

Verso un approccio terapeutico più razionale al trattamento dell'iperuricemia associata a gotta

Gerardo Medea¹, Maurizio Rossini²

¹ Medico di Medicina Generale, Brescia; ² Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Summary. La gotta è storicamente conosciuta come una malattia da deposito di acido urico a livello articolare. Tuttavia, numerose evidenze mostrano come la gotta – e il suo fattore scatenante, l'iperuricemia – sia in realtà una malattia metabolica, associata a un aumento marcato di rischio di sviluppare danno d'organo. Nella pratica clinica, i protagonisti principali nella gestione della malattia sono il medico di medicina generale e il reumatologo. In questo articolo, discutiamo le implicazioni dell'iperuricemia sullo status di salute del paziente e il management più appropriato di questa condizione.

Introduzione

È noto come il fattore scatenante della gotta sia l'iperuricemia, che comporta la cristallizzazione dell'acido urico e il deposito dei cristalli nelle articolazioni, tessuti e organi interni¹. La gotta rimane la causa più frequente di artropatia infiammatoria nell'adulto, con una prevalenza pari a 9,1 pazienti/1000 nella popolazione italiana². Numerosi fattori di rischio contribuiscono all'insorgenza di iperuricemia: tra questi, la predisposizione genetica, l'abuso di alcol, una dieta ricca in purine, il consumo eccessivo di bevande zuccherate, nonché obesità, sindrome metabolica e malattia renale¹. È da sottolineare come l'iperuricemia sia associata a malattia cardiovascolare, problemi metabolici e danno d'organo¹.

Nella pratica clinica, la gotta è storicamente considerata come una malattia semplice da trattare. Tuttavia, nonostante l'importanza di questa patologia, dati di letteratura suggeriscono che la gestione è spesso subottimale¹. Nella pratica clinica quotidiana, la gotta è gestita in prima battuta dal medico di medicina generale (MMG) e dal reumatologo. In questo articolo, discutiamo le implicazioni dell'iperuricemia sullo status di salute del paziente e il management più appropriato di questa condizione, alla luce delle ultime innovazioni terapeutiche.

Gotta: implicazioni cliniche

La gotta è un'artropatia infiammatoria cronica causata da una concentrazione elevata di acido urico nel sangue (iperuricemia) da attribuire a una sua elevata produzione o, nella maggioranza dei casi, da un'insufficiente escrezione a livello renale.

L'aumento dei livelli sierici di acido urico conduce alla formazione di cristalli di urato monosodico (UMS) che si depositano a livello articolare, tendineo, di tessuti molli o di alcuni organi, in particolare i reni¹.

Recenti evidenze suggeriscono come il deposito di cristalli di acido urico preceda anche di anni lo sviluppo dei sintomi, suggerendo così la possibile esistenza di una condizione nota come gotta asintomatica³ (Fig. 1).

La mobilitazione dei cristalli nelle articolazioni, spontanea o in seguito a eventi scatenanti, porta ai "flares", attacchi infiammatori di dolore acuto caratterizzati da elevata intensità.

Tra due attacchi successivi, i pazienti possono rimanere asintomatici (periodo intercritico); tuttavia, in questa fase prosegue il deposito di acido urico, con conseguente infiammazione subclinica, in grado però di generare danno a lungo termine. Pertanto, occorre trattare il paziente anche durante il periodo intercritico. Se non adeguatamente trattata, la gotta evolve con la produzione

