

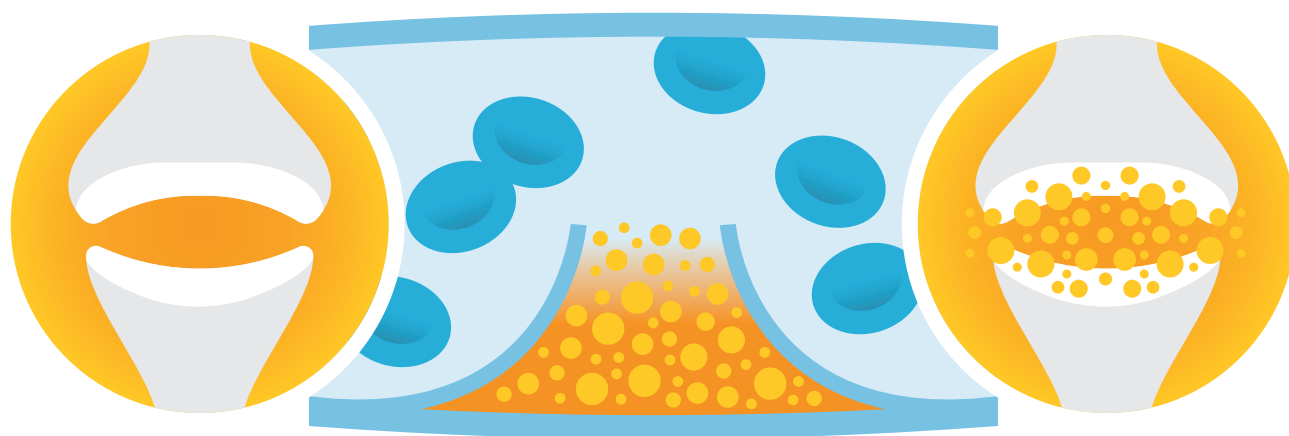
ANNO 2020 / SUPPLEMENTO 1

# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

## L'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato

Progetto ARTU - Appraisal board Round Table for Uricemia, Milano



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



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia 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](http://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](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2020

Volume Supplemento 1/2020 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](http://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, Milano

S. Carugo<sup>1</sup> | M. Cozzolino<sup>2</sup> | G. Desideri<sup>3</sup> | C. Esposito<sup>4</sup> | D. Lauri<sup>5</sup> | S. Lucreziotti<sup>6</sup> | F. Oliva<sup>7</sup> | G.M. Bruno<sup>8</sup> | S. Di Matteo<sup>8</sup> | C. Martinotti<sup>8</sup> | M.C. Valentino<sup>8</sup> | G.L. Colombo<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Cardio-Respiratorio, UOC Cardiologia, Ospedale San Paolo, Polo Universitario ASST Santi Paolo e Carlo

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano; SC Nefrologia e Dialisi, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

<sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

<sup>4</sup> UOC Nefrologia e Dialisi, ICS Maugeri SpA SB, Università di Pavia

<sup>5</sup> Medico Generico, Milano

<sup>6</sup> Cardiologia, Ospedale San Paolo, Milano

<sup>7</sup> Cardiologia 1 – emodinamica, Unità di cure intensive cardiologiche, Ospedale Niguarda, Milano

<sup>8</sup> S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

<sup>9</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

## Corresponding author:

Giorgio L. Colombo – giorgio.colombo@savestudi.it | via G. Previati 74, 20149 Milano – c/o S.A.V.E. | tel: +39 0248519230

## BACKGROUND

L'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato monosodico nei tessuti è una malattia sistemica e può essere considerata un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di molteplici complicanze quali sindrome metabolica, ipertensione, malattia cardiovascolare e malattia renale. In Italia, si calcola che le persone affette da iperuricemia cronica con e senza deposito di urato siano circa 1 milione, ma il dato è probabilmente sottovalutato. L'impatto economico della patologia non è quindi trascurabile e la sua valutazione assume sempre più importanza sia in termini di costi diretti che di costi indiretti dovuti alle complicanze dell'iperuricemia cronica. Queste brevi premesse sono sufficienti per comprendere come la gestione del paziente con iperuricemia meriti un approfondimento e riflessione multidisciplinare al fine di migliorare il processo clinico-assistenziale nelle diverse realtà regionali e a livello nazionale.

Con questo obiettivo è stato sviluppato il progetto ARTU - Appraisal board Round Table for Uricemia, una tavola di lavoro multidisciplinare che si propone di valutare il quadro attuale e le prospettive future in ambito della gestione del paziente con iperuricemia, integrando, nel processo di miglioramento, le competenze di tutti i professionisti coinvolti. La tavola rotonda a livello lombardo ha unito i pareri e le competenze provenienti da clinici dalla medicina specialistica

(cardiologia, nefrologia, geriatria), dalla medicina generale e dal mondo farmaco-economico. La discussione è stata incentrata sull'approfondimento e condivisione di contenuti di fondamentale importanza per la conoscenza e gestione della patologia, ed indirizzata a segnalare i punti più critici e quelli ancora interrogativi a cui trovare una risposta. In tal senso la redazione di un documento di consensus firmato da un team di Key Opinion Leader potrebbe essere un primo step significativo a livello nazionale. La tavola rotonda ha avuto quali temi cardine: gli aspetti epidemiologici della patologia, l'analisi della letteratura scientifica a disposizione in merito all'impatto clinico ed economico della patologia, la valutazione delle linee guida e raccomandazioni di riferimento disponibili, la diagnosi e terapia, gli aspetti pratici, organizzativi e farmaco-economici.

## INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA

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

Sebbene per molto tempo sia rimasta in penombra e le sue complicanze trascurate, l'iperuricemia cronica è oggi una problematica dismetabolica molto diffusa. D'altro canto, l'artrite acuta da deposito articolare di urato monosodico costituisce la più frequente forma di artrite infiammatoria.<sup>1</sup> Negli ultimi decenni, tuttavia, alla luce della progressiva diffusione del dismetabolismo dell'acido urico la comunità scientifica ha manifestato un rinnovato interesse per l'iperuricemia cronica, che rappresenta il determinante fisiopatologico fondamentale della gotta. Le evidenze epidemiologiche riportano infatti un progressivo aumento della prevalenza dell'uricemia con e senza depositi di urato nel mondo occidentale la cui causa fondamentale risiede nelle mutate abitudini alimentari e, più in generale, negli stili di vita tipici delle società moderne. Nello specifico l'aumento dell'obesità in tutte le fasce di età e l'aumentato consumo di cibi ricchi di purine, birra e fruttosio hanno avuto un ruolo determinante. A questi fattori si aggiunge l'effetto di alcuni farmaci quali i diuretici, l'aspirina a basse dosi e i beta bloccanti, nonché il progressivo invecchiamento della popolazione con conseguente espansione

