

## **IPERURICEMIA ASINTOMATICA**

### **ANALISI DEL PATIENTMANAGEMENT IN UN CAMPIONE DI MEDICI DI MEDICINA GENERALE ALTOATESINI**

Corso di formazione specifica in Medicina Generale

Provincia Autonoma di Bolzano

*a.a.: 2018-2021*

Dott.ssa Irene Di Lecce

## **IPERURICEMIA ASINTOMATICA**

### **ANALISI DEL PATIENTMANAGEMENT IN UN CAMPIONE DI MEDICI DI MEDICINA GENERALE ALTOATESINI**

Corso di formazione specifica in Medicina Generale

Provincia Autonoma di Bolzano

*a.a.: 2018-2021*

Medico specializzando:

Dott.ssa Irene di Lecce

Tutor:

Dott. Giuliano Piccoliori

## **INDICE**

1. ABSTRACT (in lingua italiana)
2. ABSTRACT (deutsche Fassung)
3. INTRODUZIONE
  - 3.1 EPIDEMIOLOGIA
  - 3.2 EZIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE
  - 3.3 CLINICA GOTTA ACUTA
  - 3.4 IPERURICEMIA COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE
  - 3.5 RUOLO DEI TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI
4. OBIETTIVI
5. MATERIALI E METODI
6. RISULTATI
7. DISCUSSIONE
8. CONCLUSIONI
9. BIBLIOGRAFIA

## ABSTRACT

L'iperuricemia cronica con o senza depositi di urato, definibile per livelli di acido urico superiore a 6.8 mg/dl (404 micromol/L), è una patologia che ha subito un forte aumento nell'ultimo secolo, in relazione alla crescita del benessere economico della Società Occidentale<sup>(1)</sup>. Quasi il 10% della popolazione adulta presenta un livello di uricemia elevata, almeno una volta nella propria vita<sup>(2)</sup>. Se da una parte si è concordi nel ritenere che sia necessario iniziare una terapia ipouricemizzante nel momento in cui insorgono i sintomi tipici della gotta/ insufficienza renale, soltanto le ultime linee guida redatte dall'*American College of Rheumatology* nel 2020 sconsigliano l'inizio di una terapia ipouricemizzante nei pazienti asintomatici<sup>(3)</sup>. Si presuppone infatti che la maggior parte dei pazienti si manterrà asintomatico, non sviluppando mai nessuna complicanza – secondo alcuni studi osservazionali, tra i pazienti che presentavano uricemia > 9mg/dl, soltanto il 20% andava incontro a un episodio di gotta nei successivi 5 anni<sup>(3)</sup>. Prima di tali raccomandazioni non esistevano chiare linee guida che stabilissero se e quando, in caso di iperuricemia asintomatica, fosse opportuno iniziare una terapia farmacologica, seppure numerose evidenze abbiano ritenuto che l'iperuricemia fosse implicata anche nell'insorgenza di malattie cardio-metaboliche<sup>(3)</sup>. Da ciò deriva che, sebbene si tratti di una condizione di frequente osservazione nella medicina generale, esiste una relativa povertà di studi in merito<sup>(4)</sup>. Ipotizziamo dunque una grande diffornità nelle proposte di trattamento offerte ai pazienti.

**OBIETTIVI:** l'obiettivo principale dello studio è quello di descrivere la gestione dell'iperuricemia asintomatica da parte dei medici di medicina generale altoatesini; nello specifico si vuole studiare quanti medici trattino l'iperuricemia asintomatica e quale sia il valore assunto come *cut-off* dalla maggioranza di coloro che la trattano. Obiettivo secondario dello studio è quello di valutare quali farmaci siano preferiti per il suddetto trattamento e quanto il campione di popolazione in studio ritenga utile, ai fini della riduzione dei livelli di acido urico, l'adozione di un approccio non farmacologico basato su dieta e attività fisica.

**METODI:** Si prende contatto con 100 medici di medicina generale altoatesini, utilizzando gli indirizzi e-mail disponibili. Si illustrano gli obiettivi dello studio e si propone la compilazione di un questionario online redatto in forma anonima

composto di 5 *items*, allo scopo di indagare quale tipo di approccio adottino i medici di medicina generale nei confronti del paziente con iperuricemia asintomatica. Si esegue infine un'analisi descrittiva dei dati ottenuti.

**RISULTATI:** Si è registrata una partecipazione del 47% dei medici altoatesini. Dai dati in analisi emerge che più della metà dei medici intervistati trattano l'iperuricemia asintomatica (65%), con livello di uricemia medio pari a 7.5 mg/dl, utilizzando allopurinolo nel 91.5% dei casi. L'83% dei medici di medicina generale intervistati consiglia sempre un approccio non-farmacologico basato su dieta specifica e attività fisica e il 60% del campione lo ritiene molto efficace nella riduzione dei livelli di acido urico nel sangue.

**DISCUSSIONE:** Si è osservato che la raccomandazione a non trattare i pazienti con iperuricemia asintomatica viene rispettata soltanto dal 35.1% dei nostri intervistati; la causa potrebbe risiedere nella relativa attualità delle raccomandazioni americane e nella discordanza con gli studi relativi all'ultima decade, i quali hanno messo al centro il ruolo dell'iperuricemia nello sviluppo di patologie cardio-metaboliche. La maggiore parte dei nostri intervistati tratta tuttavia la condizione di iperuricemia asintomatica/gotta con allopurinolo, farmaco raccomandato per via dei bassi costi e della minore mortalità per cause cardiovascolari rispetto a febuxostat. Risulta infine ancora poco conosciuta la bassa implicazione dei fattori comportamentali con i livelli di acido urico nel sangue: l'83% dei medici intervistati consiglia infatti un approccio non-farmacologico, ritenendolo piuttosto efficace.