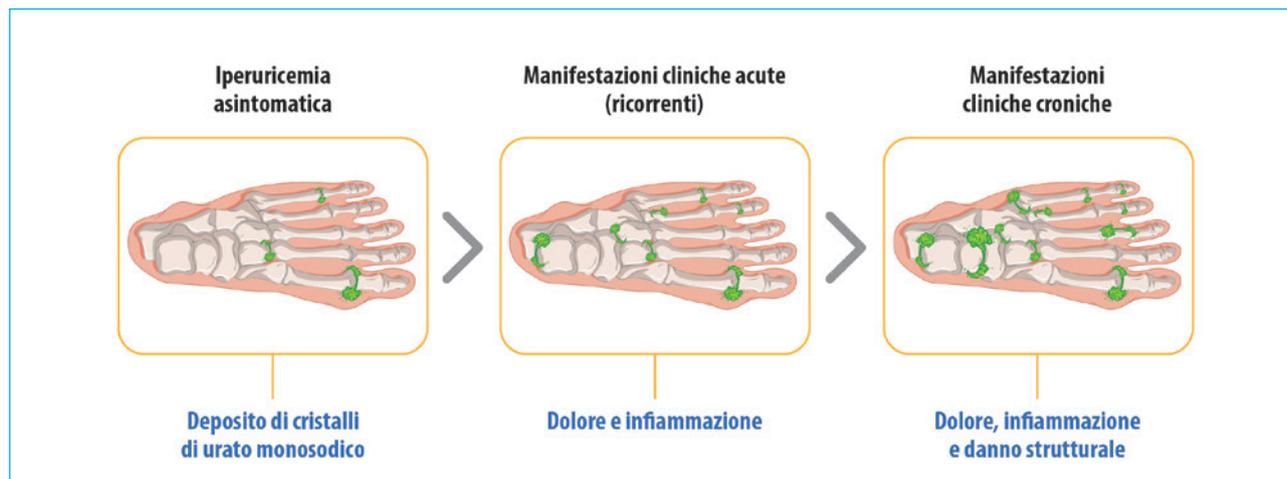
di tofi, depositi più duri di acido urico a più articolazioni, che determinano erosione ossea e danno articolare.

Una conoscenza di base del metabolismo dell'acido urico rappresenta l'elemento cruciale per la comprensione delle strategie terapeutiche per la gotta. L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine, sintetizzato dall'enzima xantina-ossidasi. Circa un quinto dell'acido urico viene escreto a livello gastrointestinale, mentre il rimanente 80% è eliminato dai reni⁴. A livello renale, l'omeostasi tra riassorbimento ed escrezione è regolata da alcuni trasportatori, i più importanti dei quali sono URAT1 e OAT4.

Una concentrazione plasmatica di acido urico superiore a 6,8 mg/dl (0,40 mmol/l) viene considerata elevata (cosiddetta soglia di saturazione). Va tenuto conto che si tratta di una soglia teorica, calcolata per un mezzo a pH 7,4, con temperatura ideale e con tessuti indenni. Minime variazioni di questi elementi ne favoriscono la cristallizzazione e il conseguente deposito, per cui si preferisce ormai considerare 6 mg/dl quale soglia di sicurezza. Tale condizione – l'iperuricemia – può derivare da una sovrapproduzione dell'acido urico, da una sua ridotta escrezione (la causa principale) o da una combinazione delle due¹. Spontaneamente o dopo eventi stressanti (ad es. traumatici, metabolici, alimentari, ecc.) questi depositi possono sfal-

FIGURA 1.

Progressione della gotta (elaborato da Scirè et al., 2018) ¹.



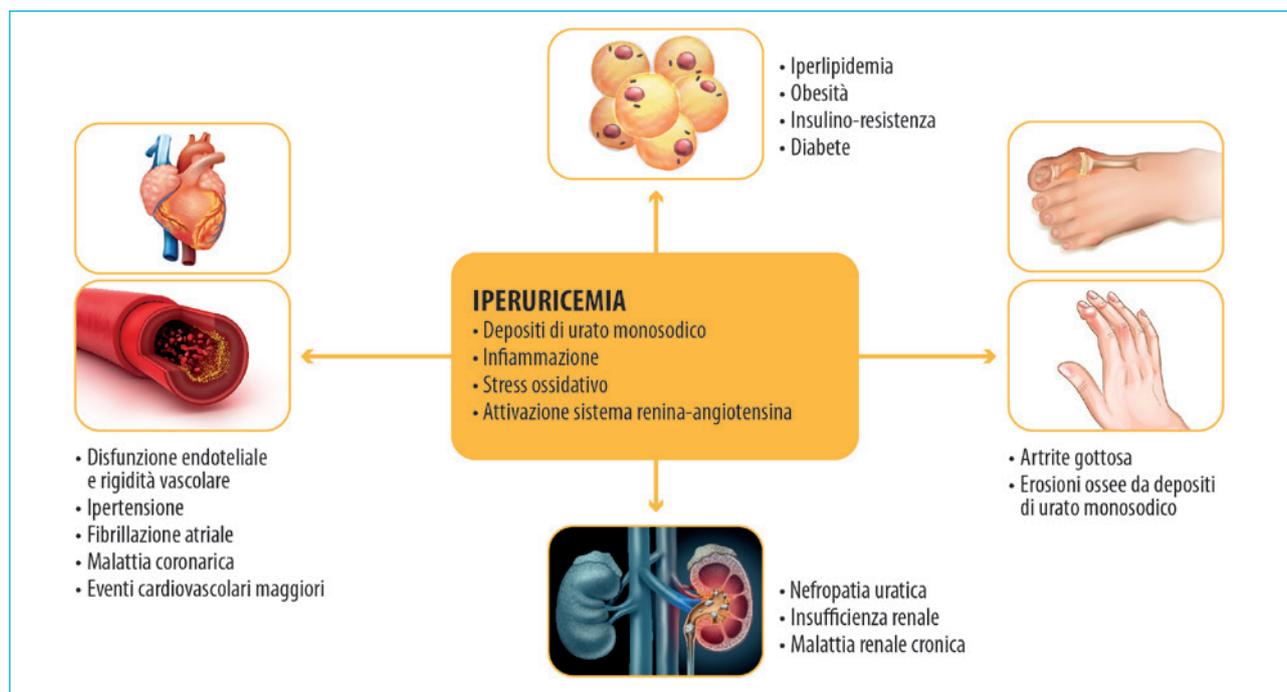
darsi liberando nel mezzo i cristalli di UMS che risultano altamente flogogeni e generano una risposta infiammatoria con conseguente rilascio di citochine pro-infiammatorie, causando così il manifestarsi di attacchi acuti di artrite (artrite gottosa acuta). Va sottolineato come l'iperuricemia si associ spesso anche a patologie sistemiche, come ipertensione o sindrome metabolica ¹. Questo suggerisce il coinvolgimento dell'a-