delle fasce di età in cui l'iperuricemia cronica e la gotta sono più frequenti. A conferma di ciò il valore medio dell'uricemia nelle popolazioni occidentali è sostanzialmente raddoppiato dagli inizi del '900 ai giorni nostri, 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.<sup>2,3</sup> Per quanto riguarda l'Italia, la letteratura conferma la stessa tendenza in aumento. Secondo uno studio osservazione condotto su popolazione italiana, 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.<sup>4</sup> Una tendenza simile è stata osservata anche per l'iperuricemia asintomatica con 85,4/1000 abitanti nel 2005 contro 119,3/1000 abitanti nel 2009 e anche in questo caso la prevalenza 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. In letteratura varie pubblicazioni riferiscono la presenza di un coinvolgimento fisiopatologico dell'acido urico in ampi settori della patologia umana, dall'attacco artrite acuto, al danno articolare asintomatico o paucisintomatico, a molteplici problematiche cardiovascolari, cerebrali, renali e metaboliche. In tal senso appare sempre più importante considerare le possibili implicazioni socioeconomiche dei dati epidemiologici

sopra riportati segnalanti un aumento della prevalenza dell'iperuricemia. Queste considerazioni sono in linea con quanto emerso da uno studio osservazionale retrospettivo condotto in tre Asl italiane in cui sono stati inclusi 112.170 pazienti.<sup>5</sup> La popolazione partecipante allo studio era stata stratificata 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 cardionefrometabolici legati ad acido urico. I risultati dello studio hanno riportato che i livelli di acido urico erano nel 66,5% dei pazienti <6 mg/ dL, nel 19,3% compresi fra ≥ 6mg/ dL e <7 mg/ dL, nel 8,7% fra ≥7 e <8 mg/ dL, e nel 5,5% ≥ 8 mg/ dL. L'obiettivo dello studio era stato quello di valutare l'effetto dei valori di acido urico sul rischio di ricovero e mortalità e sui costi sanitari. Rispetto ai pazienti con livello di acido urico <6 mg/dL, nei tre gruppi di pazienti con livelli di acido urico più elevati, 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, rispettivamente) 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), Figura 1. I risultati dello studio hanno evidenziato in definitiva come l'aumento dei livelli di acido urico sia associato in modo significativo ad un aumentato rischio di ricoveri ospedalieri per iperuricemia, insufficienza renale cronica, malattia cardiovascolare e mortalità totale, e di conseguenza a maggiori costi sanitari. Nello specifico la spesa sanitaria crescente è risultata connessa ai maggiori costi per paziente dovuti a richiesta di prestazioni specialistiche, consumo di farmaci e, in parti-

FIGURA 1

Costi sanitari totali annui in base ai livelli di uricemia

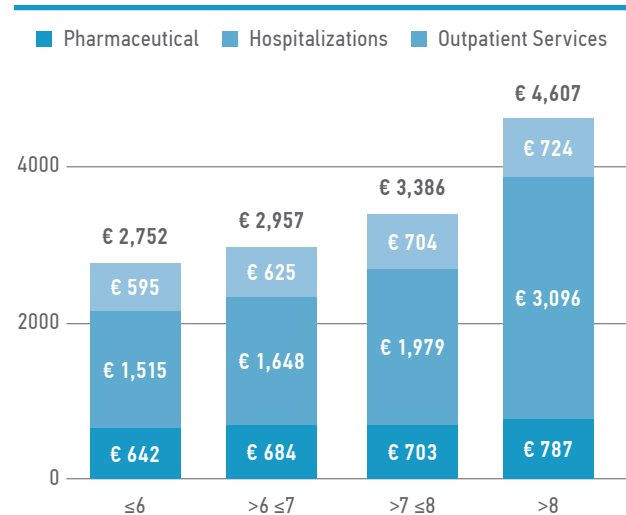


Immagine tratta da: Degli esposti L, et al. *Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: Evidence from an administrative database in Italy Nutrition. Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2016) 26, 951-961.<sup>5</sup>

colare, ad ospedalizzazione. Infatti, i costi assistenziali aumentano progressivamente con i livelli circolanti di acido urico, soprattutto quando l'uricemia supera gli 8 mg/dL, con un aggravio di costi assistenziali in questi soggetti di circa il 58% superiore rispetto ai soggetti con uricemia ≤ 6 mg/dL. I dati presentati nello studio sono stati ricavati da un campione rappresentativo della popolazione italiana e allineati a quelli di altri studi internazionali. Tali risultati fanno comprendere l'importanza del raggiungimento di una adeguata gestione e controllo dell'iperuricemia sia dal punto di vista prettamente clinico che economico-sanitario.

### INTERVALLI DI RIFERIMENTO E VALORE TARGET PER ACIDO URICO

La definizione del livello di normalità dell'uricemia rappresenta un aspetto di partenza su cui ragionare. In letteratura sono reperibili cut-off legati ad abitudini consuete nel definire i valori di normalità che risultano talvolta incuranti degli aspetti fisiopatologici. L'approccio impiegato per la definizione dei livelli di normalità per uricemia, come del resto accade per la determinazione della maggior parte dei parametri di laboratorio,

è solitamente basato sulla distribuzione dei valori in soggetti normali rispetto al parametro gotta, osservando la media nella popolazione non gottosa e le deviazioni standard. Attualmente vengono adottati 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). I dati di laboratorio infatti riportano diversi valori di normalità fra uomo e donna e rilevano per la donna in età fertile valori di normalità più bassi per l'effetto uricosurico degli estrogeni. Questo effetto espone le donne in periodo fertile a un maggior rischio di danno legato ad eccesso di acido urico. È dunque chiaro che gli attuali intervalli di riferimento per l'uricemia prescindono da considerazioni di tipo fisiopatologico essendo, di fatto basati, sulla sola valutazione della distribuzione del "parametro uricemia" nella popolazione normale. L'adozione di questo tipo di approccio indebolisce la solidità della definizione degli attuali intervalli di riferimento per l'uricemia per via di criticità di carattere epidemiologico e scientifico. Dal punto di vista epidemiologico, 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. Sul fronte scientifico, d'altro canto, il progresso delle conoscenze rende sempre più evidente come l'acido urico eserciti un ruolo fisiopatologico ampio. In passato l'aumento dei livelli di uricemia era associato principalmente ad iperuricemia cronica con depositi di urato, con massima espressione clinica nella gotta, e alla nefrolitiasi, mentre 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 cardionefrometabolico. Alla luce di queste considerazioni, gli intervalli di valori di riferimento tratti da una popolazione selezionata, costituita da un campione teoricamente "sano", non è escluso includano una porzione di popolazione affetta da malattia da deposito di urato non ancora visibile clinicamente e/o esposta a rischio cardiovascolare. In definitiva, emerge l'importanza di individuare un valore massimo ideale o desi-

derabile di soglia per l'uricemia identificabile ad oggi nei 6 mg/dL adottati nelle recenti raccomandazioni internazionali come obiettivo da raggiungere per il paziente gottoso. Nella definizione della soglia è bene considerare 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