**CONCLUSIONI:** La carenza e la poca chiarezza di linee guida circa la necessità di trattare l'iperuricemia asintomatica ha molto probabilmente portato a decisioni cliniche particolarmente difformi in tutta la provincia; questo dato risulta conforme alla panoramica internazionale. Dal nostro studio emerge quindi la necessità della stesura di riferimenti chiari e aggiornati alle nuove evidenze.

## **ABSTRACT (deutsche Fassung)**

**HINTERGRUND:** Chronische Hyperurikämie, mit oder ohne Uratablagerungen, definiert sich durch Harnsäurewerte über 6,8 mg/dl (404 Mikromol/L). Es handelt sich um eine Erkrankung, die im letzten Jahrhundert stark zugenommen hat<sup>(1)</sup>. Fast 10 % der Erwachsenen weisen mindestens einmal im Leben eine Hyperurikämie auf<sup>(2)</sup>. Auf der einen Seite wurde vereinbart, dass in Patienten mit typischen Symptome von Gicht/Nierenversagen eine hypouricemisierende Therapie eingeleitet werden muss. Auf der anderen Seite empfehlen raten die neueste Richtlinien des American College of Rheumatology ab, eine hypourikämische Therapie bei asymptomatischen Patienten zu beginnen<sup>(3)</sup>. Es gibt keine Leitlinien, die festlegen, ob und wann im Fall einer asymptomatischen Hyperurikämie eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden sollte, obwohl immer mehr Hinweise darauf vorliegen, dass Hyperurikämie an kardiometabolischen Erkrankungen beteiligt ist<sup>(3)</sup>. Daraus folgt, daß es sich zwar um eine häufig beobachtete Erkrankung in der Allgemeinmedizin handelt, daß es jedoch eine relative Armut von Studien zu diesem Thema gibt<sup>(4)</sup>. Wir gehen daher von einer großen Unformalität der Behandlungsvorschläge für Patienten aus.

**ZIEL:** Hauptziel der Studie ist es, die Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie durch hausmedizinische Ärzte in Südtirol zu beschreiben. Insbesondere soll untersucht werden, wie viele Ärzte asymptomatische Hyperurikämie behandeln und welchen Wert die meisten Behandelnden als Cut-off annehmen. Sekundäres Ziel der Studie ist es, zu beurteilen, welche Medikamente für diese Behandlung bevorzugt werden und inwieweit die Stichprobe der untersuchten Bevölkerung es für sinnvoll hält, einen nicht-pharmakologischen zu empfehlen.

**METHODIK:** Als Probanden wurden 100 Hausärzte in Südtirol zufällig gewählt, wobei die verfügbaren E-Mail-Adressen verwendet werden. Die Ziele der Studie werden erläutert und vorgeschlagen, einen anonym erstellten Online-Fragebogen mit 5 Elementen zusammenzufassen, um zu untersuchen, welche Art von Ansatz Hausärzte gegenüber Patienten mit asymptomatischer Hyperurikämie verfolgen.

**ERGEBNIS:** 47 % der Ärzte in Südtirol waren beteiligt. Die Analysedaten zeigen, dass mehr als die Hälfte der Befragten asymptomatische Hyperurikämie (65%) mit

einem durchschnittlichen Uräriespiegel von 7,5 mg/dl mit Allopurinol in 91,5% der Fälle behandeln. 83 Prozent der Befragten empfehlen immer einen nicht-pharmakologischen Ansatz, der auf spezifischer Ernährung und körperlicher Aktivität basiert, und 60 Prozent der Stichprobe halten ihn für sehr wirksam bei der Senkung des Harnsäurespiegels im Blut.

**DISKUSSION:** Es wurde festgestellt, dass die Empfehlung, Patienten mit asymptomatischer Hyperurikämie nicht zu behandeln, nur von 35,1% unserer Befragten eingehalten wird; Die Ursache könnte in der relativen Aktualität der amerikanischen Empfehlungen und der Diskrepanz mit den Studien des letzten Jahrzehnts liegen, die die Rolle der Hyperurikämie bei der Entwicklung kardiometabolischer Erkrankungen in den Mittelpunkt gerückt haben. Die meisten unserer Befragten behandeln jedoch den Zustand der asymptomatischen Hyperurikämie/Gicht mit Allopurinol, einem Medikament, das aufgrund niedriger Kosten und geringerer kardiovaskulärer Sterblichkeit im Vergleich zu Febuxostat empfohlen wird. Schließlich ist die geringe Implikation von Verhaltensfaktoren mit dem Harnsäurespiegel im Blut noch wenig bekannt: 83 % der befragten Ärzte empfehlen einen nicht-pharmakologischen Ansatz, da sie ihn für recht wirksam halten.

**SCHLUSSFOLGERUNG:** Der Mangel und die Unklarheit der Leitlinien über die Notwendigkeit der Behandlung asymptomatischer Hyperurikämie haben höchstwahrscheinlich zu unterschiedlichen klinischen Entscheidungen geführt; diese Daten entsprechen dem internationalen Überblick. Unsere Studie zeigt daher die Notwendigkeit klarer und aktueller Verweise auf neue Erkenntnisse.

## INTRODUZIONE

L'acido urico rappresenta sottoprodotto del metabolismo delle basi puriniche (adenina e guanina) endogene e esogene. La sua concentrazione plasmatica è definita uricemia e, nell'essere umano, è compresa normalmente tra 2,5 e 6,0 mg/dL nel sesso maschile e tra 1,5 e 5,5 mg/dl nel sesso femminile.

