



P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
www.patientandcvr.com

Anno IV - N. 4, 2012

ISSN 2039-8360

Il paziente al centro del processo assistenziale

L'approccio multidisciplinare come strumento della moderna "patient-centered care"

Il Rischio Cardiovascolare nell'Iperuricemia Cronica Con E Senza Deposito di Urato

Al via la Survey CRISTAL

sulla gestione del "problema iperuricemia" nel mondo reale

Obiettivo 70%

I broncodilatatori nella pratica clinica

Valutazione e trattamento della funzione renale nell'anziano

Il paziente al centro del processo assistenziale L'approccio multidisciplinare come strumento della moderna "patient-centered care" <i>Giovambattista Desideri</i>	4
Il Rischio Cardiovascolare nell'Iperuricemia Cronica Con E Senza Deposito di Urato Al via la Survey CRISTAL sulla gestione del "problema iperuricemia" nel mondo reale <i>Claudio Borghi, Giovambattista Desideri</i>	6
Obiettivo 70% <i>Alessandro Filippi</i>	9
I broncodilatatori nella pratica clinica <i>Eugenio Roberto Cosentino, Elisa Rebecca Rinaldi, Claudio Borghi</i>	12
Valutazione e trattamento della funzione renale nell'anziano <i>Andrea Ungar, Iacopo Iacomelli, Antonella Giordano</i>	20

Editore

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionisinergie.com

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico
Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancia
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

Cristiana Vitale
Barbara Caimi
Elisa Rebecca Rinaldi

Segreteria di redazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
redazione@edizionisinergie.com

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

ROTO 3 Industria Grafica S.p.A.
Via Turbigo, 11/b - 20022 Castano Primo (MI)

Tiratura

32.000 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonchè per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2012 SINERGIE S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Il paziente al centro del processo assistenziale

L'approccio multidisciplinare come strumento della moderna "patient-centered care"

Giovambattista Desideri
Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

Nothing about me without me
Valerie Billingham
Through the Patient's Eyes
Salzburg Seminar, 1998

L'Italia non è il Paese più vecchio del mondo, ma quasi. A contenderle il primato è il Giappone dove gli ultrasessantenni rappresentano il 21% della popolazione rispetto al 20% della nostra Penisola. Nel corso degli ultimi centocinquant'anni l'aspettativa di vita della nostra popolazione è progressivamente aumentata grazie alle migliorate condizioni di vita della popolazione e ai continui progressi nell'*ars medendi* e nell'organizzazione sanitaria. L'allungamento della vita media ha comportato un progressivo cambiamento del panorama nosografico in ragione del riscontro sempre più frequente di quadri clinici dominati non più da una singola condizione morbosa ma da polipatologie di pari rilevanza clinica ed impatto prognostico. Ciò sta determinando un profondo ripensamento culturale sulla gestione più efficace delle patologie con una progressiva transizione da un approccio esclusivamente d'organo a una visione globale, dalla cura della singola malattia alla presa in carico della persona nella sua complessità clinica. Lo strumento fondamentale di questa moderna strategia assistenziale è l'approccio multidisciplinare che tiene conto da un lato delle molteplici connotazioni che le diverse condizioni morbose possono assumere nei diversi contesti clinici e dall'altro dei diversi

ambiti di competenza professionale che una determinata patologia può coinvolgere.

