

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Gestione dell'iperuricemia asintomatica

#### PREMESSA

Vi è consenso sull'avvio della terapia ipouricemizzante (TIU) nei casi di iperuricemia sintomatica, ma le frequenti condizioni di iperuricemia asintomatica (a-IperU) rimangono una sfida, dati i diversi risultati degli studi sulle relazioni tra i livelli di uricemia e le comorbidità. Bisogna fare attenzione a non confondere il trattamento della gotta con il trattamento della a-IperU senza gotta. L'eventuale trattamento dell'a-IperU si propone o di ridurre il rischio di sviluppare gotta o di ridurre negli anni il rischio cardio-vascolare (CV). A questo scopo dovrebbero essere utilizzati farmaci poco tossici, bilanciando il possibile beneficio (NNT) con il possibile rischio (NNH) di una terapia che deve essere protratta per anni.

#### PREMESSE FISIOPATOLOGICHE

##### Acido urico: ossidante o anti-ossidante?

L'acido urico può essere rinvenuto nelle cellule e nei tessuti ed è il prodotto enzimatico finale del metabolismo delle purine: due terzi delle purine da cui deriva l'acido urico sono endogene (principalmente dal fegato e dall'intestino), mentre un terzo sono esogene (principalmente proteine animali). In condizioni normali produzione ed eliminazione sono in equilibrio.

Esiste una (apparente?) contraddizione a proposito dell'acido urico:

- da un lato è un potente anti-ossidante, che costituisce oltre la metà dell'attività di eliminazione dei radicali liberi nel sangue umano, riducendo il superossido e l'ossigeno singoletto (nome comune dato al più basso degli stati eccitati dell'ossigeno molecolare) e proteggendo l'ossidazione della vitamina C attraverso la chelazione del ferro. I neuroni sono altamente sensibili allo *stress* ossidativo e il sistema nervoso centrale è uno dei principali siti dove sono stati riscontrati gli effetti anti-ossidanti dell'acido urico, tanto che ne è stato ipotizzato un ruolo protettivo in alcune malattie degenerative (p.e. m. di Alzheimer). In realtà la relazione tra uricemia e sistema cognitivo è ancora dibattuta, a causa dell'eterogeneità degli studi e del basso numero di studi prospettici;
- dall'altro, in determinate circostanze può essere pro-ossidante: dati epidemiologici e sperimentali indicano forti associazioni tra iperuricemia e ipertensione, eventi CV, insufficienza renale cronica (IRC) e malattie metaboliche.

##### Livelli di acido urico e gotta

L'iperuricemia può portare a sovra-saturazione e precipitazione di cristalli di urato mono-sodico. La relazione tra il grado di iperuricemia e il rischio di accessi gottosi è stabilita con chiarezza, ma secondo studi recenti una gotta clinicamente evidente si è sviluppata solo nella metà dei pazienti con uricemia  $\geq 10$  mg/dL, a indicare che anche altri fattori giocano qualche ruolo.

##### Acido urico, sindrome metabolica e nefropatia cronica

Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'iperuricemia è associata a maggiore incidenza di eventi CV e di mortalità totale in pazienti senza malattie CV pre-esistenti, ma non è ancora chiaro se l'iperuricemia sia

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

semplicemente un marcatore piuttosto che un agente causale. Conta molto, come fattore confondente, l'obesità, e pur essendo forte il sospetto di un'associazione tra iperuricemia e peggioramento di ipertensione, stress ossidativo e disfunzione endoteliale, mancano dati definitivi.

Per quanto riguarda l'IRC, anche in questo caso l'associazione con l'iperuricemia è praticamente sicura. Eppure, anche in questo caso non è chiaro quale sia il ruolo causale dell'iperuricemia e quali siano i livelli di uricemia da considerare pericolosi. L'orientamento è che, per quanto riguarda l'IRC, l'uricemia non abbia importanza clinica fino a quando non supera 13 mg/dL negli uomini e 10 mg/dL nelle donne, ma non è noto se la sua riduzione possa rallentare la progressione della nefropatia.

### REVISIONE SISTEMATICA (1)

Sono stati inclusi tutti gli RCT in cui i pazienti con a-IperU erano stati esposti agli **inibitori delle xantino-ossidasi** (allopurinolo e febuxostat), per valutarne efficacia e sicurezza.