Come accennato, negli ultimi anni è aumentato l'interesse per l'analisi delle complicanze da accesso di acido urico, ampliando la prospettiva dal solo danno articolare a quello extra-articolare, nello specifico cardiovascolare e renale. L'acido urico è un composto organico corrispondente al prodotto finale del metabolismo delle basi puriniche. Si tratta di 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.<sup>6</sup> 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 si verifica a partire dall'ipoxantina, una base purinica ed è catalizzata dall'enzima xantina ossidoreduttasi presente in due forme, xantina deidrogenasi e xantina ossidasi. La precipitazione di cristalli di urato monosodico costituisce 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.<sup>6</sup> L'evoluzione naturale di gotta prevede infatti tre fasi: iperuricemia asintomatica, una fase caratterizzata da attacchi acuti con periodi di remissione di varia lunghezza ed artrite gottosa cronica. È d'altro canto opportuno considerare che la maggior parte dei soggetti affetti da iperuricemia non riporta una diagnosi di gotta ne mostra tofi evidenti, nonostante una porzione non trascurabile di questi soggetti presenti un danno articolare da depositi di urato subclinico, clinicamente asintomatico. A prova di questo sono disponibili

studi in cui l'uso dell'ecografia articolare ha consentito la rilevazione di depositi di cristalli di urato in circa il 9% delle articolazioni prive di segni di flogosi.<sup>7</sup> Inoltre, sono disponibili evidenze di segni ecografici di depositi nel 25% dei soggetti iperuricemici asintomatici e senza storia di artrite infiammatoria da depositi di urato.<sup>8</sup> Osservazioni simili sono state fatte tramite rilevazione con risonanza magnetica in pazienti iperuricemici non gottosi in cui sono state evidenziate alterazioni strutturali a livello delle articolazioni in assenza di segni di infiammazione, segnalando un danno precoce del danno articolare.<sup>9</sup> L'eccesso di acido urico oltre a comportare un possibile danno articolare, complicanza tipica e specifica, è da tempo sospettato di essere un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Tuttavia, gli studi condotti hanno spesso fallito nel distinguere se l'acido urico abbia un effetto indipendente sul rischio cardiovascolare o funga da marker per altri fattori di rischio. Studi in vitro e su animali suggeriscono che l'acido urico sia un composto biologicamente attivo che può aumentare i mediatori infiammatori noti per causare danni vascolari. A livello fisiopatologico l'acido urico è infatti potenzialmente un elemento in grado di favorire l'insorgenza di alterazioni metaboliche, cardiovascolari e renali.<sup>10</sup> Vari studi clinici dimostrano una relazione tra uricemia elevata e una varietà di malattie cardiovascolari, sebbene la forza dell'associazione vari notevolmente. Per cui resta da stabilire la forza di questa associazione per l'eventuale identificazione dell'acido urico come un fattore di rischio cardiovascolare. Sono disponibili studi che hanno evidenziato l'impatto prognostico di elevati livelli di acido urico sugli esiti a lungo termine nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, mostrando un'associazione indipendente fra alti livelli di sostanza e scarsa sopravvivenza a lungo termine e un aumentato rischio di ricovero cardiovascolare in pazienti con insufficienza cardiaca cronica, così come il ruolo nella progressione del danno renale.<sup>11,12</sup> In altri studi è stato evidenziato come l'acido urico sia un predittore indipendente di diabete nell'ipertensione primaria<sup>13</sup> ed ancora come in soggetti non trattati con ipertensione essenziale, l'acido urico sia un potente marker

di rischio cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause.<sup>14</sup> In definitiva, sebbene siano necessarie ulteriori solide conferme, sono già presenti 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. A livello fisiopatologico quando si parla di danno extra-articolare, è bene considerare anche il ruolo della via metabolica della xantina ossidasi, da cui prende origine l'acido urico, che è responsabile in sé di stress ossidativo, motivo per cui alla lesività da acido urico va aggiunta quella legata alla via metabolica dell'acido.<sup>15</sup> L'inibizione di questa via metabolica tramite la terapia farmacologica, oltre a ridurre i livelli circolanti di acido urico, potrebbe apportare un valore aggiunto in termini di protezione cardiovascolare rispetto ad altri trattamenti ipouricemizzanti basati su meccanismi differenti.<sup>16</sup>

## GESTIONE DELLA PATOLOGIA ALLA LUCE DELLE LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI DISPONIBILI

### LA DIAGNOSI

Sebbene la gotta sia l'artrite infiammatoria più comune, spesso non viene ancora correttamente diagnosticata. Con il tempo, il progresso scientifico ha reso tuttavia 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 con cui è stato proposto un aggiornamento delle precedenti risalenti al 2006.<sup>17</sup> In