La moderna gestione multidisciplinare della malattia da deposito di urato rappresenta un chiaro esempio di transizione da un approccio esclusivamente d'organo ad una visione olistica del problema. Per secoli questa patologia è stata identificata con la podagra, il tipico attacco artritico acuto a livello dell'alluce. Del resto, la stessa denominazione di gotta, che risale al periodo medioevale, confinava la patologia a livello delle articolazioni (la goccia di "umore" - dal latino gutta - che cade nelle articolazioni e determina infiammazione). Nel corso degli anni i reumatologi ci hanno invece insegnato che il coinvolgimento articolare spesso assume sfumature distanti dal classico attacco acuto di gotta di cui Thomas Sydenam aveva dato una delle descrizioni più puntuali, derivando da ciò non trascurabili problemi di diagnosi differenziale con patologie, quali l'osteoartrosi, alle quali spesso viene erroneamente attribuita la responsabilità etiologica del quadro clinico. La stessa deposizione dei cristalli di urato monosodico a livello articolare - essenza fisiopatologica della malattia da depositi di urato - è un evento che occorre molto più frequentemente di quanto la classica estrinsecazione clinica della patologia possa far sospettare. I nefrologi ci hanno fatto poi comprendere come la lesività renale legata all'iperuricemia cronica sia qualcosa di più complesso della semplice deposizione di cristalli di urato e che sia innescata e sostenuta principalmente dallo sviluppo di un danno vascolare intrarenale. La medicina generale, pilastro por-

tante della moderna assistenza sanitaria, ci ha dimostrato come la malattia da depositi di urato non sia confinata ai "re crapuloni" ma interessi larghi strati nella popolazione al punto da rappresentare la più frequente atropatia infiammatoria nell'anziano. Ancora più rilevante è la diffusione dell'iperuricemia cronica che interessa circa il 12% della popolazione generale e circa il 30% delle popolazioni ultrasessantacinquenne. Infine, le evidenze epidemiologiche che si sono andate accumulando ormai da alcuni decenni hanno esteso il campo di interesse per questa patologia a quelle discipline che per estrazione culturale si occupano di prevenzione cardiovascolare e di dismetabolismo: internisti, geriatri, cardiologi e diabetologi sono oggi chiamati a gestire quegli aspetti di prevenzione cardiovascolare che ormai rappresentano elementi fondamentali della moderna gestione terapeutica della malattia da deposito di urato. L'iperuricemia cronica con e senza depositi di urato sembra comportarsi, infatti, esattamente come i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali intervenendo in chiave fisiopatologica in tutte le fasi del continuum che dall'esposizione ai fattori di rischio porta allo sviluppo di danno d'organo e quindi alla comparsa di eventi cardio- e cerebrovascolari. Quella che un tempo era considerata una malattia esclusivamente articolare ora veste i

panni della patologia cardio-nefro-metabolica la cui gestione deve necessariamente coinvolgere - in una logica di *patient-centered care* - diverse competenze professionali. L'opportunità di una discussione multidisciplinare sulle diverse sfaccettature fisiopatologiche e cliniche della malattia da deposito di urato ha ispirato prima il progetto "*Considerazioni! Su goTta, acido urico e rischio cardiovascolare: Evidenze, aspetti controversi e prospettive future - CRISTAL*", diffusamente discusso nella rivista, e ora, attraverso la survey CRISTAL, il "confronto sul campo" con chi giornalmente si cimenta con il problema iperuricemia.

Le riflessioni sulla gestione moderna della malattia di deposito di urato possono essere traslate "sic et simpliciter" alle altre tematiche affrontate in questo numero della rivista, dall'ipertensione arteriosa, alla broncopneumopatia cronica ostruttiva, all'insufficienza renale. La gestione globale di queste patologie, di cui l'approccio multidisciplinare rappresenta ancora una volta lo strumento efficace, è l'espressione moderna dell'assistenza incentrata sulla specificità del paziente. Se si corre dietro esclusivamente ai millimetri di mercurio, o ai volumi respiratori o al filtrato glomerulare e si trascura il resto si finisce inesorabilmente per... "far tornare i conti senza l'oste".

Il Rischio Cardiovascolare nell'Iperuricemia Cronica Con E Senza Deposito di Urato.

Al via la Survey CRISTAL sulla gestione del "problema iperuricemia" nel mondo reale

Claudio Borghi*, Giovambattista Desideri**

* Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

** Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

Il progetto è nato con l'obiettivo di generare conoscenza ed entusiasmo intorno ad una materia che racchiude nei livelli plasmatici di un semplice prodotto del nostro metabolismo un universo di conoscenze complesse che solo in un ambito di collaborazione multidisciplinare possono trovare la loro interpretazione

*If a man will begin with certainties, he shall end in doubts;
but if he will be content to begin with doubts, he shall end
in certainties.*

Francis Bacon, The Advancement of Learning, year 1605.