Si tratta di un acido debole che, a condizioni di pH fisiologico di 7.4 si presenta in forma ionizzata (urato) per il 97% con limite di solubilità plasmatica a 37 gradi pari a 6.8 mg/dl. Sopra questi livelli si parla di saturazione e quindi di precipitazione e formazione di cristalli di urato, questa dipende da diverse variabili: temperatura, pH e concentrazione di sodio <sup>(4)</sup>. L'urato monosodico precipita soprattutto nei tessuti meno vascolarizzati, come la cartilagine, i tendini/legamenti e nelle articolazioni periferiche, poiché distretti corporei più freddi (precipita a >4 mg/dl a temperatura di 30°C).

Nei soggetti normali il pool dell'acido urico è di circa 1200 mg (500-1300), con una produzione giornaliera media di 750 mg, solo una piccola quota dell'acido urico circolante, circa 0.4 mg/dl, è legato a proteine plasmatiche.

Del quantitativo totale di acido urico circolante due terzi sono escreti con le urine e un terzo è degradato nell'intestino da batteri forniti di uricasi (enzima che converte l'acido urico in allantoina). L'escrezione renale di acido urico è un processo complesso. L'acido urico è filtrato tutto a livello glomerulare, riassorbito quasi interamente nel tubulo prossimale, nella porzione ascendente dell'ansa di Henle e nei dotti collettori. In condizioni fisiologiche l'escrezione netta varia da 6 al 12%. L'apporto esogeno di purine non influenza la loro sintesi endogena, ma contribuisce al pool corporeo dell'acido urico.

L'iperuricemia è definita, variabilmente, come un livello di acido urico sierico sia > 6,8 o > 7,0 mg/dl <sup>(1-3)</sup>. È una condizione che può dipendere da aumentata produzione, da ridotta escrezione – più frequentemente – o da entrambe <sup>(4)</sup>.

## **EPIDEMIOLOGIA**

La condizione iperuricemia è, nella pratica clinica, motivo quotidiano di valutazione e di presa in carico di decisioni da parte del medico di medicina generale (MG).

I dati epidemiologici sono, nello specifico, eloquenti, mostrando che quasi il 10% della popolazione adulta in Europa e negli USA presenta un livello di uricemia elevata, almeno una volta nella propria vita <sup>(4)</sup>.

La prevalenza dell'iperuricemia in Italia è pari al 33.5%, condizione in lento, ma progressivo aumento come testimoniato dai dati dell'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) - Health Search, colpisce in maggioranza il sesso maschile in una fascia di età compresa fra i 30 e i 50 anni <sup>(2)</sup>.

La prevalenza della malattia gottosa è del 0.5% (soltanto il 20% dei pazienti con uricemia >9.0 mg/dl sviluppano gotta in 5 anni<sup>(3)</sup>), concerne prevalentemente gli uomini in età adulta (solo nel 5% dei casi le donne, per lo più dopo la menopausa), con distribuzione familiare (fino all'80% in una famiglia).

## EZIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

Si distinguono forme primarie e secondarie di iperuricemia e di gotta.

Nelle *forme primarie*, l'iperuricemia e la gotta costituiscono la manifestazione centrale della malattia (forme idiopatiche, difetti genetici primitivi della sintesi de novo di purine).

Nelle *forme secondarie*, l'iperuricemia e la gotta si manifestano nel corso di un'altra malattia (patologie su base genetica e non) o come conseguenza dell'assunzione di alcuni farmaci (chemioterapici, diuretici tiazinici) e/o tossici (etanolo).

L'eziologia è distinguibile in due cause principali: aumentata produzione o diminuita escrezione di acido urico.

L'iperproduzione di acido urico è il meccanismo patogenetico della gotta in oltre il 10% dei pazienti con forma primitiva. Nella maggior parte (80-90%), la causa è sconosciuta, ma in un numero limitato di casi si può attribuire ad anomalie enzimatiche; una possibile causa è il deficit di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (il deficit enzimatico completo determina la sindrome di Lesch-Nyhan), come pure l'iperattività della fosforibosilpirofosfato sintetasi. In questi soggetti l'uricosuria rimane elevata (600 mg/die, 3,6 mmol/die) anche dopo tre giorni di dieta povera di purine.

Le forme secondarie rappresentano il 60-70% di tutte le iperuricemie. Molto spesso l'iperproduzione di acido urico è il risultato di un accelerato turnover degli acidi nucleici, che caratterizza molte forme morbose, quali sindromi linfo- e mieloproliferative, mieloma multiplo, policitemie, talassemie, anemia perniciosa e anemie emolitiche croniche. Nei pazienti con malattia neoplastica, l'iperuricemia può essere diretta conseguenza della citolisi indotta dalla chemio o radioterapia.

La causa più comune di iperuricemia secondaria rimane la ridotta escrezione renale dell'acido urico, dipendente da patologie renali o all'assunzione di farmaci. Nelle nefropatie croniche la progressiva riduzione della massa renale funzionante condiziona una diminuita clearance dell'acido urico. Molto più spesso, invece, sussistono condizioni patologiche nelle quali si può avere aumentato il riassorbimento o ridotta la secrezione tubulare degli urati. In particolare, negli stati

caratterizzati da deplezione di volume, oltre ad essere eventualmente ridotta la filtrazione glomerulare, è aumentato il riassorbimento dei soluti, inclusi gli urati. È questo il meccanismo nella patogenesi dell'iperuricemia secondaria al trattamento con diuretici, all'insufficienza surrenalica e al diabete insipido. Anche nella chetoacidosi e nell'acidosi lattica, infine, si ha un'inibizione competitiva della secrezione tubulare dell'acido urico da parte dell'eccesso di acidi organici che utilizzano lo stesso meccanismo di secrezione.

