

Relazione Borsa SIF-Assogenerici, 2014

Migliore pubblicazione scientifica nell'ambito della farmacologia clinica: *JAMA Internal Medicine*. 2014 1;174(7):1031-2. *Allopurinol overuse in asymptomatic hyperuricemia*. Carla Carnovale, Mauro Venegoni, Emilio Clementi.

L'allopurinolo è considerato il farmaco d'eccellenza nella prevenzione degli attacchi ricorrenti di gotta e tutte le linee guida ne raccomandano l'utilizzo per la prevenzione di tale patologia. Obiettivo della terapia con allopurinolo è il raggiungimento di livelli di uricemia < 6 mg/dL.

Nonostante ciò, da un'autovalutazione svolta dai medici di Netaudit (lista indipendente di MMG che dal 2001 pianifica e segue audit periodici) è emersa una mancanza di punti di riferimento relativamente alla terapia di iperuricemia e gotta. Da un'analisi della letteratura si riscontrano infatti, evidenze di efficacia limitata, inadeguatezza terapeutica e una sorprendente carenza di dati relativi alla gestione di un problema così comune come la gotta. L'indicazione terapeutica prevista dal foglietto illustrativo dell'allopurinolo, commercializzato in Italia comprende:

I) iperuricemia in genere; II) gotta; III) calcolosi renale da acido urico; IV) nefropatie da acido urico; V) coadiuvante nella terapia delle malattie mieloproliferative in trattamento con antiblastici; VI) iperuricemia da terapia diuretica protratta; VII) iperuricemia da nefropatia cronica.

L'iperuricemia asintomatica necessita raramente di trattamento in quanto pochi pazienti con questo stato patologico sviluppano poi gotta. La decisione riguardante il trattamento farmacologico di iperuricemia asintomatica deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio in ogni individuo, in quanto i rischi possono superare i benefici. Nonostante la sua efficacia sia stata attestata da decenni di esperienza da parte di medici e pazienti, l'effetto del farmaco sull'incidenza degli attacchi ricorrenti di gotta non è stato dimostrato in studi controllati

Nello specifico, tre circostanze giustificano l'istituzione di un trattamento per l'iperuricemia in soggetti asintomatici:

1) Iperuricemia persistente nei pazienti con frequenti e significative concentrazioni di urato sierico superiori a 13 mg/dL negli uomini e 10 mg/dL nelle donne. Questi valori elevati possono infatti aumentare il rischio nefrotossico, forse in relazione alla presenza di qualche componente derivato dalla sovrapproduzione di acido urico.

2) L'escrezione urinaria di acido urico superiore a 1100 mg giornaliera è associata ad un rischio del 50% di sviluppare calcoli di acido urico. L'approccio iniziale per questi individui prevede una restrizione dietetica delle purine. L'allopurinolo deve essere usato se le restrizioni alimentari non riducono l'escrezione di acido urico al di sotto di 1000 mg/die. In questo caso è richiesta la somministrazione del farmaco al fine di ridurre l'escrezione di acido urico al di sotto di 800 mg/die.

3) I pazienti che stanno per ricevere la radioterapia o la chemioterapia, che possono andare incontro a citolisi tumorale estesa, dovrebbero essere trattati per prevenire gli effetti acuti della nefropatia da acido urico e altre manifestazioni della sindrome da lisi tumorale.

E' stato evidenziato che l' aumento della concentrazione sierica di urato è proporzionale al grado di insufficienza renale ed e' stato definito come segue:

■ > 9 mg/dL se la concentrazione di creatinina plasmatica è ≤ 1,5 mg/dL;

- > 10 mg/dL se la concentrazione di creatinina sierica è compresa tra 1,5 e 2 mg/dL;
- > 12 mg/dL, con insufficienza renale in stadio avanzato.

E' stato stimato che il 5% dei pazienti trattati con allopurinolo deve sospendere la terapia per eventi avversi. Il suo utilizzo, soprattutto in pazienti con alterazione della funzionalità renale, predispone ad una maggior frequenza di reazioni indesiderate. In questi casi, l'elevata concentrazione del suo metabolita attivo, l'ossipurinolo, il quale possiede una più lunga emivita, è responsabile dello sviluppo degli effetti avversi più frequentemente riscontrati durante la terapia.

Le reazioni indesiderate note più frequenti sono diarrea, reazioni cutanee, cefalea ed eventi avversi ematologici.