La gotta è una malattia metabolica dovuta ad un disordine del metabolismo delle purine che porta alla deposizione di cristalli di urato monosodico a livello articolare, con sviluppo di una reazione infiammatoria (artrite gottosa), e nei tessuti extra-articolari con formazione di depositi denominati tofi. La presenza di iperuricemia, definita dal riscontro di livelli circolanti di acido urico >6 mg/dL, rappresenta il prerequisito fondamentale per la deposizione a livello articolare e tissutale di urato. In ragione di ciò sempre più si parla di "**iperuricemia cronica con deposito di urato**" volendo con questa definizione indicare l'essenza fisiopatologica di una condizione clinica la cui denominazione "gotta" allo stato attuale delle conoscenze appare probabilmente obsoleta in quanto fa riferimento al convincimento ipocratico, molto seguito nel periodo medioevale, che l'eccesso di uno dei quattro umori (sangue, flegma, bile gialla e bile nera), dal cui equilibrio dipendeva il mantenimento di uno stato di salute, potesse portare al "gocciolamento" dell'umore medesimo nelle articolazioni dove determinava dolore e infiammazione. Nel corso degli ultimi decenni un crescente interesse è stato

rivolto da parte della letteratura epidemiologica al problema della patologia da dismetabolismo dell'acido urico e delle condizioni morbose ad essa correlate come determinanti del rischio cardio-nefro-metabolico in ragione del frequente riscontro di una significativa associazione tra iperuricemia cronica con e senza deposito di urato ed aumento del rischio relativo di complicanze cardiovascolari e/o renali. Le prime pionieristiche descrizioni di un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con malattia da deposito di urato hanno trovato conferma nel corso degli ultimi decenni in molteplici evidenze epidemiologiche di una stretta associazione tra dismetabolismo dell'acido urico e le diverse estrinsecazioni cliniche del continuum fisiopatologico che dall'esposizione ai fattori di rischio porta allo sviluppo di danno d'organo e, quindi, di eventi cardiovascolari, cerebrali e renali. La tematica appare di non trascurabile rilevanza se si considera che le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nelle civiltà occidentali e la loro incidenza dipende in maniera prevalente dall'intervento integrato di una

La presenza di iperuricemia, definita dal riscontro di livelli circolanti di acido urico >6 mg/dL, rappresenta il prerequisito fondamentale per la deposizione a livello articolare e tissutale di urato.

serie di fattori di rischio cardiovascolare che condizionano lo sviluppo della malattia aterosclerotica e promuovono le sue complicanze in conseguenza di meccanismi sovrapposti di trombosi vascolare. Nella realtà clinica quotidiana il panorama del rischio cardiovascolare appare molto più ampio di quello prospettato dall'approccio proposto dalla tradizionale epidemiologia basata sullo studio di Framingham in ragione dell'intervento di una serie di ulteriori determinanti del rischio cardiovascolare spesso ampiamente modificabili ed in grado di condizionare quello che viene conosciuto come "rischio cardiovascolare residuo" che è alla base dell'aumento della probabilità di sviluppare complicanze cardiovascolari che si osserva anche in presenza di un controllo adeguato dei principali fattori di rischio. Queste considerazioni hanno rappresentato l'elemento fondante del Progetto CRISTAL, acronimo di una riflessione multidisciplinare su una tematica di crescente attualità: "ConsideRazioni Su goTta, acido urico e rischio cardiovascolare. Evidenze, aspetti controversi e prospettive future". Il progetto è nato con l'obiettivo di generare conoscenza e condivisione al fine di concentrare nuovi interessi ed entusiasmo intorno ad una materia che racchiude nei livelli plasmatici di un semplice prodotto del nostro metabolismo un universo di conoscenze complesse che solo in un ambito di collaborazione multidisciplinare possono trovare la loro interpretazione. Il ruolo del dismetabolismo dell'acido urico nel contesto del rischio cardiovascolare è stato, infatti, discusso per anni senza che si riuscisse ad arrivare ad un consenso unanime, soprattutto in ragione del fatto che molte delle evidenze relative ad un possibile ruolo patogenetico dell'acido urico sono state ottenute in individui con marcata iperuricemia, o con segni clinici/laboratoristici della malattia gottosa francamente evidenti, mentre minore attenzione è stata inizialmente rivolta agli incrementi più con-