Anche la dieta può contribuire all'iperuricemia ed esistono, infatti, cibi ricchi di purine (p. es., fegato, rene, acciughe, asparagi, brodo, aringhe, sughi a base di carne e brodi, funghi, cozze, sardine, animelle). L'alcool, invece, ne accresce i livelli per aumentata produzione di urati, secondaria al catabolismo dell'ATP epatico, e per ridotta secrezione tubulare, dovuta all'acidosi lattica. Inoltre, alcune bevande alcoliche sono ricche di purine, in particolare la birra, compresa la birra analcolica, è notevolmente ricca di guanosina, una purina nucleoside. Ciononostante una rigida dieta a basso contenuto di purine riduce l'uricemia solo di 1 mg/dl circa (0,1 mmol/L)<sup>(4)</sup>.

Condizioni morbose frequentemente associate all'iperuricemia e alla gotta primitiva sono l'obesità, l'ipertrigliceridemia, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa e la sindrome metabolica. Il meccanismo patogenetico è legato all'iperinsulinemia che riduce l'escrezione renale di urati.

Nello schema seguente sono riassunte le principali cause dell'iperuricemia.

## **SCHEMA 1. PRINCIPALI CAUSE DI IPERURICEMIA**

### Da aumentata produzione di acido urico:

- Poligenica o idiopatica (familiare nell'80-90% dei casi).
- Monogenica da difetti genetici X-legati della sintesi de novo di purine: deficit ipoxantina-guanina fosforibosil-trasferasi incompleta (Sindrome di Kelley-Seegmiller, iperuricemia/gotta isolata) o completa (Sindrome di Lesch-Nyan, iperuricemia/gotta associata ad automutilazioni, ritardo mentale, coreoatetosi e spasticità); aumentata attività di fosforibosil-pirofosfatasi.
- Eccessivo apporto di purine con la dieta.
- Aumentata degradazione di purine (malattie emolitiche, malattie linfo- e mieloproliferative, policitemia vera, immunodeficienza combinata severa [SCID] da deficit adenosa deaminasi, rabdomiolisi).
- Aumentata degradazione di ATP (alcool, esercizio fisico strenuo, glicogenosi III, V e VII, crisi epilettiche, infarto miocardico acuto, insufficienza respiratoria acuta).
- Altre patologie (psoriasi, morbo di Paget, obesità).
- Farmaci (agenti citotossici, estratti pancreatici, vitamina B12).

### Da diminuita escrezione di acido urico:

- Idiopatica.
- Insufficienza renale (soprattutto rene policistico).
- Competizione per secrezione tubulare in acidosi (chetoacidosi, la chetoacidosi, digiuno).
- Altre patologie (diabete insipido, ipertensione, tossiemia gravidica, iperparatiroidismo, ipotiroidismo, sindrome di Bartter, sindrome di Down).
- Tossici (piombo, berillio).
- Farmaci (diuretici, salicilati a basse dosi, ciclosporina, levodopa, etambutolo, acido nicotinico).

### Mista (aumentata degradazione di ATP e acidosi):

- Difetti genetici.
- Deficit glucosio-6-fosfatasi o glicogenosi I, fruttosio-1-fosfato aldolasi o intolleranza ereditaria al fruttosio.
- Alcool (birra anche alto contenuto di purine).
- Shock.

## GOTTA

L'artrite gottosa è provocata dalla precipitazione dei cristalli di urato monosodico nel liquido e nelle membrane sinoviali e nei tessuti periarticolari. L'acido urico precipita sotto forma di cristalli aghiformi, che si depositano in sede extracellulare nei tessuti avascolari (per es., cartilagine) o poco vascolarizzati (per es. tendini, guaine tendinee, legamenti, pareti delle borse) e nella cute intorno alle articolazioni periferiche e nei tessuti distali più freddi (per es., orecchie). I fattori favorenti questo processo sono un pH acido, basse temperature e microtraumatismo. Infatti, a causa dei microtraumi a cui è sottoposta durante la deambulazione, l'articolazione metatarsofalangea è la sede preferenziale dell'attacco gottoso.

Al pH acido dell'urina, l'urato precipita rapidamente sotto forma di piccoli cristalli di forma appiattita o di acido urico a forma di diamante, che si possono aggregare a formare granelli o calcoli che possono ostruire il flusso urinario. Le complicanze renali più frequenti, appunto, sono nefropatia gottosa, che può manifestarsi con proteinuria e isostenuria, e nefrolitiasi. Il 3-15% delle urolitiasi sono dovute all'acido urico derivante dal metabolismo degli acidi nucleici (RNA, DNA). La calcolosi renale è frequente nei pazienti con gotta primitiva o secondaria.

Nei pazienti non trattati la formazione dei tofi rappresenta l'evoluzione naturale della gotta. I tofi sono aggregati di cristalli di urato monosodico, che si sviluppano con maggior frequenza nelle articolazioni e nel tessuto cutaneo. Di solito sono racchiusi in una matrice fibrosa, che impedisce loro di causare infiammazione acuta. La cute sovrastante è tesa, lucida e sottile e può ulcerarsi con emissione di materiale biancastro, gessoso. Ogni articolazione può essere interessata, ma le più frequentemente colpite sono quelle delle arti inferiori e delle mani.

L'artrite gottosa acuta può essere scatenata da traumi, sforzi fisici prolungati, eccessi alimentari, abuso di alcool, digiuno prolungato, da stress medici (per es., polmoniti o altre infezioni), dalla chirurgia, dall'uso di diuretici tiazidici o di farmaci con effetti ipouricemizzanti (per es., allopurinolo, febuxostat, probenecid, nitroglicerina). Le riacutizzazioni sono spesso caratterizzate da un improvviso aumento o, in genere, da un'improvvisa riduzione dei livelli sierici di urato.

