

# Pillole di buona pratica clinica

**Quesito** La disponibilità di febuxostat, nuovo e costoso farmaco ipouricizzante, ha aumentato la pressione del marketing per prospettare rischi vascolari con l'iperuricemia e sostituire il "vecchio" allopurinolo. L'iperuricemia è un rischio cardiovascolare provato e febuxostat è più efficace e sicuro?

**Scheda 152/2018**

**Fonte (F)1.** Li X et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ* 2017;357:j2376.

**F2.** White WB et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout (CARES). *New Engl J Med* 2018: 378:1200-10.

**Premessa.** La gotta è un tipo di artrite che colpisce articolazioni periferiche (dita, soprattutto alluce, piedi...) a seguito del deposito di cristalli di urato. Può dare anche calcoli urinari di urato. Nei mammiferi il gene dell'uricasi rende l'acido urico più solubile ed eliminabile, ma uomo e primati superiori l'hanno perso nell'evoluzione, forse per il vantaggio di mantenere la pressione arteriosa nella stazione eretta, o per vantaggi evolutivi sul metabolismo glicidico, ormai privi di utilità. Ma l'**acido urico** è anche **antiossidante** e sembra **potenziare l'immunità**, migliorando le **difese nei confronti di infezioni e tumori**, oltre alle **funzioni cerebrali**; si associa anche a **minor rischio di fratture**<sup>1</sup>.

La quantità di acido urico che in genere resta disciolta nei liquidi biologici è di ~7mg/dl; se superiore, può precipitare sotto forma di cristalli, a partire dalle articolazioni dove l'acidità è maggiore e il suo equilibrio più instabile. Ma l'attacco di gotta non è affatto obbligato: nell'arco di 15 anni si ha solo nel 9% dei soggetti con 7-7,9 mg/dl, e non arriva al 50% neppure nei soggetti con livelli ≥10 mg/dl<sup>2</sup>.

## Trattamenti di gotta e iperuricemia

Terapie consolidate sono **misure dietetiche** (v. *Pillola di ES* 134/2018) e, negli attacchi acuti, **ghiaccio** e corticosteroidi (30-35 mg di prednisolone per alcuni giorni) o FANS/Coxib o colchicina a dosi basse (1,2 mg, poi 0,6 dopo un'ora), efficaci quanto dosi elevate e con meno effetti avversi gastrointestinali<sup>3,4</sup>. Per attacchi singoli o infrequenti non si consiglia la terapia ipouricizzante<sup>3</sup>; se sono frequenti si considera l'inibi-

tore della xantina ossidasi allopurinolo, che comunque ridurrebbe gli attacchi solo dopo ≥1 anno di cura<sup>3</sup>. I suoi effetti avversi includono rash cutanei, in genere lievi, ma 1 su 1.000 può sviluppare una sindrome molto grave da ipersensibilità. Una strategia *treat-to-target* che punti a <6 mg/dL di acido urico pare ridurre a metà o meno gli attacchi di gotta annuali (per altro non frequenti), rispetto a chi resta a livelli >6 mg/dL, ma è incerto se una profilassi a lungo termine sia preferibile al solo controllo dei sintomi<sup>3</sup>, benché raccomandata dalle Società professionali specialistiche<sup>5,6</sup>, in genere ben più interventiste dei medici generalisti<sup>3</sup>.

La disponibilità di un nuovo inibitore, **febuxostat**, ~20 volte più costoso di allopurinolo, ha aperto un dibattito su presunti rischi cardiovascolari (CV) e di mortalità associati a iperuricemia, con spinte a monitorare e "**portare a target**" gli assistiti, cui hanno aderito in modo poco critico Società professionali mediche. La nota AIFA 91/2010 limita febuxostat a soggetti con tofi e/o artrite gottosa non ben controllati con allopurinolo o ad esso intolleranti.