particolare il documento ha segnalato otto raccomandazioni con ruolo chiave nel processo di diagnosi. Dalle raccomandazioni emerge l'importanza di condurre una diagnosi basata su chiare evidenze, scostandosi dalla semplice valutazione della presenza di iperuricemia e individuazione di tofi, e concentrandosi sulla ricerca dei depositi di cristallo di urato monosodico a livello articolare. Nel documento sono indicate le modalità diagnostiche raccomandate in base agli stati patologici della gotta. Viene 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). L'EULAR raccomanda di fatto un approccio in tre passaggi per la diagnosi della gotta. Il primo passo si basa sull'identificazione del cristallo di urato monosodico nei fluidi sinoviali o aspirati di tofi; se non fattibile, il secondo passo si basa su una diagnosi clinica (basata sulla presenza di iperuricemia e sull'osservazione delle caratteristiche cliniche associate della gotta); l'ultimo passaggio raccomanda l'uso di imaging, in particolare ad ultrasuoni o tomografia computerizzata a doppia energia, per cercare prove di imaging della deposizione di cristalli quando una diagnosi clinica di gotta è incerta e l'identificazione del cristallo non è possibile. Viene quindi evidenziata l'importanza della ricerca di cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale o aspirati di tofi e questa viene raccomandata in ogni persona con sospetto di gotta, dal momento che l'individuazione di tali cristalli consente una diagnosi definitiva. Sono state individuate una serie di caratteristiche che supportano la diagnosi clinica di gotta. Tali caratteristiche sono: coinvolgimento monoarticolare di un'articolazione del piede o della caviglia (in particolare la prima articolazione metatarso-falangea); episodi precedenti di artrite acuta simile; rapida insorgenza di forti dolori e gonfiori; eritema; genere maschile, malattie cardiovascolari associate e iperuricemia. 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). Inoltre, nelle persone affette da gotta 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. Alla luce delle recenti raccomandazioni, il board ha asserito l'importanza di giungere rapidamente alla diagnosi di gotta, non focalizzando l'attenzione solo sulla comparsa di attacchi acuti e loro gestione, ma sullo studio e decorso della malattia nel suo complesso, dedicando interesse anche alla ricerca di stati preclinici asintomatici già potenzialmente lesivi. Sono disponibili infatti evidenze che sottolineano come il deposito di cristalli di urato monosodico possa verificarsi anche in corrispondenza di livelli di acido urico inferiori al limite di solubilità del composto in presenza di condizioni predisponenti, o si possa verificare in pazienti con livelli di uricemia sopra la norma ( $>7$  mg/dL), ma ancora asintomatici, entrambe le condizioni sono asintomatiche e generano uno stato infiammatorio a livello articolare, favorendo al contempo processi di aterosclerosi e calcificazione a livello dei vasi coronarici.<sup>18</sup> È stato sottolineato come con il tempo l'epidemiologia e l'estrinsecazione clinica della patologia siano cambiate, rendendo meno immediato il riconoscimento della malattia, anche per via di un quadro di fondo spesso simile a quello dell'artrite settica o artrosi o di altre artropatie da deposito di cristalli rispetto a cui va posta la diagnosi differenziale, d'altro canto l'attenta analisi di caratteristiche specifiche di supporto alla diagnosi clinica e la disponibilità di strumenti di imaging sempre più precisi rappresentano elementi cardini per la corretta e precoce diagnosi.

## LA TERAPIA

Alla diagnosi di gotta segue il necessario avvio alla terapia. Per la terapia della gotta sono disponibili ormai trattamenti efficaci, nonostante ciò la sua gestione rimane subottimale.<sup>19</sup> 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 (ad es. febuxostat, pegloticasi, inibitori dell'interleuchina-1



(IL-1), lesinurad). Inoltre, 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. Pertanto, alla luce delle nuove evidenze è bene 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. È interessante considerare che secondo alcuni studi meno della metà dei pazienti con gotta riceve una terapia ipouricemizzante e che quando prescritta, spesso è somministrata a una dose insufficiente per abbassare in modo efficace i livelli di acido urico al livello target.<sup>20,21</sup> 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 pazienti a 12 mesi.<sup>22</sup> 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. In tal senso è stata condotta un'analisi delle evidenze disponibili. Per la gestione della gotta sono sicuramente rilevanti le linee guida dell'European League Against Rheumatism (EULAR). Le più recenti linee guida EULAR relative al trattamento della gotta sono state pubblicate nel 2016.<sup>23</sup> A distanza di dieci anni dalla loro prima revisione, le nuove linee guida recepiscono le nuove conoscenze sulla malattia e prendono atto delle nuove possibilità di trattamento disponibili basandosi su una revisione sistematica della letteratura relativa agli studi che si sono focalizzati sul trattamento delle riacutizzazioni e sulla gestione a lungo termine della malattia. Queste 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 per la cura della patologia. Dal documento sono emersi tre principi generali e undici raccomandazioni finali per il trattamento della gotta. Nei principi generali viene posto l'accento sull'importanza di informare e formare il paziente in merito alla sua patologia, alla terapia e alle comorbidità e di educarlo alla corretta gestione della terapia farmacologica e non farmacologica, consigliando uno stile di vita sano. Inoltre, nei pazienti gottosi è fortemente raccomandato lo screening per comorbidità e fattori di rischio cardiovascolare associati, da affrontare come parte integrante della gestione della patologia. 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. Le raccomandazioni indicano di procedere al trattamento degli attacchi acuti il prima possibile. Come opzioni di prima linea indicano l'impiego di colchicina e/o FANS, corticosteroidi. Colchicina è da evitare però in soggetti con funzionalità renale compromessa o in terapia con inibitori della glicoproteina P e/o del CYP3A4. Nei pazienti con attacchi acuti frequenti e controindicazioni alla colchicina, ai FANS e ai corticosteroidi devono essere considerati per il trattamento i bloccanti dell'IL-1. Il trattamento profilattico contro gli attacchi acuti raccomandato è colchicina, 0,5-1 mg/die, dose che deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Qualora la colchicina non sia tollerata o controindicata, è da considerare l'uso dei FANS a basso dosaggio, in caso contrario controindicati per la profilassi. 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. Livelli troppo bassi di acido urico (<3 mg/dL) non sono raccomandati a lungo termine per il rischio di complicanze soprattutto neurologiche. 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. Se l'obiettivo uricemico non può essere raggiunto a questa dose, il paziente deve passare ad altra terapia. Nelle raccomandazioni è fatto poi riferimento all'impiego di benzbromarone e pegloticase, non disponibili in Italia. Infine, è segnalata la possibilità di sostituire il farmaco diuretico quando la gotta si manifesta in pazienti in trattamento con diuretico dell'ansa o tiazidico, mentre in presenza di ipertensione, è possibile considerare l'impiego di losartan o di un bloccante del calcio e in caso di iperlipidemia, è possibile considerare l'impiego di una statina o di fenofibrato. Le raccomandazioni ribadiscono quindi in modo risoluto come 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