Sulla base delle evidenze emerse, insieme all'elevata eterogeneità degli studi in termini di campioni di pazienti, *follow-up* e *end-point* valutati, vale la pena menzionare l'osservazione che farmaci ben noti per ridurre il rischio di malattie CV, come  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori, sartani (non il losartan) e aspirina a basso dosaggio aumentano i livelli di uricemia; invece metformina e SGLT-2 inibitori abbassano tali livelli. I dati derivano da studi con molti *bias* di randomizzazione e selezione, e di qualità complessivamente bassa.

Alla luce di questi risultati non conclusivi, è chiaramente **necessario un numero maggiore di RCT per valutare il rapporto rischio/beneficio** della riduzione dell'uricemia nei soggetti con a-IperU.

Esistono **altri farmaci ipouricemizzanti** che non vengono generalmente presi in considerazione per abbassare l'uricemia nell'a-IperU:

- topiroxostat: è un inibitore selettivo della xantina-ossidasi, che abbassa in modo significativo l'uricemia nei pazienti iperuricemici sottoposti a emodialisi e può preservare la funzionalità renale nei pazienti con diabete ed evidente nefropatia;
- uricosurici: alcuni agenti inibiscono i trasportatori di acido urico dal rene al sangue (URAT1, GLUT9, OAT4 e OAT10), ma hanno molte controindicazioni che ne limitano notevolmente l'uso:
  - probenecid: non può essere utilizzato con GFR < 50 mL/min e in pazienti con urolitiasi; inoltre, eventi avversi e interazioni farmacologiche sono così frequenti che vengono preferite altre opzioni di trattamento;
  - sulfinpirazone: è stato ritirato dal mercato statunitense a causa di un ampio spettro di interazioni farmacologiche e relativi eventi avversi;
  - lesinurad: inibitore selettivo di URAT1, con rischio di nefro-tossicità dose-dipendente e sospetto aumento di morte CV;
  - verinurad: inibitore di URAT1, attualmente in fase di sviluppo per il trattamento della gotta e dell'a-IperU; in mono-terapia è associato a insufficienza renale e aumento dei livelli di creatinina;
  - aralofenato: inibitore di URAT2 e OAT4, riduce gli attacchi di gotta meglio dell'allopurinolo;
  - tranilast: farmaco anti-infiammatorio con proprietà uricosuriche attraverso l'interazione con URAT1, GLUT9, OAT4 e OAT10; sono stati segnalati danno epatico, trombocitopenia immunitaria, cistite eosinofila e polimiosite eosinofila.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Reazioni avverse correlate agli inibitori delle xantino-ossidasi

**Febuxostat** ha recentemente perso parte del suo “smalto”, perché nel novembre 2017 la FDA ha rilasciato un allarme su un possibile collegamento con malattie CV in base ai risultati preliminari della sperimentazione CARES (2) che ne ha indicato un maggior rischio CV rispetto all'allopurinolo. Lo studio però ha molti limiti (notevoli interruzioni, mancanza di gruppo *placebo*, ecc), per cui non è chiaro se sia l'allopurinolo ad avere effetti benefici sulla mortalità o il febuxostat ad avere effetti nocivi. Del resto, una recente revisione sistematica e meta-analisi non ha riscontrato un maggiore rischio del febuxostat rispetto all'allopurinolo. Comunque, il segnale di allarme è attualmente ancora in vigore.

In linea con questa evidenza, l'**allopurinolo** è ancora il pilastro della TIU. Un aspetto importante è il suo profilo di sicurezza. L'allopurinolo può causare una sindrome da ipersensibilità potenzialmente fatale, principalmente con reazioni avverse cutanee gravi, tra cui eruzione cutanea con eosinofilia, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, insufficienza epatica e renale. Secondo una recente revisione sistematica di tutti i casi pubblicati di ipersensibilità all'allopurinolo, dal 1950 al 2012, il tempo medio di reazione è stato di 10 settimane, con una mediana di 3 settimane. L'inizio della terapia a basso dosaggio può mitigare sostanzialmente il rischio di queste manifestazioni. È importante sottolineare un'interazione potenzialmente letale tra allopurinolo e azatioprina: l'allopurinolo inibisce la xantina-ossidasi, uno degli enzimi che inattivano l'azatioprina, aumentandone così marcatamente le concentrazioni sieriche e causando grave tossicità ematologica, che richiede una riduzione della dose a circa un terzo o un quarto del solito.