## "Allarmi" da ridimensionare

Ripetute revisioni e metanalisi con problemi metodologici<sup>es.7</sup> hanno lanciato allarmi su aumenti di mortalità associati a iperuricemia, invocando "**terapie del dato di laboratorio**" (da portare "di preferenza a 5,5 mg/dl", e persino "4,5 mg/dl per la donna"<sup>a</sup>), ma non sono state confermate da analisi più attente, una anche curata da un membro della *Fondazione Allineare Sanità e Salute*<sup>8</sup>.

La conclusione a oggi più completa e rigorosa è quella di <sup>F1</sup>, un'**Umbrella Review**, che ha sintetizzato 76 metanalisi di studi osservazionali, 20 metanalisi di RCT e 56 studi di randomizzazione mendeliana (che considerano l'assetto genetico), su 136 esiti di salute.

**Risposta No e No.** Non ci sono prove convincenti che l'iperuricemia sia fattore di rischio per altre patologie oltre a gotta e ricorrenze di calcoli renali (l'acido urico si associa anche a benefici inaspettati!). **Febuxostat** non è più efficace di allopurinolo, e può causare maggiore mortalità **cardiovascolare e totale**.

Si ringrazia



Regione Lombardia

Nessuna delle associazioni con i livelli di acido urico rilevate negli studi osservazionali è stata classificata *convincente*, mentre l'incrocio con studi di disegno più valido conferma prove convincenti solo per due esiti: eccesso di rischio di **gotta** con alta uricemia e **minori ricorrenze di nefrolitiasi** con terapia ipouricemizzante. Anche ipertensione e malattia renale cronica hanno prove concordanti tra studi osservazionali e RCT, ma gli studi di randomizzazione mendeliana non le confermano<sup>b</sup>, dunque il ruolo causale dell'uricemia è incerto, come per altro non è certo il suo ruolo protettivo rispetto a malattie neurologiche (tra cui Alzheimer<sup>9</sup> e Parkinson<sup>10</sup>). Ciò non significa che i soggetti con iperuricemia non siano a maggior rischio d'ipertensione<sup>c</sup>, diabete, patologie CV, ma solo che l'iperuricemia e quelle malattie possono avere fattori di rischio comuni, ad es. alto indice di massa corporea. Questi fattori non si controllano "curando il parametro iperuricemia".



allopurinolo

febuxostat

40-80 mg/die di febuxostat verso allopurinolo fino a 600 mg/die, puntando a un'uricemia >6 mg/dl. I risultati sono un duro verdetto per febuxostat (Tab. 1), a maggior ragione per le altissime interruzioni di terapia (febuxostat 57,3%, allopurinolo 55,9%), che ci si aspetta riducano le differenze di esiti.

Gli autori di CARES, tutti in relazioni finanziarie con lo sponsor commerciale, concludono "febuxostat è risultato non inferiore ad allopurinolo nei tassi di eventi avversi CV. Mortalità da tutte le cause e CV erano più alte con febuxostat". Takeda, produttore di febuxostat e sponsor del RCT, ha partecipato nel disegnarlo, condurlo, monitorare e raccogliere dati, conservarli, analizzarli (anche se le analisi statistiche per il Safety monitoring Committee sono di un gruppo indipendente). Le citate circostanze non rendono *meno* credibile, ma *ancor più* credibile il risultato negativo per febuxostat, le cui prescrizioni hanno poche giustificazioni<sup>d</sup>.

### Se si tratta l'iperuricemia, preferire allopurinolo<sup>F2</sup>

Due revisioni sistematiche di confronto<sup>11,12</sup> avevano rilevato con febuxostat maggiori probabilità di ridurre l'uricemia a <6 mg/dl (RR 1,56; 1,22-2,00, ma con altissima eterogeneità dei risultati<sup>11</sup>) e un rischio leggermente inferiore di effetti avversi (RR 0,94; 0,90-0,99), benché quelli CV fossero in tendenza superiori.

A sorpresa, però, **febuxostat ha aumentato il rischio di attacchi di gotta (RR 1,16; 1,03-1,30)** rispetto ad allopurinolo. Cioè curava meglio il parametro orientato alla malattia, ma peggio quello di interesse per il paziente. Una revisione<sup>11</sup> concludeva che, non essendo febuxostat superiore in alcun esito clinico rilevante, il maggior costo al momento non ne giustifica l'uso di routine; l'altra<sup>12</sup> che occorrono più studi a lungo termine sulla tollerabilità di febuxostat, ad es. CV.