L'attacco iniziale della gotta è generalmente mono articolare e spesso interessa l'articolazione metatarsofalangea. In ordine di frequenza, le altre articolazioni interessate dal primo attacco gottoso possono essere: caviglie, anche, ginocchia, polsi. I sintomi della gotta comprendono dolore acuto e grave soprattutto notturno, dolorabilità, calore, arrossamento e tumefazione.

Dopo il primo attacco gottoso acuto, alcuni pazienti non presentano più attacchi (7%), la maggior parte presenta nuovi attacchi nel primo anno (62%), altri presentano attacchi negli anni successivi (31%) <sup>(4)</sup>. Nei pazienti non trattati la formazione dei tofi rappresenta l'evoluzione naturale (Gotta cronica tofacea).

La diagnosi certa richiede l'identificazione dei cristalli nel liquido sinoviale. Nella pratica clinica, in presenza dei sintomi, la valutazione medica è supportata dalla storia clinica del paziente, esami ematochimici (aumento degli indici di flogosi, iperuricemia), esame urine (uricosuria > 800 mg/die indica iperproduzione), Rx delle articolazioni (immagine di tofi o segni di erosioni ossee, in genere entrambi molto tardivi), presenza di calcoli renali e eventuale risposta rapida a colchicina.

L'attacco gottoso acuto in genere è un episodio che tende ad autolimitarsi, si interviene, quindi, con una terapia di supporto che comprende antinfiammatori non steroidei (indometacina, ibuprofene, naproxene, sulindac, piroxicam con l'esclusione dell'acido acetilsalicilico) o colchicina (controindicata se sussistono insufficienza renale o esami della funzione epatica alterati. Come seconda linea è possibile anche una terapia corticosteroidea per via sistemica o intrarticolare.

Nelle pause intercritiche, invece, è consigliato il perseguimento di una terapia ipouricemizzante <sup>(3)</sup>. Le classi di farmaci disponibili sono: inibitori della xantina-ossidasi come Allopurinolo o Febuxostat che ne inibiscono la sintesi; gli uricosurici (Probenecid, Sulfinilpirazone) che ne favoriscono l'escrezione renale inibendone il riassorbimento tubulare e l'Uricasi, che catabolizza l'acido urico in allantoina (solo per uso solo ospedaliero e in casi molto gravi). In particolare, l'allopurinolo è il farmaco di scelta per il trattamento dei pazienti con aumentata escrezione renale, con insufficienza renale lieve o con nefrolitiasi mentre i farmaci uricosurici sono indicati nei soggetti di età inferiore a 60 anni, normo o ipoescretori di acido urico, con normale funzionalità renale e con anamnesi negativa per nefrolitiasi.

## **IPERURICEMIA COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

Già a partire dagli anni '60 numerosi studi misero in relazione l'iperuricemia con l'aumentata insorgenza di eventi cerebrovascolari. La rilevanza di questi ultimi è notevole, dal momento che costituiscono la prima causa di morte nelle civiltà occidentali<sup>(3)</sup>. Nel 1995 lo studio NANHES e poi nel 1997 Wannamethee et al. trovarono una correlazione tra iperuricemia e rischio coronarico, ma non riuscirono a definirlo come fattore indipendente. Soltanto una metanalisi del 2011 ha dimostrato che per ogni aumento di 1mg/dl di uricemia aumenta del 13% il rischio di ipertensione<sup>(3)</sup>.

Sono dell'ultimo dicembre 2020 le evidenze a supporto della probabile mancanza di correlazione tra iperuricemia e malattie cardio-metaboliche. Secondo Sandoval et. al (2020) la presenza di gotta si assocerebbe alle comorbilità cardiovascolari in maniera indipendente dall'uricemia, a suggerire il coinvolgimento di meccanismi patogenetici separati indipendenti dai livelli di acido urico nel sangue, come l'infiammazione guidata dalla deposizione di cristalli e l'esistenza di un genotipo pro-infiammatorio<sup>(6)</sup>.

Alla poca chiarezza circa la necessità di trattamento dell'iperuricemia hanno contribuito inoltre le recenti evidenze circa i rischi connessi all'uso dei farmaci ipouricemizzanti: lo studio CARES condotto su pazienti affetti da gotta con un'anamnesi di malattia cardiovascolare importante, ha permesso di evidenziare un rischio maggiore di mortalità per cause cardiovascolari nei pazienti che assumevano febuxostat<sup>(7)</sup> mentre lo studio EXACT HF del 2015 ha documentato come il trattamento con Allopurinolo non migliori la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco neanche a dosaggi elevati<sup>(8)</sup>.

## **L'EFFICACIA DEI TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI**

Le raccomandazioni alla limitazione dell'alcool, dell'introito di purine e dei cibi ad alto contenuto di fruttosio nella dieta risultano tuttavia a basso/molto basso livello di evidenza<sup>(3)</sup>. In particolar modo si è visto che modifiche nello stile di vita portano a piccolissime riduzioni dei livelli di acido urico nel sangue, seppure fattori dietetici potrebbero fungere da trigger rispetto alle riacutizzazioni di malattia gottosa.

## **MATERIALI E METODI**

Si è inviato per e-mail un questionario online composto di 5 items (vedi Allegato 1) a numero 100 medici di medicina generale operanti in Alto Adige.