Nell'uso corrente del farmaco l'incidenza di gravi reazioni cutanee è minore dell'1%. Seppur rare, le reazioni di ipersensibilità ad allopurinolo, (direttamente correlate ad alte concentrazioni plasmatiche del metabolita), possono risultare responsabili di una significativa morbilità e mortalità.

Studi recenti hanno dimostrato che un adeguato schema posologico iniziale e un approccio prescrittivo adeguato sono fondamentali per la prevenzione di tali complicanze. Sono stati infatti valutati e analizzati fattori importanti, al fine di migliorare e indirizzare l'approccio prescrittivo per prevenire tali effetti indesiderati.

Ad oggi nella rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti 3432 segnalazioni di sospette reazioni avverse nelle quali l'allopurinolo è stato riportato come farmaco sospetto (24%) o concomitante (76%). Delle 824 segnalazioni di ADR attribuite dal segnalatore all'allopurinolo, il 40% (332 schede) sono state definite gravi e il 78% ha coinvolto pazienti con età maggiore di 65 anni (648 schede). Il 79% delle reazioni avverse riguardano patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. In particolare si sottolinea che nella rete nazionale di farmacovigilanza l'allopurinolo è il farmaco più segnalato nei casi di epidermolisi bollosa (o sindrome di Lyell), con un alto tasso di mortalità.

APPROCCIO TERAPEUTICO E APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Esiste una stretta associazione tra la dose di allopurinolo e una pre-esistente compromissione renale nell'insorgenza di gravi effetti indesiderati. E' importante quindi scegliere il dosaggio adeguato del farmaco in base alla clearance della creatinina.

Vi è una scarsa adesione ai suggerimenti previsti dalle attuali linee guida in merito alla scelta del dosaggio iniziale del trattamento farmacologico in base alla clearance della creatinina, e dato ancor più preoccupante, è stata evidenziata una inappropriata prescrizione in termini di indicazione terapeutica. Infatti, l'allopurinolo viene comunemente prescritto anche a pazienti con lieve iperuricemia asintomatica, nonostante le linee guida ne prevedano l'uso terapeutico solo in particolari casi.

Da un recente studio è emerso che il 54,5% dei pazienti hanno ricevuto l'allopurinolo senza un aggiustamento della dose in base alla clearance della creatinina ed il 29,5% dei pazienti trattati, aveva una storia e un quadro clinico per il quale la somministrazione del farmaco non era necessaria. Questi dati sono in accordo con un altro studio, in cui il 36% dei pazienti trattati con allopurinolo che ha poi manifestato gravi reazioni di ipersensibilità, aveva ricevuto il farmaco senza una chiara e adeguata indicazione terapeutica. Questa recente revisione retrospettiva, ha monitorato e analizzato i pazienti ospedalizzati a causa dell'AHS per un periodo di quattro anni evidenziando che i pazienti coinvolti nelle reazioni avverse avevano un'età media di 69 anni, l'86% aveva un'insufficienza renale e che al 75% era stato somministrato un dosaggio troppo elevato di allopurinolo. Quasi l'80% dei pazienti aveva sviluppato manifestazioni cutanee, incluso esantema maculopapulare generalizzato, il 7% necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson ed

il 4% dermatite esfoliativa generalizzata. Il tasso di mortalità è stato del 18%, e solo nel 36% dei pazienti trattati, la terapia con allopurinolo era adeguata per la patologia, rilevando e confermando un approccio prescrittivo non sempre appropriato.

In accordo ai numerosi dati presenti in letteratura nell'ambito del *Progetto Viger* volto al monitoraggio delle reazioni avverse geriatriche, è emerso che l'allopurinolo rappresenta uno dei farmaci maggiormente prescritti nella fascia geriatrica ed è responsabile dell'insorgenza di reazioni avverse prevalentemente cutanee.

Con l'intento di andare ad analizzare nel dettaglio tali segnalazioni (tutte pervenute dal territorio lombardo) e verificare eventuali casi di inappropriata d'uso, abbiamo recuperato tutte le cartelle cliniche dei pazienti coinvolti nell'insorgenza di gravi reazioni avverse verosimilmente correlate alla somministrazione del farmaco antigotta.

L'accurata analisi delle cartelle cliniche ha messo in luce ulteriori importanti osservazioni. L'80% delle reazioni avverse insorte in seguito alla somministrazione terapeutica del farmaco antigotta, hanno interessato il tessuto cutaneo e sottocutaneo e, il 30% sono risultate reazioni gravi.