cido urico nell'eziopatogenesi di queste condizioni. Infatti, un'elevata concentrazione di acido urico può indurre danno vascolare e tissutale (Fig. 2). Pertanto, la presenza di iperuricemia va considerata una *red flag* per la presenza di molte altre patologie e non solo della gotta. Questa considerazione trova riscontro immediato in uno studio epidemiologico italiano: nei pazienti con gotta, erano più frequentemente riscontrate

ipertensione (64,2% vs 45,2%), dislipidemia (25,3% vs 18,3%), diabete (17,1% vs 15,1%), malattia renale (7,3 vs 3,8%) e obesità (7,2% vs 5,1%), rispetto ai soggetti senza gotta ¹. Va da sé come la presenza di iperuricemia si associ a un marcato peggioramento della qualità di vita nonché a un aumento dei costi diretti e indiretti, come mostrato anche da studi italiani ^{5,6}.

FIGURA 2.

Meccanismi di danno cardiovascolare-renale-metabolico legati a iperuricemia associata a gotta.



Gestione della gotta nella pratica clinica

Dai primi attacchi alla diagnosi

I fattori più frequenti associati all'insorgenza dei primi attacchi di gotta includono eccessiva assunzione di cibi ricchi di purine o alcol, infezioni, acidosi metabolica, traumi, trattamento chemioterapico. Tuttavia, i *flares* si possono riscontrare anche in assenza di tali fattori scatenanti.

Pertanto, è fondamentale che il MMG stimi il rischio specifico di sviluppare iperuricemia per ogni singolo paziente e tenga di conseguenza monitorati i livelli plasmatici di acido urico, oltre che effettuare una completa valutazione del quadro clinico generale del paziente². In un contesto di Medicina Generale, la diagnosi è soprattutto clinica, sulla base di segni e sintomi. Tuttavia, in caso di diagnosi dubbia, è opportuno il coinvolgimento del reumatologo, che può confermare o meno la diagnosi mediante prelievo del liquido sinoviale e/o imaging ecografico. In alcuni casi (ad es., accesso del paziente al pronto soccorso), la stessa presa in carico è responsabilità del reumatologo.

Dopo che è stata posta diagnosi, il MMG

dovrebbe discutere con il paziente circa la malattia, chiarendone i meccanismi, i fattori di rischio e sottolineando particolarmente l'importanza di una corretta aderenza alla terapia anche durante le fasi asintomatiche. Allo stesso tempo, è fondamentale che il MMG valuti la presenza delle altre condizioni patologiche tipicamente associate all'uricemia, segnatamente malattia cardiovascolare, malattie metaboliche e danno renale¹.

Trattamento dell'iperuricemia

Il trattamento dell'iperuricemia e della gotta si basa su modifiche dello stile di vita (dieta, attività fisica) e sulla terapia farmacologica. Tuttavia, le recenti linee guida EULAR (*European League Against Rheumatism*) mettono in luce come gli interventi sullo stile di vita, per quanto utili a livello preventivo e per il benessere generale del paziente, abbiano un'efficacia nel complesso assai modesta nella riduzione dell'uricemia⁷.