Il RCT di "non inferiorità" CARES<sup>F2</sup> ha segnato una svolta, confrontando per 32 mesi in ~6.200 pazienti con malattie CV e gotta (uricemia media 8,7 mg/dl)

**Dott. A. Donzelli, Consulente Appropriately CP – ATS Milano**

1. Yin P et al. The association between serum uric acid level and the risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2017;8:2299.
2. Dalbeth N et al. Relationship between serum urate and evident incident gout: individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1048.
3. Qaseem A et al. Management acute and recurrent gout: clinical practice guideline American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:58.
4. Shekelle PG et al. Gout management: syst. review in support American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2017; 166:37.
5. Richette P et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29.
6. Khanna D et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012;64:1431.
7. Braga F. Hyperuricemia as risk factor for CHD and mortality in the general population: a syst. review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:7.
8. Battaggia A et al. Hyperuricemia does not seem to be an independent risk factor for CHD. *Clin Chem Lab Med* 2017.
9. Kim TS et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:344.
10. Chen H et al. Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2009;169:1064.
11. Faruque LI et al. Syst. review and meta-analysis safety and efficacy of febuxostat vs allopurinol in chronic gout. *Seminars Arthritis Rheum* 2013;43:367.
12. Ye P et al. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with/without gout: syst. review and meta-analysis. *Clin Ther* 2013;35:180.

(a) Proposta del Presidente della Società Italiana Ipertensione Arteriosa/SIIA, Congresso ESH 2014.

(b) Alcune variazioni genetiche sono responsabili di livelli sempre più alti di acido urico; se questo fosse una causa di ipertensione e infarto, i portatori dovrebbero presentare anche eccessi di ipertensione e infarti, ma non è così!

(c) Se la si tratta con un sartano, preferire **losartan**, che pare ridurre l'uricemia, mentre gli altri l'aumentano (Nishida Y. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:159).

(d) Nell'Abstract del RCT FREED (Congresso ESC agosto 2018) ~500 pazienti iperuricemici hanno avuto una riduzione (-25%) di esiti compositi, soprattutto renali, rispetto a un gruppo placebo, in cui solo 1 soggetto su 4 ha ricevuto dosi minime di allopurinolo. Però **con febuxostat sono morti 2 pazienti**.

Tab. 1 – Eventi durante il trattamento o 30 gg dopo la cessazione<sup>F2</sup>

Esito	Febuxostat	Allopurinolo	Hazard ratio (IC 95%)
	(n. 3.098)	(n. 3.092)	
	n. di pazienti (%)		
Esito primario composito (morte CV, infarto cardiaco e ictus non fatali, rivascolarizz. urgente da angina instabile)	242 (7,8%)	238 (7,7%)	1,0 (0,82-1,22)
Morte cardiovascolare	62 (2,0%)	41 (1,3%)	1,49 (1,01-2,22)
Morte da ogni causa	92 (3,0%)	72 (2,3%)	1,26 (0,93-1,72)
Attacchi acuti gotta/anno	0,68	0,63	

Questa tiratura è stata concordata con le Regioni Abruzzo e Marche.

© 2018 **Fondazione Centro Studi Allineare Sanità e Salute** (Riconoscimento nazionale n. 1357, 06/12/2013) – CF 97663990154 – Sede Legale c/o Studio Tracanella, Via C.G. Merlo, 3 - 20122 Milano MI – Phone +39.02.7600.4119 – [fondazioneallinearesanita.esalute.org](http://fondazioneallinearesanita.esalute.org) – E-mail: [info@fondazioneallinearesanita.esalute.org](mailto:info@fondazioneallinearesanita.esalute.org) – Direttore Responsabile: dott. Franco Berrino – Prima uscita: settembre 2018. Abbonamento annuo digitale € 10,00 (10 numeri) – Un numero € 1,50

Si ringrazia



Regione Lombardia