Il questionario, interamente prodotto dalla scrivente, era costituito da 5 domande a risposta multipla che prevedevano una sola scelta da parte dei partecipanti e una breve risposta aperta per indicare la dose usata dai suddetti per la terapia ipouricemizzante.

Il questionario è stato diffuso nelle settimane dal 12 al 5 Luglio 2021.

## **RISULTATI**

I questionari online sono stati inviati per e-mail a 100 dei medici di medicina generale operanti nella provincia di Bolzano. Si sono ottenute in totale 47 risposte su 100.

### **IPERURICEMIA: QUANDO È NECESSARIO IL TRATTAMENTO?**

Il 37.5% dei medici partecipanti allo studio ritiene opportuno trattare l'iperuricemia dipendentemente dai valori di uricemia riscontrati. Il 35,1% tratta l'iperuricemia soltanto nel momento in cui insorgono sintomi. Il 20.5 % degli intervistati tratta l'iperuricemia sia che insorgano sintomi, sia che si tratti di una iperuricemia asintomatica. Il 4.2 % degli intervistati tratta in misura dipendente dal contesto clinico e dai valori di uricemia e, infine, il 2.1% degli intervistati è concorde nel trattare l'iperuricemia, ma ritiene sempre opportuno iniziare con raccomandazioni nutrizionali.

### **VALORI CUT-OFF DI URICEMIA**

Secondo la nostra indagine il 27,1 % della popolazione intervistata tratta l'iperuricemia in presenza di sintomi qualsiasi siano i valori di uricemia del paziente, mentre un altro 27.1% del campione tratta la condizione quando si presentano valori di uricemia maggiori o uguali a 7.5 mg/dl. Diversamente, un 16.7% dei medici tratta i pazienti per livelli di acido urico nel sangue sopra i 10 mg/dl indipendentemente dai sintomi riferiti, mentre un altro 16.7% tratta il paziente quando i valori di uricemia si attestano sopra i 6 mg/dl, anche in questo caso indipendentemente dal corredo sintomatologico.

### **FARMACI DI PRIMA LINEA**

Il 91.5% degli intervistati è concorde nell'utilizzo dell'allopurinolo come prima linea nel trattamento dell'iperuricemia sintomatica e non; il 6.4% preferisce un Fans come terapia d'attacco, mentre soltanto il 2.1% si avvale della colchicina.

Esiste una grande disparità nel dosaggio iniziale considerato opportuno dagli intervistati:

- Il 23 % degli intervistati inizia con allopurinolo 100 mg 1 compressa/die;
- Il 19% dei medici utilizza allopurinolo 150 mg 1 compressa/die;
- Il 13% degli intervistati prescrive allopurinolo 300 mg/die;
- Il 9% del campione iniziano con allopurinolo 100 mg 1 cp/die per salire fino a 300 mg/die;

La restante parte del campione si avvale di approcci molto diversi tra loro:

- 2.1% (1 medico su 47): allopurinolo 100 mg 1 cp/die in paziente asintomatico, ma allopurinolo 300 mg 1cp/die nei casi sintomatici;
- 2.1% (1 medico su 47): inizia con allopurinolo 100 mg 1 cp/die fino a un massimo di 800 mg/die;
- 2.1% (1 medico su 47): allopurinolo 150-300 mg;
- 2.1% (1 medico su 47): allopurinolo 300 mg, 150mg se GFR < 50 ml/min;
- 2.1% (1 medico su 47): 2.1% (1 medico su 47): indometacina 50 mg 3 volte/die in caso di gotta acuta;
- 2.1% (1 medico su 47): Brufen 600 mg 1cp/3 volte al giorno;
- 2.1% (1 medico su 47): decide il dosaggio in base ai valori di uricemia;
- 2.1% (1 medico su 47): inizia con allopurinolo 300 mg, poi a scalare fino a 150 mg/die.

## **TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO**

L'83% degli intervistati dichiara di consigliare sempre ai pazienti l'adozione di un regime nutrizionale appropriato insieme a un programma mirato di attività fisica regolare; il 12.2 % dichiara di farlo spesso. Il 4.2 % soltanto in qualche occasione offre consigli di tipo non farmacologico.

Per quanto riguarda l'opinione circa l'efficacia delle misure di trattamento non farmacologico, il 59.2% dei medici intervistati le considera molto efficaci nella riduzione dei livelli di uricemia, il 32.7 % le crede abbastanza efficaci; soltanto l'8.3 % dei medici di famiglia intervistati ritiene che risultino poco efficaci nel raggiungimento dell'obiettivo.

Nella pratica clinica in Medicina Generale ritieni opportuno trattare l'iperuricemia ?

48 risposte



Se si, da quale livello di uricemia consideri opportuno iniziare il trattamento

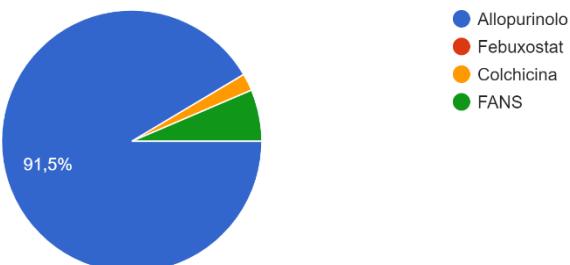
48 risposte



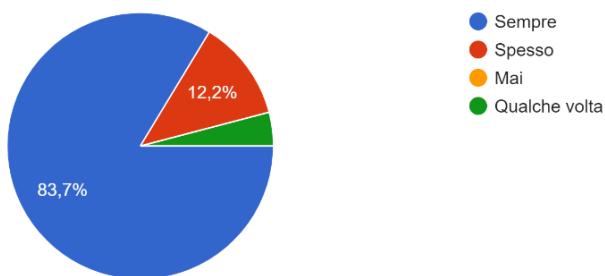
▲ 1/2 ▼

Con quale farmaco preferisci iniziare il trattamento e a quale dose?