tenuti dell'uricemia. Nel Progetto CRISTAL c'è, quindi, l'intento di trovare un consenso intorno al tema del rischio cardio-nefro-metabolico del paziente con iperuricemia cronica con e senza deposito di urato senza alcuna volontà di giungere a conclusioni affrettate e unilaterali, nessun desiderio di forzare la mano alla epidemiologia ed alle evidenze, nessuna prevaricazione nei confronti di quanto è consolidato nell'ambito della reumatologia e del rischio cardiovascolare e nessuna volontà di creare un nuovo indirizzo clinico.

Nel pieno rispetto del suo piano di sviluppo il progetto CRISTAL, seguendo un approccio rigorosamente multidisciplinare, è partito dalla revisione critica di quelle evidenze della letteratura scientifica che hanno portato ad ipotizzare per l'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato un ruolo di rilievo nel panorama variegato delle condizioni fisiopatologicamente sottese al rischio cardio-

nefro-metabolico. Il primo traguardo di questo percorso conoscitivo è stato la pubblicazione del libro CRISTAL, revisione sistematica della letteratura degli ultimi anni sull'argomento (Figura 1). Il libro, che ha ricevuto l'endorsement delle Società Scientifiche nazionali interessate per estrazione culturale alle tematiche connesse con il dismetabolismo dell'acido urico, è stato presentato in occasione del recente Congresso Nazionale della Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa ed ha subito suscitato notevole interesse, evidente testimonianza dell'opportunità di discutere sull'argomento. Partendo da questa solida base di consenso il progetto CRISTAL passa ora alla sua fase più direttamente applicativa, quella del confronto culturale su ampia scala con la comunità clinica. Questo confronto verrà condotto attraverso la realizzazione di una survey che consentirà di raccogliere le impressioni del "mondo reale", quello della pratica clinica quotidiana, sul problema del rischio cardio-nefro-metabolico del paziente con iperuricemia cronica con e senza deposito di urato. Per questo motivo abbiamo pensato di riassumere brevemente in questo articolo alcuni elementi di riflessione, diffusamente trattati nel libro CRISTAL, quale punto di partenza per il dibattito scientifico che sarà avviato nelle prossime settimane con la Survey CRISTAL.

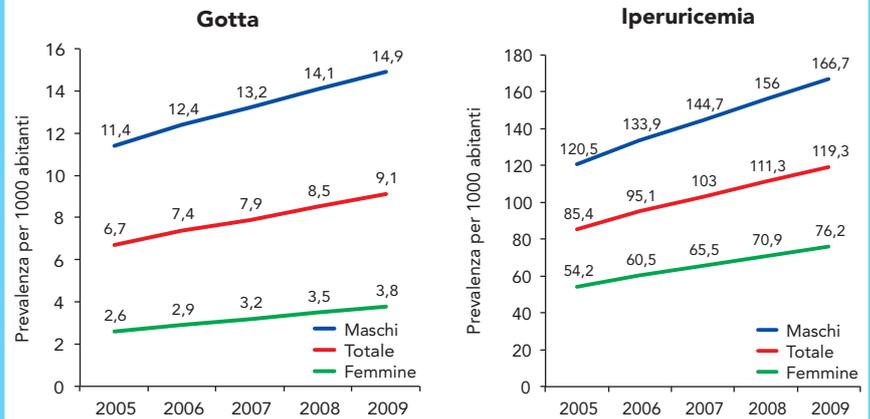
Nel pieno rispetto del suo piano di sviluppo il progetto CRISTAL, seguendo un approccio rigorosamente multidisciplinare, è partito dalla revisione critica di quelle evidenze della letteratura scientifica che hanno portato ad ipotizzare per l'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato un ruolo di rilievo nel panorama variegato delle condizioni fisiopatologicamente sottese al rischio cardio-nefro-metabolico.