A livello farmacologico la riduzione dei livelli di acido urico può essere raggiunta 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).<sup>6,24</sup> La xantina ossidasi catalizza la conversione della xantina in acido urico e costituisce il target enzimatico dei farmaci che interferiscono con la sintesi di questo acido. Gli inibitori della xantina ossidasi bloccano il metabolismo delle purine a livello della formazione di ipoxantina e di xantina, intermedi metabolici che vengono eliminati come tali. Per il loro meccanismo di azione e secondo le relative indicazioni terapeutiche questi farmaci 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 rappresentare un'alternativa terapeutica, ma sono controindicati nei pazienti con nefrolitiasi e il loro uso è condizionato negativamente per via degli effetti avversi. Considerando le terapie attualmente in uso in Italia, sono tre i principali farmaci di riferimento: 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. L'allopurinolo costituisce il farmaco al momento maggiormente utilizzato per ridurre l'uricemia. L'allopurinolo è 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.<sup>25</sup> 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. Dall'analisi dei valori in vari studi è stata evidenziata una relazione diretta tra dose di allopurinolo e riduzione dei livelli circolanti di acido urico: per ogni 100 mg di incremento di dose di allopurinolo si osserva una riduzione dell'uricemia di circa 1 mg/dL.<sup>26</sup> Secondo le raccomandazioni EULAR la terapia con allopurinolo dovrebbe essere iniziata a dosaggi bassi, pari a 100 mg/die, da aumentare ogni 2-4 settimane sino al raggiungimento del target di uricemia < 6 mg/dL. La dose giornaliera di allopurinolo necessaria per portare l'uricemia ai valori desiderati è compresa tra 100 e 600 mg. Nei pazienti con funzione renale non compromessa è prevista la possibilità di arrivare ad una dose giornaliera di 800 mg, tuttavia nella pratica clinica questi dosaggi sono molto rari. 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. In più studi clinici includenti pazienti con iperuricemia cronica con depositi di urato e con livelli di uricemia >10 mg/dL, è stato dimostrato che allopurinolo, al suo dosaggio di più comune nella pratica clinica, 300 mg/die, presenta un'efficacia nel raggiungimento del target nel 40% circa dei casi.<sup>27,28</sup> Nella pratica clinica si osserva una tendenza piuttosto diffusa a sottodosare il farmaco, per minimizzare il rischio di eventi avversi che possono verificarsi aumentando la posologia del farmaco. Inoltre, in pazienti con compromissione renale è prevista la modulazione della dose che può rendere necessaria la prescrizione di dosaggi insufficienti a raggiungere e

mantenere il target terapeutico. Per quanto concerne gli effetti indesiderati del farmaco, i più comuni sono quelli associati alla cute e al tessuto sottocutaneo, in particolare le eruzioni cutanee. Anche se non comune, il farmaco può portare a sindrome di ipersensibilità che si manifesta con febbre, rash cutaneo, eosinofilia, epatite ed insufficienza renale.<sup>29</sup> Le reazioni indesiderate durante il trattamento con allopurinolo comportano l'interruzione del trattamento in circa il 5% dei pazienti, mentre la compliance verso il farmaco non supera il 50%.<sup>26,30</sup> Secondo le raccomandazioni internazionali, quando l'obiettivo uricemico non può essere raggiunto con allopurinolo o il paziente sia intollerante al farmaco, è necessario effettuare una switch terapeutico. In Italia, al momento, questo switch è possibile con febuxostat o lesinurad in associazione con un inibitore della xantina ossidasi. Febuxostat, rispetto ad allopurinolo, è una molecola più recente introdotta per la terapia dell'iperuricemia cronica con depositi di urato, caratterizzata da un buon profilo di efficacia e tollerabilità. Si tratta di un derivato 2-ariltiazolico con come effetto terapeutico 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 molto superiore a quella dell'allopurinolo.<sup>31</sup> 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 agisce abbastanza rapidamente da consentire una nuova determinazione dell'acido urico sierico dopo due settimane. Febuxostat è metabolizzato per coniugazione attraverso il sistema enzimatico dell'uridin-difosfato-glucuronosiltransferasi e per ossidazione attraverso il sistema del citocromo P450 e presenta una doppia via di eliminazione, epatica e renale. Questa caratteristica rende indicato il farmaco in presenza di un variabile grado di compromissione della funzione renale e non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale di

grado lieve o moderato.<sup>31</sup> 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. Questi dati sono confermati da più recenti metanalisi, in una di 5 studi è stato dimostrato un aumento del 56% della probabilità di raggiungere il target (nei pazienti con malattia da depositi di urato trattati con febuxostat rispetto a quelli trattati con allopurinolo).<sup>32</sup> È interessante considerare i risultati anche in sottogruppi di pazienti con comorbidità, ad esempio in pazienti con compromissione renale. Nello studio APEX, ad esempio, è stata confermata la superiorità di febuxostat anche nel sottogruppo di pazienti con iperuricemia cronica con depositi di urati e con moderata compromissione della funzionalità renale (creatininemia >1,5 mg/dL e < 2,0 mg/dL). Il target di uricemia <6,0 mg/dL nelle ultime tre determinazioni mensili previste dallo studio è stato raggiunto nel 44% dei casi trattati con febuxostat 80 mg, nel 45% dei casi trattati con febuxostat 120 mg e nel 60% dei casi trattati con febuxostat 240 mg, mentre nessuno dei pazienti assegnati al trattamento con allopurinolo 100 mg lo ha raggiunto.<sup>33</sup> Tali evidenze trovano conferma anche nei risultati di una valutazione post-hoc dello studio CONFIRMS con cui è stata dimostrata una maneggevolezza di febuxostat comparabile nei pazienti più anziani (età ≥ 65 anni) rispetto ai soggetti più giovani nonostante una maggiore frequenza di comorbidità (obesità, ipertensione, iperlipemia, insufficienza renale) e politerapia.<sup>34,35</sup> In merito al profilo di sicurezza, le reazioni avverse segnalate più comunemente negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono risultati attacchi acuti di gotta, alterazioni della funzionalità epatica, diarrea, nausea, cefalea, eruzioni cutanee ed edema. Queste reazioni avverse sono state per lo più di lieve o moderata gravità. 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 del prodotto alla luce anche della recente nota informativa importante concordata con le autorità 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.<sup>36</sup> La pubblicazione di tale nota deriva dagli esiti dello 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.<sup>37</sup> 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. Lo studio CARES è stato commissionato a seguito dei risultati emersi negli studi registrativi APEX e FACT in cui l'incidenza di eventi cardiovascolari (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale) in corso di trattamento con febuxostat 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. Inoltre, queste evidenze non avevano trovato conferma nello studio CONFIRMS in cui era prevista la specifica valutazione degli eventi cardiovascolari e la mortalità come outcome di sicurezza. La tavola multidisciplinare di esperti ha ritenuto importante entrare nel dettaglio dello studio CARES al fine di comprenderne gli elementi peculiari e gli eventuali punti di debolezza. Alla luce dell'analisi dello studio, sebbene sia riconosciuto il valore scientifico dei dati pubblicati, sono state considerate alcune criticità: l'assenza di un braccio placebo di controllo; la

scarsa definizione delle terapie precedenti e di fondo somministrate alla corte di pazienti inclusi, considerata importante trattandosi di soggetti con comorbilità cardiovascolari importanti; la concentrazione del numero di morti successiva all'abbandono di molti pazienti in studio; la valutazione della mortalità a 30 giorni dalla discontinuazione. Per via di questi aspetti la valutazione dei risultati dello studio è stata giudicata complessa e critica. Nel complesso risulta sicuramente uno studio che indebolisce il profilo di sicurezza del farmaco in ambito cardiovascolare, ma che di fatto porta a controindicare l'impiego in caso di malattia cardiovascolare importante preesistente, ma non lo esclude qualora non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate. 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 comorbilità 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 comorbilità del paziente.

### APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

L'appropriatezza prescrittiva può essere definita come la prescrizione del farmaco giusto, al tempo giusto rispetto al bisogno e alle indicazioni di evidence based medicine. In sostanza, si tratta di prescrivere farmaci a soggetti con caratteristiche analoghe a quelle dei sog-

getti arruolati nei trial e previsti dalle norme regolatorie in dosi adeguate, con continuità e per la durata opportuna. L'appropriatezza prescrittiva corrisponde quindi 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. È importante ridurre la variabilità ed è possibile agire in tal senso riducendo gli interventi impropri, identificando gli interventi appropriati e definendo in modo adeguato gli interventi sotto forma di protocollo, linee guida o percorsi. In questo senso, se per 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. Sulla base di queste considerazioni e dell'analisi delle linee guida e raccomandazioni diffuse a livello internazionale, le linee guida giapponesi per la gestione dell'iperuricemia e gotta hanno risultato di particolare interesse.<sup>38</sup> Queste linee guida, a differenza delle altre analizzate, prendono in considerazione il trattamento anche dell'iperuricemia asintomatica e dedicano attenzione anche alle sottocategorie di pazienti iperuricemici/gottosi con altre comorbilità, quali quelle renali, urolitiasi, ipertensione e iperlipidemia. Nello specifico le linee guida giapponesi raccomandano l'impiego della terapia farmacologica per l'iperuricemia asintomatica per livelli sierici di acido urico pari a 8,0 mg /dL o superiori, sebbene riportano sia da intraprendere con cautela. Nel documento è evidenziata la presenza ancora scarsa di evidenze a supporto del trattamento per l'iperuricemia asintomatica, prima di tutto è raccomandata quindi la revisione dello stile di vita e solo a seguire, qualora i livelli non scendano, l'avvio alla terapia farmacologica. Le linee guida propongono un algoritmo terapeutico interessante, secondo cui un paziente con valori superiori a quello soglia è valutato sulla base della presenza di depositi; se presenti si ha l'avvio alla terapia, se assenti, per valori di urice-

mia inferiori a 8 mg/dL è previsto l'indirizzamento alla semplice modifica delle abitudini di vita; se superiori a 8 mg/dL è raccomandata, come step successivo, la valutazione della presenza di comorbidità. Se sono presenti comorbidità è previsto un approccio non farmacologico tramite miglioramento dello stile di vita a cui far seguire l'eventuale terapia farmacologica, se non presenti viene considerato un ulteriore cut-off di 9 mg/dL. Se il paziente presenta valori inferiori a tale cut-off viene previsto l'indirizzamento alla terapia non farmacologica, se superiori, oltre alla terapia non farmacologica, è considerata quella farmacologica in assenza di riduzione dei valori. Le linee guida giapponesi, pubblicate nel 2012, necessiterebbero un ulteriore aggiornamento per quanto concerne i livelli target di uricemia definiti al loro interno e richiederebbero di estendere la raccomandazione al miglioramento dello stile di vita in tutti i soggetti iperuricemici. Dall'analisi dei valori riportati sarebbe necessaria la revisione dei valori con un abbassamento di un punto in mg/dL rispetto a quelli riportati, individuando come target per l'identificazione di iperuricemia quello suggerito dalle linee guida EULAR pari a 6mg/dL e come valori soglia per la valutazione dell'avvio alla terapia nel paziente iperuricemico senza evidenza di deposti 7 mg/dL e 8 mg/dL in luogo degli attuali 8 mg/dL e 9 mg/dL. L'algoritmo terapeutico per la gestione dell'iperuricemia asintomatica considerato nelle linee guida giapponesi è giudicato positivamente e potrebbe rappresentare il punto di partenza per una revisione della gestione di questa fascia di pazienti. Ovviamente un algoritmo di questo tipo necessiterebbe di opportuni aggiustamenti ed entrerebbe in collisione con l'attuale mancanza di indicazione terapeutica dei farmaci ipouricemizzanti in assenza di evidenze di depositi. Ciononostante, secondo il parere condiviso degli esperti il documento potrebbe costituire uno spunto per la redazione di nuovi algoritmi terapeutici e di gestione del paziente iperuricemico asintomatico. Del resto, un'apertura all'analisi degli stati iniziali di iperuricemia è presente anche nelle più recenti raccomandazioni EULAR che hanno sottolineato l'importanza di valutare attentamente gli stati iniziali asintomatici di malattia e

la presenza di comorbidità ai fini di una diagnosi precoce che possa portare rapidamente all'appropriato trattamento ipouricemizzante a cui far seguire un adeguato monitoraggio dei livelli uricemici per il mantenimento del target. In termini di appropriatezza della prescrizione, prima di arrivare all'eventuale estensione dell'indicazione alla terapia nei pazienti iperuricemici senza depositi di urato, sarebbe ottimale individuare tutti quei pazienti iperuricemici asintomatici in cui non sia ancora stata diagnosticata la presenza di depositi, apparentemente sani, ma esposti alla lesività dei processi attivati dall'eccesso di acido urico e non trattati, ma con indicazione alla terapia. Oltre all'individuazione di questa porzione di pazienti non trascurabile, sarebbe ottimale la correzione della terapia in tutti quei soggetti già in trattamento, ma che non raggiungono i livelli target di terapia con il trattamento in corso per mancanza di regolare controllo o per inerzia medica, per i quali non è rispettata l'appropriatezza della terapia, con conseguenti effetti negativi sulla salute del paziente e un malimpiego di risorse sanitarie.