Il dato allarmante che emerge dalle analisi (così come riporta la **Tabella** sottostante riassuntiva dei casi recuperati a livello territoriale) è relativo ai diversi casi in cui i pazienti che sono andati incontro a gravi ADR da allopurinolo erano stati sottoposti ad un trattamento *non necessario secondo le linee guida sopra citate*.

Sulla base dei suggerimenti proposti dalle attuali linee guida, la terapia con allopurinolo (in termini di dosaggio e indicazione) è risultata non del tutto appropriata per il 70% dei pazienti. E' necessario però considerare che tale dato potrebbe essere significativamente sottostimato in quanto in alcuni casi non abbiamo potuto recuperare le informazioni necessarie per la valutazione del caso.

Uno dei pazienti coinvolti nella nostra analisi presentava un particolare polimorfismo nel gene HLA-B*5801, notoriamente correlato con l'insorgenza di gravi reazioni cutanee all'allopurinolo. La presenza di questo polimorfismo è responsabile di un aumento sensibilmente elevato del rischio di sviluppare reazioni avverse al farmaco, con la comparsa di lesioni cutanee e relative cicatrici.

I dati elaborati dalle nostre analisi, sono stati prontamente condivisi con il fitto network di clinici coinvolti nel nostro progetto. Contestualmente la regione Lombardia, al fine di ribadire le corrette linee guida per un approccio razionale del farmaco, ha inoltre ritenuto opportuno divulgare un Documento ufficiale sulla sicurezza d'uso del farmaco, predisposto dal nostro servizio di farmacovigilanza in collaborazione con il CRFV, contenente l'analisi dei casi "incriminati" e le indicazioni per utilizzo sicuro dell'allopurinolo. Il Documento è stato indirizzato a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella prescrizione, fornitura e somministrazione di medicinali a base di allopurinolo. In seguito alla divulgazione di tali informazioni, le segnalazioni di ADR correlate all'utilizzo del farmaco, sono significativamente diminuite suggerendo una positiva ricezione da parte dei medici prescrittori.

Tablelle cliniche relative alle sospette segnalazioni di reazioni avverse ad allopurinolo pervenute nell'ambito del Progetto Viger:

età/ sesso pz	Farmaco sospetto/ dosaggio	Indicazione	Farmaco concomitante	Reazione avversa/ gravità	Valori ematochimici	dechallenge/ rechallenge	Struttura
(71 anni) M	ALLOPURINO LO (150MG)	iperuricemia	amiodarone bisoprololo warfarin furosemide	Prurito ortopnea vertigine (non nota, non grave)	Acido urico: 6.71mg/dl	Dechallenge positivo Rechallenge negativo	ASL BERGAMO
(96 anni) F	ALLOPURINO LO (300MG) AMLODIPINA	iperuricemia	claritromicina oxatomide	Orticaria (nota, non grave)	Informazioni mancanti	Dechallenge positivo Rechallenge non eseguito	RSA GOLGI REDAELLI
(65 anni) M	ALLOPURINO LO (300MG)	iperuricemia	-	Reazione cutanea (noto, grave)	Creatinina: 2.57 mg/dl Acido urico: 11.57 mg/dl	Dechallenge positivo Rechallenge non eseguito	ASL BERGAMO
(84 anni) F	ALLOPURINO LO (300MG)	iperuricemia	-	Rash cutaneo diffuso (grave, nota)	Creatinina: 1.3 mg/dl Acido urico: 8.89mg/dl	Dechallenge positivo Rechallenge non eseguito	ASL BERGAMO
(68 anni) M	ALLOPURINO LO (150MG)	iperuricemia	atorvastatina olmesartan	Iperpiressia (nota, non grave)	Informazioni mancanti	Dechallenge positivo Rechallenge positivo	ASL MANTOVA
(73 anni) M	ALLOPURINO LO (300MG)	iperuricemia	olprezide tamsulosina	Edema faciale, eritema squamoso, prurito (nota, non grave)	Acido urico 8.98 mg/dl	Dechallenge positivo Rechallenge non eseguito	ASL BERGAMO
(81 anni) F	ALLOPURINO LO (150MG)	iperuricemia	metilprednisolone carvedilolo colecalfiferolo mirtazapina omeprazolo idroxina ticlopidina	Eruzioni papulovesicol ose degli arti, prurito (nota, non grave)	Creatinina: 2.31mg/dl Acido urico: 6.6 mg/dl	Dechallenge positivo Rechallenge non eseguito DECEDUTA 13/09/12	ASL BRESCIA
			lattulosio			per insufficienza renale acuta	
(75 anni) F	ALLOPURINO LO (150MG)	iperuricemia	idrossiclorochina	dispnea, prurito, eritema diffuso (nota, non grave)	Informazioni mancanti	Dechallenge positivo Rechallenge non eseguito	ASL PAVIA
(89 anni) M	ALLOPURINO LO (300MG)	iperuricemia	cardioaspirina congescor enalapril glucophage lasix nexium quetiapina	Lesioni da grattamento arti inferiori (nota, non grave)	Acido urico: 5.8mg/dl Creatinina: 3.60mg/dl	Dechallenge positivo Rechallenge non eseguito	ASL BRESCIA
(78 anni) F	ALLOPURINO LO (300MG)	iperuricemia	Lorazepam Congescor Coumadin Neorecormon Luvion Lasix	Sospetta Sindrome di Stevens Johnson (nota, grave)	presenza allele HLA B5801 Acido urico 9,7mg/dl Creatinina 1,04 mg/dl	Dechallenge positivo Rechallenge non eseguito	ASL BRESCIA