Figura 1

nomico tale da consentire quegli eccessi alimentari a cui evidentemente veniva attribuito un ruolo fisiopatologico predominante. Nel corso degli ultimi decenni le mutate condizioni socio-economiche hanno consentito la diffusione delle abitudini alimentari improntate agli eccessi, un tempo appannaggio di "pochi eletti", alla larga maggioranza della popolazione. Prova ne è la diffusione epidemica nel mondo occidentale dell'obesità e delle patologie ad essa correlate, compreso il diabete mellito di tipo 2, addirittura in quelle fasce di età, quale quella pediatrica ed adolescenziale, che fino ad un recente passato ne erano interessate solo marginalmente. Non sorprende, quindi, che il valore medio dell'uricemia nelle popolazioni occidentali sia sostanzialmente raddoppiato dagli inizi del '900 ai giorni nostri. Nella popolazione maschile americana il valore medio dell'uricemia è passato da meno di 3.5 mg/dL degli anni '20 a 6.0 - 6.5 mg/dL degli anni '70 ed è in ulteriore aumento. I dati epidemiologici relativi alla nostra popolazione danno un'idea ancora più significativa della rilevanza crescente del "fenomeno iperuricemia". Nell'arco del quinquennio 2005-2010 la prevalenza dell'iperuricemia nella popolazione generale è passata dall'8.5% al 12% e quella della gotta dal 0.7% al 0.9% (Figura 2). Il fenomeno appare ancora più rilevante nella popolazione anziana dove la prevalenza dell'iperuricemia raggiunge circa il 40% negli uomini e il 24% nelle donne mentre quella della gotta è pari a circa il 5% degli uomini e dell'1% delle donne (Figura 3). Oggi la malattia da deposito di urato rappresenta una delle più comuni malattie dismetaboliche nell'anziano. Curiosa, ma di non trascurabile interesse sociologico, oltre che fisiopatologico, la descrizione di casi di iperuricemia cronica con deposito di urato addirittura in giovani modelle; in una società in cui spesso conta di più l'apparire che l'essere, una taglia 40 passa anche per l'uso, a dir poco improprio, di diuretici tiazidici di cui è da tempo nota la capacità di ridurre l'eliminazione renale dell'acido urico. La diffusione a macchia d'olio dell'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato in fasce di popolazioni sempre più ampie è il principale determinante del rinnovato interesse della comunità scientifica nei riguardi di una tematica che ha visto progressivamente estendersi i propri confini di pertinenza dalle patologie osteoarticolari a quelle metaboliche, cardiovascolari e renali.

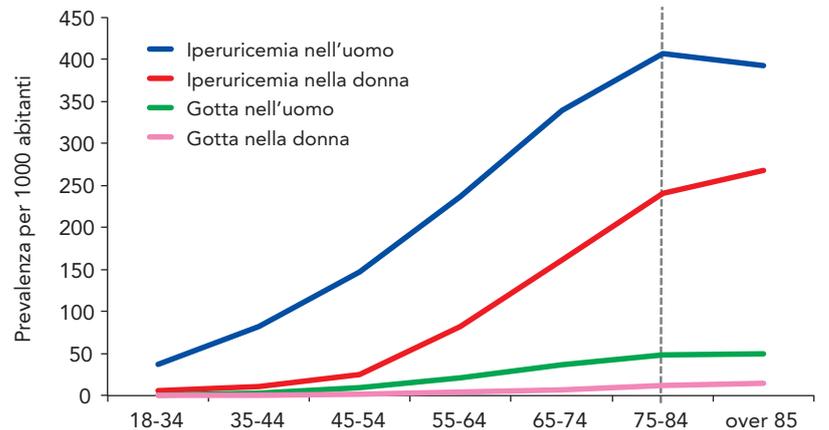
Variazioni della prevalenza dell'iperuricemia e della gotta nella popolazione italiana nel periodo 2005-2010