## ADERENZA TERAPEUTICA

Il tema dell'aderenza rappresenta un ulteriore aspetto di notevole importanza e costituisce un tema attuale e discusso, come è giusto che sia in un sistema sanitario universalistico caratterizzato dalla limitatezza delle risorse. Anche una terapia appropriata, infatti, se non adeguatamente assunta, risulta non efficace. Secondo l'organizzazione mondiale della sanità la scarsa aderenza alle terapie croniche compromette gravemente l'efficacia del trattamento, caratterizzandosi come un elemento critico per la salute della popolazione, sia dal punto di vista della qualità di vita che dell'economia sanitaria. Il fenomeno della mancata aderenza si verifica spesso, anche in soggetti a rischio e con più comorbidità. Nei paesi occidentali l'aderenza al trattamento farmacologico nei pazienti affetti da patologie croniche arriva a circa il 50%. I pazienti a maggior rischio sono gli anziani che spesso sono in politerapia e presentano deficit cognitivi. La politerapia in pazienti comorbidi spesso costituisce un limite all'aderenza e induce il



paziente ad abbandonare una delle terapie o a seguirla in modo discontinuo. Le principali conseguenze della mancata aderenza sono: la mancata o inadeguata cura della patologia, il peggioramento della patologia, il ricorso a esami o ricoveri inutili e il conseguente incremento di costi sociali della malattia. Secondo dati di real life circa la metà dei pazienti che esce da uno studio medico con una prescrizione assume il farmaco come prescritto. Il 12% non assume la terapia per nulla, un ulteriore 12% non assume tutti i farmaci prescritti, il 29% interrompe la terapia prima del termine, il 22% assume una terapia a dosi inferiori rispetto a quanto prescritto. Il tasso di persistenza, soprattutto per quanti hanno una malattia di nuova diagnosi, diminuisce nel tempo.<sup>39</sup> Per quanto riguarda l'aderenza e persistenza del trattamento per la gotta non sono disponibili molti dati. Per quanto concerne l'Italia, l'ultimo rapporto sull'uso dei farmaci in Italia (OSMED 2018) ha portato dati interessanti in merito all'aderenza e persistenza al trattamento con farmaci inibenti la formazione di acido urico. Il report ha presentato un'analisi condotta su una popolazione in studio comprendente 86.873 soggetti nuovi utilizzatori di farmaci inibenti la formazione dell'acido urico con un'età mediana di 75 anni (IQR 66-82) e una proporzione di uomini maggiore rispetto alle donne (56,1 % vs 43,9%). Dall'analisi è emerso che la percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento è stata rispettivamente del 6,3% e 57,5%.<sup>40</sup> Se si prende in considerazione la persistenza al trattamento, ovvero il tempo mediano alla discontinuazione del trattamento con i farmaci, si osserva che già a 61 giorni dall'inizio della terapia la probabilità di interrompere il trattamento è del 50%. Inoltre, all'aumentare dell'età dei soggetti il tempo mediano all'interruzione del trattamento aumenta per le donne e diminuisce per gli uomini. 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, con una lieve differenza tra uomini (10%) e donne (10,7%). È necessario approfondire ulteriormente l'analisi dei livelli bassi di aderenza e persistenza, considerando anche

l'effetto di specifici schemi posologici che prevedono un inizio di terapia ad un dosaggio minore seguito da un aumento nel corso del tempo e gli effetti economici e in termini di salute della mancata aderenza alla terapia. Intervenire efficacemente sulla scarsa aderenza è di fondamentale importanza 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.<sup>41</sup> Le determinanti del processo di sospensione o scorretta assunzione della terapia farmacologica sono multifattoriali, motivo per cui l'applicazione delle strategie volte a migliorare l'aderenza prevede il coinvolgimento di più figure e deve essere focalizzata su più fronti: paziente, medico e sistema sanitario. Diverse misure sono state proposte e implementate per migliorare l'aderenza, tra queste si annoverano: l'adozione di un promemoria per i farmaci, la semplificazione del regime farmacologico, l'educazione terapeutica del paziente, telefonate per valutare l'aderenza ai farmaci, il counselling, la pianificazione degli orari di assunzione dei farmaci, il confezionamento personalizzato dei farmaci (dispenser), la definizione di follow up finalizzato per migliorare l'aderenza all'assunzione dei farmaci. Sebbene interventi strutturati siano utili, è nel rapporto medico paziente basato sulla conoscenza delle complesse dinamiche personali, cliniche, familiari e sociali, che si può realizzare l'obiettivo di una ottima aderenza ai trattamenti. Sarebbe bene arrivare a un sistema coeso a livello di figure sanitarie sul territorio e di interazioni con il paziente, un'alleanza paziente-medico-farmacista potrebbe essere uno strumento utile a tal proposito per la diffusione e rafforzamento del messaggio di cura.

## RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Il medico di medicina generale svolge un ruolo di primaria importanza nella valutazione iniziale del paziente e nel successivo indirizzamento alla terapia appropriata e al più opportuno percorso di cura. Il medico di medicina generale costituisce infatti la prima figura sanitaria a cui fa riferimento il paziente e ha il compito di attivare per primo il processo diagnostico e di cura.

Per una patologia come l'iperuricemia con e senza depositi di urato ancora sotto-diagnosticata e con una gestione subottimale, il compito del medico di medicina generale è rilevante. Il medico ha anche il compito di agire da tramite e revisore di eventuali prescrizioni di medici specialisti, frequenti in pazienti polipatologici, verificando la corretta assunzione dei farmaci e il rispetto degli schemi posologici e dei cambi di terapia suggeriti. Nell'ambito della gestione dell'iperuricemia un ruolo sicuramente importante è l'individuazione di soggetti iperuricemici negli stadi iniziali della patologia in cui si evidenziano livelli al di fuori da quelli target raccomandati. Sarebbe bene inoltre che venisse diffusa nella classe una corretta informazione in merito alla potenziale lesività di eccessi di acido urico sierico, con possibili esiti negativi sia a livello articolare che extra-articolare di tipo cardionefrometabolico. A livello di diagnosi di iperuricemia con deposito di cristalli, il medico di medicina generale può avere un ruolo importante, sia riconoscendo i caratteristici segni clinici indirizzanti la diagnosi, sia quando è presente un sospetto clinico indirizzando il paziente a verifiche con imaging. È importante che sia riconosciuto l'attacco di gotta acuto e sia prescritta la terapia più appropriata per la gestio-

ne dell'attacco acuto e il controllo dell'iperuricemia con relativa pianificazione del monitoraggio. Infine, ma non meno importante, è bene che venga impartita l'educazione del paziente a uno stile di vita sano e alla correzione delle abitudini scorrette. Alla base della gestione del paziente è opportuno ci sia un buon rapporto medico-paziente che preveda un'interazione positiva e la completa informazione in merito alla patologia e alla terapia. Stando in tema di rapporto medico-paziente è bene considerare anche il problema dell'inerzia terapeutica. Talvolta il medico, di medicina generale così come lo specialista, può agire in modo superficiale non controllando parametri importanti. L'inerzia clinica è un aspetto importante da considerare, corrisponde alla scarsa propensione del medico ad iniziare o intensificare il trattamento per raggiungere un determinato target terapeutico. Spesso anche in situazioni in cui ci sarebbe indicazione per il cambio di terapia non avviene la modifica per inerzia o per via dei ritmi incalzanti delle visite di controllo che non mettono il medico nella posizione di visitare nel dettaglio. Anche questa tematica merita attenzione nell'adeguata gestione delle patologie, in particolare in quelle croniche.