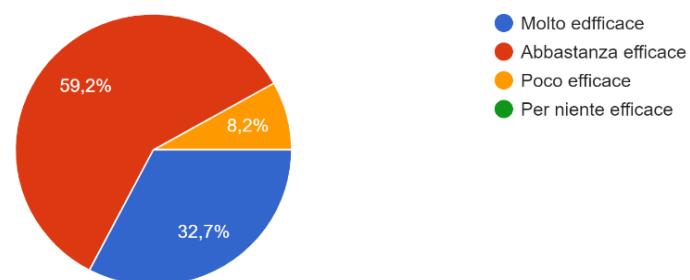
47 risposte



Consigli anche un trattamento basato su alimentazione specifica e attività fisica?  
49 risposte



Quanto lo consideri efficace nella riduzione dell'iperuricemia?  
49 risposte



## DISCUSSIONE

Le linee guida americane dell'American College of Rheumatology del 2020 sconsigliano il trattamento dell'iperuricemia asintomatica anche nei pazienti che mostrino deposizione di cristalli di urato alla diagnostica per immagini e/o che presentino importanti comorbidità (insufficienza renale cronica, malattie cardiovascolari, urolitiasi o ipertensione)<sup>(3)</sup>. Si è infatti osservato già alla fine degli anni '80 che soltanto il 20% dei pazienti con uricemia > 9mg/dl è andato incontro a un episodio di gotta acuta nei successivi 5 anni<sup>(8)</sup>. Questo dato è stato successivamente confermato da uno studio del 2017 che ha dimostrato che meno della metà dei pazienti con livelli di uricemia pari o superiori a 10 mg/dL ha sviluppato gotta in un lasso di tempo successivo della durata di 15 anni<sup>(9)</sup>. Si osserva tuttavia che questa raccomandazione viene rispettata soltanto dal 35,1% dei nostri intervistati. A questo proposito è probabile che gli studi che hanno visto il fattore iperuricemia implicato nello sviluppo di patologie cardio-metaboliche spingano i medici a trattare l'iperuricemia anche quando questa non produca fenotipi clinici. Sono dell'ultimo dicembre 2020 le evidenze a supporto della probabile mancanza di correlazione tra iperuricemia e malattie cardio-metaboliche. Secondo Sandoval et. al (2020) la presenza di gotta si assocerebbe alle comorbilità cardiovascolari in maniera indipendente dall'uricemia, a suggerire il coinvolgimento di meccanismi patogenetici separati indipendenti dai livelli di acido urico nel sangue, come l'infiammazione guidata dalla deposizione di cristalli e l'esistenza di un genotipo pro-infiammatorio<sup>(6)</sup>.

Il *cut-off* di uricemia preso quindi in considerazione nell'indagine svolta sul nostro campione non ha significato quando si debba decidere di trattare o meno l'iperuricemia asintomatica, se non quando si tratti di valutare se sia opportuno trattare il primo episodio di gotta. Secondo l'ACR infatti un primo *flare* di malattia sarebbe da trattare soltanto in caso di **CKD** (Chronic Kidney Disease) (stadio  $\geq 3$ ), uricemia > 9 mg/dl o urolitiasi<sup>(6)</sup>. I nostri intervistati trattano tanto l'iperuricemia asintomatica, quanto più crescono i valori di uricemia. Dall'analisi dei nostri dati emerge che per valori di uricemia  $\geq 7,5$  mg/dl il 44% dei nostri intervistati prescrive un trattamento farmacologico; per valori di uricemia  $\geq 10$  mg/dl è il 60,5 % del

nostro campione a considerare opportuno il trattamento con ipouricemizzante, indipendentemente dai sintomi.

Il 91% dei medici intervistati inizia la terapia con allopurinolo, conformemente a quanto suggerito dalle linee guida ACR, che diversamente alle stesse linee guida del 2012 prendono in considerazione il minore costo dell'allopurinolo rispetto al febuxostat e i potenziali rischi cardiovascolari di quest'ultimo. Il 6.4% dei medici ha dichiarato di utilizzare inizialmente terapia antinfiammatoria non steroidea (FANS), piuttosto che allopurinolo. Le linee guida raccomandano fortemente una associazione concomitante dei due farmaci per 3-6 mesi <sup>(3)</sup>, ma non è consigliata una monoterapia con FANS, a meno che non si tratti di un esordio sintomatologico. È da considerare un possibile errore metodologico nella formulazione della domanda, dal momento che non viene esplicitato dallo sperimentatore se ci si debba riferire al trattamento di un primo episodio di gotta acuta o a una iperuricemia asintomatica.

Per quanto riguarda il dosaggio, nei casi di gotta è consigliato iniziare con una dose di allopurinolo  $\leq$  100 mg/ml/die (dosi inferiori in pazienti con CKD), per incrementare poi progressivamente la dose valutando nel tempo i valori ematici dell'acido urico e l'andamento del filtrato glomerulare. Il 32% del nostro campione inizia con una dose di 100mg/die, di cui il 9% dichiara di aumentare la dose fino ad arrivare a 300 mg/dl. Il 19% dei medici intervistati inizia con una dose di 150 mg. Il 13% prescrive direttamente allopurinolo 300 mg.

Per concludere, la totalità dei nostri intervistati – di cui l'83.7 % dichiara di farlo sempre - consiglia un approccio non farmacologico basato su dieta e attività fisica. Il 60% del nostro campione di medici di medicina generale lo ritiene infatti un approccio molto efficace; il 32.7 % lo ritiene abbastanza efficace. Soltanto l'8.2% degli intervistati ritiene che sia poco efficace.