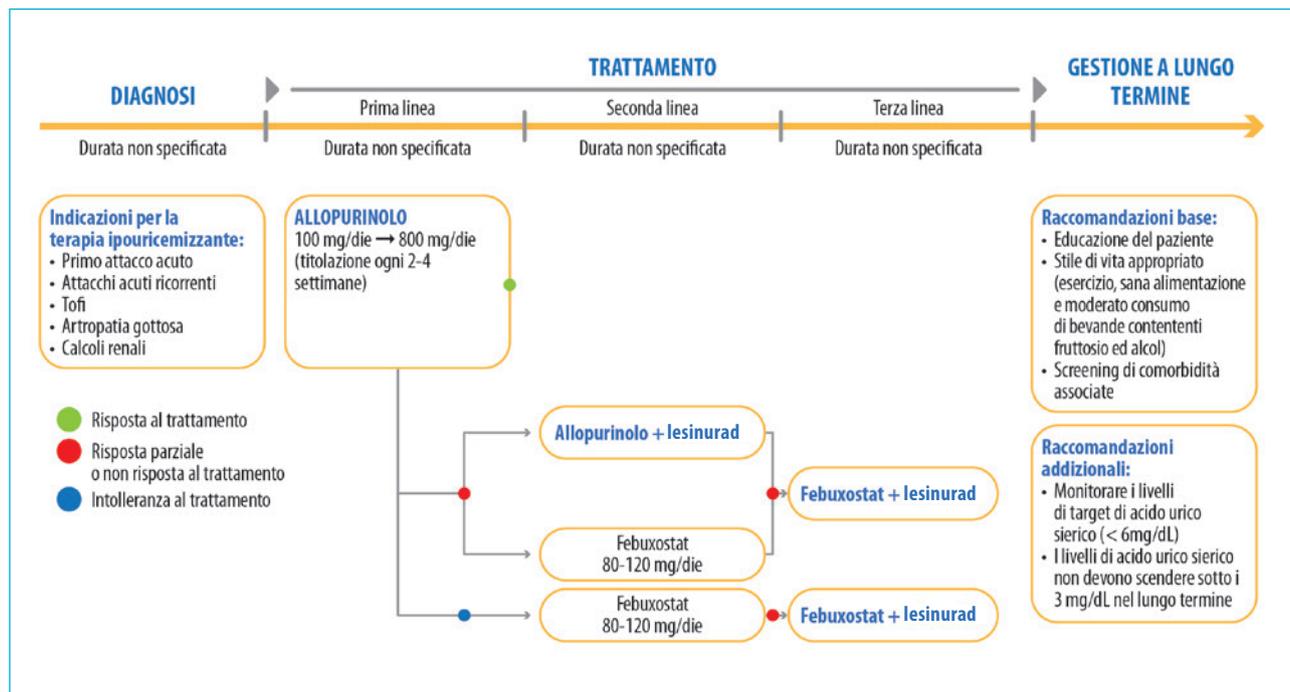
Per quanto concerne il trattamento farmacologico, va innanzitutto evidenziato come l'iperuricemia sia una condizione reversibile: l'obiettivo terapeutico nel trattamento della gotta, oltre a quello di gestire il dolore della fase acuta, è infatti quello di ridurre i livelli plasmatici di acido urico al di sotto

del limite di solubilità in modo da impedire la formazione di nuovi cristalli e "sciogliere" i depositi già esistenti, per ottenere un conseguente beneficio clinico⁷. Tuttavia, nonostante l'apparente semplicità di questa strategia e la sua efficacia, il trattamento dell'iperuricemia nella pratica clinica non è ottimale. Infatti, solo il 30% dei MMG monitora adeguatamente i livelli plasmatici di acido urico nei pazienti gottosi, nonostante il continuo monitoraggio sia fondamentale¹. Inoltre, spesso i pazienti decidono spontaneamente di interrompere la terapia, soprattutto durante la fase asintomatica. Di conseguenza, è importante che il MMG e il reumatologo enfatizzino, nel corso dei loro incontri con il paziente, la necessità di un'aderenza ottimale.

Le già citate linee guida EULAR, pubblicate nel 2017, raccomandano come la terapia dell'iperuricemia debba essere instaurata a partire dal primo attacco acuto e quindi proseguita nel tempo (Fig. 3)⁷. In particolare, devono essere prescritti farmaci anti-infiammatori (colchicina, FANS, corticosteroidi) per la gestione della fase acuta e molecole in grado di ridurre la concentrazione di acido urico (*urate lowering therapy*, ULT) da mantenere per lungo tempo e tal-

FIGURA 3.