CONCLUSIONI

Numerosi studi clinici hanno evidenziato aree importanti di inapproprietezza dell'uso di allopurinolo nella quotidiana pratica clinica. La rilevazione di un'iperuricemia asintomatica non necessita di trattamento, a meno che i pazienti non siano a rischio di artrite gottosa, urolitiasi e tofi che giustifichino il trattamento antiiperuricemico.

circostanze specifiche giustificano trattamento per l'iperuricemia in soggetti asintomatici:

- Iperuricemia persistente con frequenti e significative concentrazioni di urato siericosuperiori a 13 mg/dL negli uomini e 10 mg/dL nelle donne.
- L'escrezione urinaria di acido urico in eccesso di 1100 mg giornaliera è associata ad un rischio del 50 per cento di sviluppare calcoli di acido urico.
- I pazienti che stanno per ricevere la radioterapia o la chemioterapia.

Si sottolinea inoltre, l'estrema importanza dell'adozione personalizzata di uno schema posologico differente in base al diverso quadro clinico, al fine di ottenere un effetto terapeutico favorevole, in tutti quei pazienti che devono necessariamente sottoporsi al trattamento farmacologico con allopurinolo.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

- Sutaria S et al. *Rheumatology* 2006; 45: 1422-31.
- Underwood M. *BMJ* 2006; 332: 1315-9.
- *BMJ Clinical Evidence*, 2008. Gout. www.clinicalevidence.bmj.com;
- Gout. *Rheumatology. Therapeutic Guideline* 2006.
- Colchicine. *Micromedex Healthcare Series*, 2009.
- Yü T, Gutman AB. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med* 1967; 67:1133.
- Yu TF. Urolithiasis in hyperuricemia and gout. *J Urol* 1981; 126:424.
- Kjellstrand CM, Cambell DC 2nd, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 1974; 133:349.
- Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J*. 2008;49(5):384-7
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Saag KG. Suboptimal physician adherence to quality indicators for the management of gout and asymptomatic hyperuricaemia: results from the UK General Practice Research Database (GPRD). *Rheumatology*. 2005;44(8):1038-42
- Atzori L, Pinna AL, Mantovani L, Ferrelli C, Pau M, Mulargia M, et al. Cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: 10 year observational survey of the dermatology department-cagliari university (Italy). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011.
- L.K. Stamp, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: A proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2529-2536.

- Jamal AB, Salma AH, Wafa AS, Ghadah A, Roaa A. The prescription of allopurinol in a tertiary care centre: appropriate indications and dose adjustment. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord.* 2012;5:53-7.
- Mikuls T, MacLean CH, Olivieri J, et al. Quality of care indicators for gout management. *Arthritis Rheum.* 2004;50:937-43. .
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* 1984;76:47-56.
- Stamp L, Gow P, Sharples K, Raill B. The optimal use of allopurinol: an audit of allopurinol use in South Auckland. *Aust N Z J Med.* 2000;30:567-72.
- Murray T, Goldberg M. Chronic interstitial nephritis: etiologic factors. *Ann Intern Med* 1975; 82:453.
- Takada M, Okada H, Kotake T, Kawato N, Saito M, Nakai M, Gunji T, Shibakawa M. Appropriate dosing regimen of allopurinol in Japanese patients. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(4):407-12.
- Chiu LS, Hu M, Ng MH, Yeung CK, Chan JC, Chang MM, Cheng SH, Li L, Tomlinson B. Association between HLA-B*58:01 allele and severe cutaneous adverse reactions with allopurinol in Han Chinese in Hong Kong. *Br J Dermatol.* 2012.