Le raccomandazioni alla limitazione dell'alcool, dell'introito di purine e dei cibi ad alto contenuto di fruttosio nella dieta risultano tuttavia a basso/molto basso livello di evidenza <sup>(3)</sup>. In particolar modo si è visto che modifiche nello stile di vita portano a piccolissime riduzioni dei livelli di acido urico nel sangue, seppure fattori dietetici potrebbero fungere da trigger rispetto alle riacutizzazioni di malattia gottosa.

## **CONCLUSIONI**

L'esito del nostro studio si uniforma con la panoramica internazionale, la scarsa chiarezza e la carenza delle linee guida prodotte molto probabilmente, ha portato alla difformità delle decisioni cliniche registrate e intraprese in tutta la provincia.

Probabilmente anche la relativa giovinezza delle recenti linee guida ACR (2020) ed il concomitante cambiamento di prospettiva prodotto dalle ultime evidenze scientifiche sulla mancanza di correlazione diretta tra iperuricemia e malattie cardio-metaboliche hanno giocato un ruolo chiave.

Infine, grande peso ha avuto il contrasto prodotto con le più famose linee guida italiane del 2013 (Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla gestione della gotta) <sup>(16)</sup>. Quest'ultimo studio venne condotto da un gruppo multidisciplinare di esperti incaricato dalla Società Italiana di Reumatologia di aggiornare e conformare al contesto italiano le raccomandazioni europee EULAR <sup>(17)</sup> del 2006 per la gestione del paziente con gotta. Il risultato promosse la divulgazione di 12 proposizioni tradotte e riadattate rispetto le originali tra le quali: iniziare il trattamento ipouricemizzante oltre che in pazienti con attacchi gottosi acuti ricorrenti, anche in quelli con alterazioni radiologiche patognomoniche e in presenza di tofi seppur asintomatici e individuare come target terapeutici livelli sierici di uricemia di 6 mg/dl senza definire un cut off chiaro per il trattamento dei pazienti asintomatici. Nelle suddette, sebbene già non vi fossero evidenze dirette del fatto che la modificazione della dieta e dello stile di vita migliorasse l'outcome dei pazienti affetti da gotta, il controllo di questi fattori era comunque fortemente consigliato sia nella gotta conclamata che nell'iperuricemia asintomatica.

## **ALLEGATO1.**

### **[QUESTIONARIO PROPOSTO AI MEDICI DI MEDICINA GENERALE]**

- 1) Nella pratica clinica in Medicina Generale ritieni opportuno trattare l'iperuricemia?
  - A) Sempre
  - B) Solo se sintomatica
  - C) Mai
  - D) Altro
  
- 2) Se sì, da quale livello di uricemia consideri opportuno iniziare il trattamento?
  - A) Maggiore o uguale a 6 mg/dl indipendentemente dai sintomi
  - B) Maggiore o uguale a 7,5 mg/dl indipendentemente dai sintomi
  - C) Maggiore o uguale a 10 mg/dl indipendentemente dai sintomi
  - D) Solo in presenza di sintomi indipendentemente dai valori plasmatici
  - E) Altro
  
- 3) Con quale farmaco preferisci iniziare il trattamento e a quale dose?
  - A) Allopurinolo
  - B) Colchicina
  - C) Febuxostat
  - D) FANS
  - E) Altro

**DOSE:** (risposta breve)

- 4) Consigli anche un trattamento basato su alimentazione specifica e attività fisica?
  - A) Sempre
  - B) Spesso
  - C) Qualche volta
  - D) Mai
  
- 5) Quanto lo consideri efficace nella riduzione dell'iperuricemia?
  - A) Molto efficace
  - B) Abbastanza efficace
  - C) Poco efficace
  - D) Per niente efficace

## BIBLIOGRAFIA

1. Richette P, Bardin T. *Gout*. Lancet 2010; 375:318-28.
2. Passamonti, SIMG Varese. *Iperuricemia asintomatica. I nuovi indirizzi: cosa sapere per ben agire in Medicina Generale*. MeDia 2015; 15:5-9.
3. Fitzgerald, J., Dalbeth, N., Mikuls, T., Brignardello-Petersen, R., (et al.). 2020 *American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout*. American College of Rheumatology 2020; 72: 755-760.
4. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. *Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat*. Cleve Clin J Med 2002; 69:594-608.
5. Grayson PC, Kim SY, LaValley et al. *Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Care Res 2011;63:102-10.
6. Sandoval-Plata G et al. *Association between serum urate, gout and comorbidities: a case-control study using data from the UK Biobank*. Rheumatology (Oxford). Published online December 13, 2020. doi:10.1093/rheumatology/keaa773
7. White WB, Saag KG, Becker MA; et al., CARES investigators. *Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout*. NEngl J Med. 2018; 378 (13): 1200-1210.
8. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. *Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study*. Am J Med 1987;82:421
9. Dalbeth N et al. *The Relationship between Serum Urate Concentration and Incident Gout: An Individual Participant Data Analysis*. ACR 2017; Abstract n. 2843
10. Nadine Mbuji, Catherine Hood. *An update on gout diagnosis and management for the primary care provider*, The Nurse Practitioner, 10. 1097/01, 2020.
11. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. *Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Rheum 2009;61:885-92. 13
12. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. *Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Rheum 2010;62:170-80.
13. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. *Relation of serum uric acid mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study*. Am J Epidemiol 1995;141:637-44. 7
14. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. *Serum urate and the risk of major coronary heart disease events*. Heart 1997; 78:147-53.