Algoritmo semplificato per la gestione di iperuricemia e gotta secondo le linee guida EULAR, adattato al contesto italiano⁷.



volta per tutta la vita del paziente. L'obiettivo della ULT è ridurre i livelli di acido urico al di sotto di 6 mg/dl, o addirittura al di sotto dei 5 mg/dl in caso di malattia grave o in presenza di tofi.

Le linee guida EULAR indicano come ULT gli inibitori della xantina-ossidasi (XOI), l'enzima che produce acido urico. La ULT di prima linea è rappresentata da allopurinolo, una molecola considerata efficace e supportata da un'ampia esperienza clinica. Tuttavia, nei trial clinici è emerso come fino alla metà dei pazienti non raggiunge i livelli target di acido urico con il solo allopurinolo¹.

Alla luce di questo, è importante tenere in considerazione che la causa predominante dell'iperuricemia sia da attribuire a difetti nella sua escrezione, piuttosto che alla sua ridotta produzione. Un numero sempre crescente di solide evidenze indica come il ricorso a un approccio fisiologico che agisca su entrambe le cause dell'iperuricemia – sovrapproduzione e insufficiente escrezione – aiuti a migliorare il controllo della malattia, aumentando la probabilità di raggiungere i livelli target di acido urico.

Di conseguenza, nei pazienti che non raggiungono il target di acido urico con il trattamento di prima linea (allopurinolo), le stesse linee guida EULAR introducono, oltre alla possibilità di passare a febuxostat, l'opzione di aggiungere ad allopurinolo un

farmaco in grado di aumentare l'escrezione di acido urico.

Lesinurad (Zurampic®, Grunenthal) è il primo membro di una nuova classe di uricosurici selettivi e al momento è l'unica molecola di tale classe con uno sviluppo clinico completo. Questo farmaco inibisce i trasportatori URAT1 e OAT4, riducendo quindi il riassorbimento di acido urico a livello renale, potenziandone così l'escrezione (Fig. 4). Si tratta di una molecola somministrabile, in associazione ad allopurinolo o febuxostat, per via orale al dosaggio approvato di 200 mg/die, caratterizzata da un buon profilo di tollerabilità e un limitato rischio di interazioni farmacologiche. L'autorizzazione per l'immissione in commercio di lesinurad si è basata sui risultati di tre ampi trial di fase III. Gli studi in associazione ad allopurinolo CLEAR 1 e CLEAR 2, sono trial multicentrici, randomizzati in doppio cieco e controllato con placebo condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza di lesinurad a due diversi dosaggi (200 o 400 mg/die) + allopurinolo *versus* allopurinolo in monoterapia in pazienti non responder ad allopurinolo (sUA > 6,5 mg/dL a dosi stabili di allopurinolo)^{8,9}. L'aggiunta di lesinurad ha raddoppiato la percentuale di pazienti a target rispetto alla monoterapia con l'inibitore della xantina-ossidasi (rispettivamente, 55 e 26% – differenza % 0,29 (IC 95%: 0,23-0,36). Non sono state evidenziate particolari considerazioni di sicurezza. Un terzo

studio, il trial CRYSTAL, ha invece confrontato la combinazione di lesinurad (200 o 400 mg/die) e febuxostat con il solo febuxostat in pazienti con gotta tofacea¹⁰. Come per allopurinolo, nei pazienti non responder a febuxostat l'aggiunta di lesinurad ha permesso a una maggiore percentuale di pazienti di raggiungere i livelli target di acido urico, senza particolari considerazioni di sicurezza. Infine, occorre ricordare che l'efficacia di lesinurad e il suo buon profilo di tollerabilità, confrontabile a quello della monoterapia con XOI, si sono mantenuti nella fase di estensione dei trial – fino a un totale di 24 mesi di trattamento – con una continua diminuzione dell'incidenza di *flares* e una progressiva riduzione dei depositi di urato¹.