### TIU in pazienti asintomatici secondo le linee guida e in ambito clinico

Fatte queste considerazioni, **la TIU non è raccomandata in pazienti asintomatici per prevenire la gotta, la malattia cardio-metabolica o l'insufficienza renale**. Si raccomanda la gestione di condizioni concomitanti come obesità, ipertensione arteriosa, coronaropatia, diabete e alcolismo, comprese, naturalmente, le opportune modifiche allo stile di vita.

In pratica **tutte le linee guida (LG) sono concordi nel raccomandare molta cautela nell'iniziare una TIU in pazienti con a-IperU** (cioè in un soggetto con uricemia > 6.8 mg/dL senza accessi gottosi precedenti o tofi sottocutanei).

Inoltre, per quanto riguarda l'inizio del trattamento **dopo un primo attacco di gotta**, il problema è particolarmente controverso: molti esperti suggeriscono di iniziare il trattamento solo dopo due o tre attacchi di gotta, ma non esiste un consenso.

**Sebbene l'uso di allopurinolo per a-IperU non sia giustificato dalle evidenze attuali né sia raccomandato dalle LG, è spesso prescritto nella pratica clinica quotidiana, nonostante il rischio di reazioni di ipersensibilità indotte da farmaci potenzialmente letali.**

La maggior parte dei pazienti con a-IperU è in politerapia ed è documentata una relazione inversa tra il numero di farmaci prescritti e l'aderenza alla terapia, soprattutto negli anziani. In pratica ogni prescrizione di un nuovo farmaco potrebbe indurre un paziente a interrompere un altro; questo è un altro motivo per cui prima di iniziare la TIU cronica deve esserne attentamente stabilito il rapporto rischio-beneficio.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### CONCLUSIONE

Non viene raccomandato il trattamento preventivo dell'a-IperU non grave. Se si decide di trattare, ci resta ancora solo l'allopurinolo, ma non ci sono prove che questo farmaco abbia alcun effetto su *end-point* forti; in aggiunta può causare due decessi ogni 10.000 pazienti trattati e l'aggiunta di un'altra pillola a politerapie già complesse potrebbe ridurre la *compliance*.

*A conferma di quanto affermato da questa revisione, segnaliamo un recentissimo studio pubblicato sul NEJM che esprime una serie di dubbi sull'allopurinolo nell'attenuare la progressione dell'insufficienza renale cronica.*

### EFFETTI DELL'ALLOPURINOLO SULLA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA (3)

Allo scopo di verificare l'attenuazione del declino dell'eGFR con l'allopurinolo nell'insufficienza renale cronica, questo RCT ha assegnato in modo casuale soggetti adulti con IRC in stadio 3 o 4 e nessuna storia di gotta a terapia con allopurinolo (100-300 mg/die) vs *placebo*. I pazienti avevano un rapporto albuminuria (in mg)/creatininuria (in g)  $\geq 265$  o una diminuzione di eGFR di almeno 3.0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> nell'anno precedente. L'esito primario era il cambiamento dell'eGFR dalla randomizzazione alla settimana 104.

L'arruolamento è stato interrotto a causa del lento reclutamento dopo l'inserimento di 369/620 pazienti previsti. Se ne sono ritirati 3 per gruppo e sono stati inclusi nella valutazione i rimanenti 363 pazienti (eGFR medio 31.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; rapporto albumina/creatinina urinaria mediana 716.9; livello medio di uricemia 8.2 mg/dL).

La variazione dell'eGFR non differiva significativamente tra i gruppi:

- gruppo allopurinolo: -3.33 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/anno (IC95% da -4.11 a -2.55);
- gruppo *placebo*: -3.23 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/anno (IC95% da -3.98 a -2.47);
- differenza media: -0.10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/anno (IC95% da -1.18 a +0.97, P = 0.85).

Sono stati segnalati eventi avversi gravi in 84/182 pazienti (46%) nel gruppo allopurinolo vs 79/181 pazienti (44%) nel gruppo *placebo*.

In conclusione, nei pazienti con malattia renale cronica e alto rischio di progressione, il TIU con allopurinolo non ha rallentato il declino dell'eGFR rispetto al *placebo*.

### BIBLIOGRAFIA

1. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. Eur J Int Med [2020, 74: 8-17](#).
2. White WB, et al; CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med [2018, 378: 1200-10](#).
3. Badve SV, et al for CKD-FIX Study Investigators. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. N Engl J Med [2020, 382: 2504-13](#).