## TAKE HOME MESSAGES

- » L'iperuricemia cronica è oggi una problematica dismetabolica molto diffusa. Le evidenze epidemiologiche riportano infatti un progressivo aumento della prevalenza dell'uricemia con e senza depositi di acido urico. Appare sempre più importante considerare le possibili implicazioni socioeconomiche di tali dati epidemiologici.
- » In letteratura si trovano numero pubblicazioni indicanti un coinvolgimento fisiopatologico dell'acido urico in ampi settori della patologia umana. Si evidenzia una relazione fisiopatologicamente ed epidemiologicamente convincente fra alti livelli di acido urico e problematiche cardiovascolari, renali e metaboliche che indicano come debba essere approfondito il potenziale ruolo di marker di rischio per l'iperuricemia.
- » Evidenze recenti hanno segnalato come l'aumento dei livelli di acido urico sia associato in modo significativo ad un aumentato rischio di ricoveri ospedalieri per iperuricemia, insufficienza renale cronica, malattia cardiovascolare e mortalità totale, e di conseguenza a maggiori costi sanitari.
- » La definizione del livello di normalità dell'uricemia rappresenta un aspetto su cui ragionare. L'approccio impiegato attualmente per la definizione dei livelli di normalità basato sulla distribuzione dei valori medi in soggetti "normali" rispet-



to al parametro gotta indebolisce la solidità della definizione degli attuali intervalli di riferimento per l'uricemia per via di criticità di carattere epidemiologico e scientifico.

- » Emerge l'importanza di individuare un valore massimo ideale o desiderabile di soglia per l'uricemia identificabile ad oggi nei 6 mg/dL adottati nelle recenti raccomandazioni internazionali come obiettivo da raggiungere per il paziente gotoso. Nella definizione della soglia è bene considerare che buona parte del potenziale lesivo dell'acido urico inizia ad esprimersi a livelli inferiori a quello del limite di solubilità della sostanza.
- » Sebbene la gotta sia l'artrite infiammatoria più comune e per la terapia siano disponibili ormai trattamenti efficaci, spesso non viene ancora correttamente diagnosticata e la sua gestione rimane subottimale. In merito alla diagnosi e gestione le recenti raccomandazioni EULAR hanno fornito indicazioni interessanti e sono state prese in considerazione come riferimento a livello internazionale.
- » Nei pazienti con funzione renale nella norma, allopurinolo è raccomandato come trattamento ipouricemizante di prima linea. 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 combinato con agente uricosurico.
- » Vari trial randomizzati controllati hanno dimostrato la superiorità statisticamente significativa di febuxostat nel raggiungimento e mantenimento del target di terapia. Per quanto concerne la sicurezza a livello di complicanze cardiovascolari 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.
- » 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.
- » Se per 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 considerato 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.
- » L'algoritmo terapeutico per la gestione dell'iperuricemia asintomatica considerato nelle linee guida giapponesi è giudicato positivamente e potrebbe rappresentare il punto di partenza per una revisione della gestione di questa fascia di pazienti.
- » L'aderenza alla terapia gioca un ruolo fondamentale per l'efficacia della cura. La scarsa aderenza alle terapie croniche compromette gravemente l'efficacia del trattamento con ripercussioni a livello socioeconomico.
- » È fondamentale riconoscere il ruolo di rilievo del medico di medicina generale nel processo iniziale di identificazione del paziente iperuricemico e per la gestione del successivo percorso di cura.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W et al. *Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors*. Nat Rev Rheumatol 2015; 11:649–62.
2. Fishberg AM. *The interpretation of blood uric acid in hypertension*. Arch Intern Med (Chic) 1924;34:503-7.
3. Glynn RJ, Campion EW, Silbert JE. *Trends in serum uric acid levels 1961-1980*. Arthritis Rheum 1983; 26:87-93.
4. 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.
5. Degli esposti L, 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.
6. Richette P, Bardin T. *Gout*. Lancet 2010; 375:318-28.
7. 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.
8. 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.
9. Carter JD, Rajendra P, Kedar RP, et al. *An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs*. Rheumatology 2009; 48:1442-6.
10. Borghi C, Desideri G, Grassi G, et al. *Progetto CRISTAL, Considerazioni Su goTta, Acido urico e rischio cardiovascolare. Evidenze, aspetti controversi e prospettive future*. Milano: Sinergie Edizioni Scientifiche 2012.
11. 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 Soprav-*  
*vivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial*. Metabolism 2018, 83 205-215.
12. Kang A, *Role for Uric Acid in the Progression of Renal Disease*. JASN 13: 2888-2897, 2002.
13. Viazzi F, et al. *Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study*. Diabetes Care. 2011 Jan; 34(1):126-8.
14. Verdecchia P et al. *Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study*. Hypertension. 2000 Dec; 36(6):1072-8.
15. Berry CE, Hare JM. *Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications*. J Physiol 2004:555: 589-606.
16. 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.
17. 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.
18. Andres M, et al. *Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia*. Vol. 68, No. 6, June 2016, pp 1531–1539.
19. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. *Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study*. Ann Rheum Dis 2015; 74:661–7; Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. *Gout: why is this curable disease so seldom cured?* Ann Rheum Dis 2012; 71:1765–70.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
  23. Richette P et al. *2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout.* Ann Rheum Dis 2017; 76:29–42.
  24. Burns CM, Wortmann RL. *Gout therapeutics: new drugs for an old disease.* Lancet 2011; 377:165-77.
  25. 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.
  26. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. *EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT).* Ann Rheum Dis 2006; 65:1312-24.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Allopurinolo. AIFA <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>.
  30. Moriwaki Y. *Effects on Uric Acid Metabolism of the Drugs except the Antihyperuricemics.* J Bioequiv Availab 2014; 6:010-017. doi: 10.4172/jbb.1000173.
  31. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Adenuric, INN-febuxostat. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adenuric-e-par-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adenuric-e-par-product-information_it.pdf).
  32. 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.
  33. 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.
  34. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. *The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial.* Arthritis Res Ther 2010; 12:R63.
  35. Desideri G, et al. *Iperuricemia cronica con e senza depositi di urato nell'anziano: specificità cliniche e terapeutiche.* G Gerontol 2015; 63 (SUPPL. 4):1-28.
  36. Nota Informativa Importante su ADENURIC. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Fe-buxostat%20\\_DHPC\\_IT.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Fe-buxostat%20_DHPC_IT.pdf).
  37. 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.
  38. Yamanaka H. *Essence of the Revised Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout.* JMAJ 55(4): 324–329, 2012.
  39. Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. *Persistence with treatment for hypertension in actual practice.* CMAJ. 1999 Jan 12;160(1):31-7.
  40. *Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia.* Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.
  41. 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>.



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

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)