-75.
35. 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.
36. Nota Informativa Importante su ADENURIC.http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Febuxostat%20_DHPC_IT.pdf.
37. MaryAnn Zhang, Daniel H Solomon, Rishi J Desai et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol: Population-Based Cohort Study *Circulation*. 2018 Sep 11;138(11):1116-1126.
38. Kang EH, Choi HK, Shin A, et al. Comparative cardiovascular risk of allopurinol versus febuxostat in patients with gout: a nation-wide cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019 Dec;58(12):2122-2129.
39. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open* 2014;4:e005354.
40. Yamanaka H. Essence of the Revised Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout *JMAJ* 55(4): 324-329, 2012.
41. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):1124-1140.
42. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review *BMJ Open* 2018;8:e016982.
43. Citrome L. Adherence: A challenge for all. *Int J Clin Pract*. 2019;73:e13379.
44. Wilhelmsen NC, Eriksson. Medication adherence interventions and outcomes: an overview of systematic reviews. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26:187-192.
45. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.
46. 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>.
47. Sunao Kojima et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED). <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Hot-Line-Session-4/181440-freed-febuxostat-for-cerebral-and-cardiovascular-events-prevention-study#slide>
48. Degli esposti L, Desideri G, Saragoni S 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.



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

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