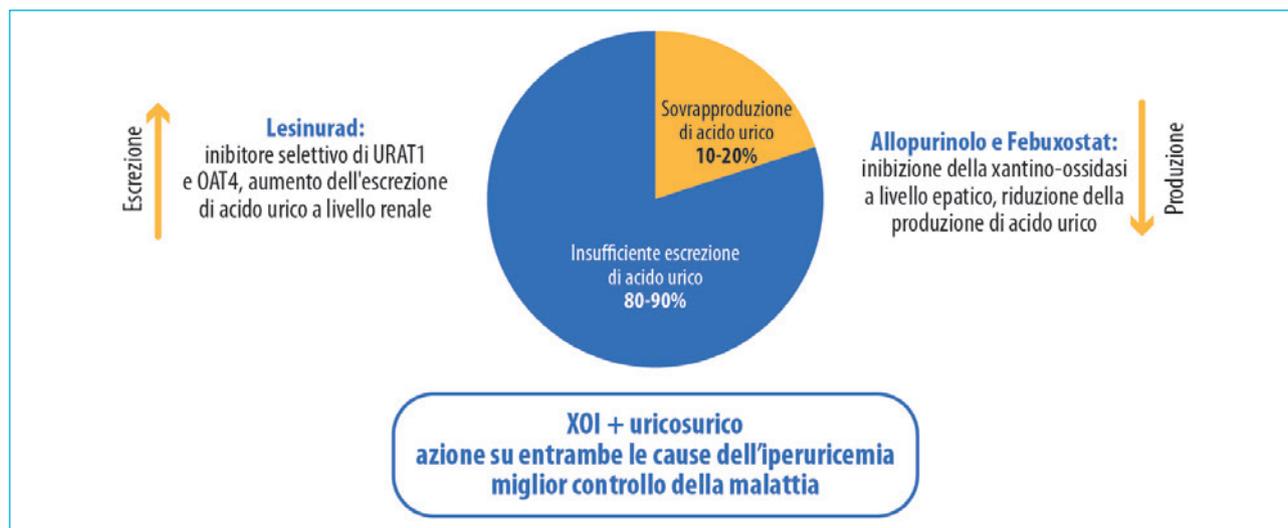
Sulla base di questi dati, è possibile concludere come lesinurad, in associazione con un inibitore della xantina-ossidasi, consente di agire su entrambe le cause dell'iperuricemia e aiuta a migliorare il controllo della malattia⁹. L'efficacia di lesinurad si basa sul suo forte razionale farmacologico, che prevede l'inibizione del riassorbimento dell'acido urico, piuttosto che la riduzione della sintesi di questa molecola. Inoltre, con il supporto del reumatologo lesinurad può essere parte di schemi di trattamento personalizzati.

Conclusioni

La gotta è storicamente conosciuta come

FIGURA 4.

Meccanismo complementare degli inibitori della xantina ossidasi (allopurinolo, febuxostat) e lesinurad.



una patologia articolare, relativamente semplice da trattare. Tuttavia, un numero sempre maggiore di evidenze mostra come la gotta – e il suo fattore scatenante, l'iperuricemia – sia in realtà una patologia metabolica, associata a un aumento marcato di sviluppare danno d'organo.

Nella pratica clinica quotidiana, la gestione della gotta è spesso subottimale, nonostante la disponibilità di nuove opzioni terapeutiche efficaci. In particolare, il MMG – con il supporto del reumatologo – deve focalizzarsi su una pronta diagnosi della patologia e la conseguente istituzione di una terapia appropriata, da proseguire nel tempo e che tenga conto dei presupposti fisiopatologici alla base della malattia. Parimenti, è importante che il MMG presti grande attenzione alle possibili comorbidità associate alla gotta e dipendenti anche dall'aumento nella concentrazione plasmatica di acido urico, un nuovo importante target terapeutico nella medicina attuale.

Bibliografia

- 1 Scirè CA, Rossi C, Punzi L, et al. *Change gout: how to deal with this "silently-developing killer" in everyday clinical practice*. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1411-7.
- 2 Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, et al. *Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study*. *Ann Rheum Dis* 2013;72:694-700.
- 3 Bardin T, Richette P. *Definition of hyperuricemia and gouty conditions*. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:186-91.
- 4 Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. *Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia*. *Nat Commun* 2012;3:764.
- 5 Scire CA, Manara M, Cimmino MA, et al. *Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR)*. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R101.
- 6 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*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:951-61.
- 7 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.
- 8 Saag Kg, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. *Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study)*. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:203-12.
- 9 Bardin T, Keenan Rt, Khanna PP, et al. *Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study)*. *Ann Rheum Dis* 2017;76:811-20.
- 10 Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. *Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase III clinical trial*. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1903-13.

Le spese di pubblicazione e il supporto di medical writing (Dr. L. Giacomelli, PhD) sono state supportate da Grunenthal