da Trifirò G, et al. Ann Rheum Dis, 2012

Figura 2

Prevalenza dell'iperuricemia e della gotta nelle diverse fasce di età della popolazione italiana



da Trifirò G, et al. Ann Rheum Dis, 2012

Figura 3

Rilevanza dell'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato nelle malattie cardiovascolari

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili collocano l'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato in una posizione di assoluto rilievo nel contesto delle patologie cardiovascolari conferendogli una responsabilità fisiopatologica certamente non trascurabile in tutte le fasi del continuum cardio-cerebro-renale che va dall'esposizione ai vari fattori di rischio, allo sviluppo di danno d'organo e alla comparsa di eventi cardiaci, cerebrali e renali. L'iperuricemia cronica, infatti, si comporta in modo non dissimile da fattori di rischio cardiovascolare tradizionali con i quali spesso

Associazione dell'iperuricemia cronica con o senza deposito di urato e fattori di rischio cardiovascolare

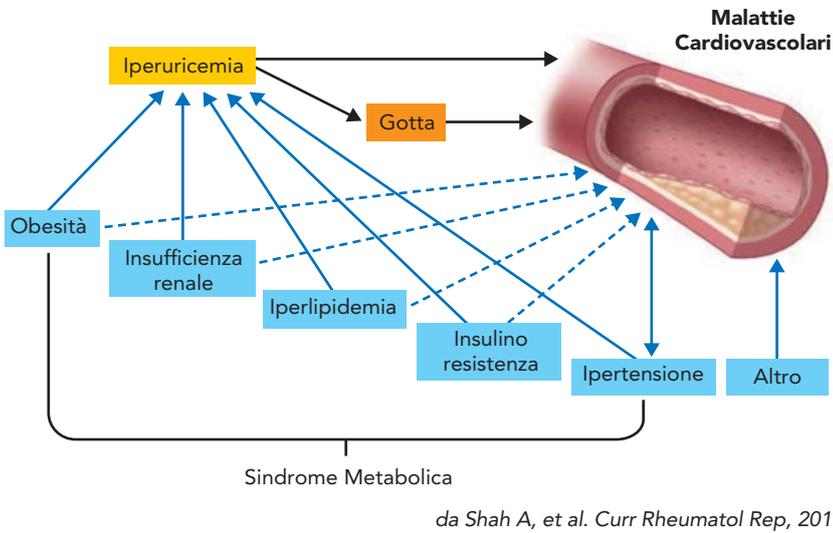


Figura 4

si associa in una relazione talmente stretta da lasciare supporre l'esistenza di un nesso patogenetico (Figura 4). Independentemente dalla tendenza dell'iperuricemia a combinarsi con gli altri fattori di rischio cardiovascolare è di non poca rilevanza fisiopatologica la dimostrazione, derivante da diversi studi epidemiologici, che l'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato è un predittore indipendente di eventi cardiovascolari, a conferma dell'ipotesi di una diretta lesività vascolare dell'iperuricemia suggerita dai modelli fisiopatologici (Figura 5). A questo riguardo lo studio di Framingham ha fornito una delle prime dimostrazione di un aumento del rischio di malattia coronarica e di angina pectoris (rischio relativo pari a 1.6 e 1.8, rispettivamente) nei pazienti di sesso maschile con iperuricemia

cronica con deposito di urato. Questo eccesso di rischio persisteva anche dopo aggiustamento per età, pressione sistolica, colesterolemia, body mass index, diabete ed assunzione di alcol. In linea con queste evidenze, l'analisi dei dati derivanti da 5.926 cittadini statunitensi partecipanti al National Health and Nutrition Survey (NHANES I) seguiti nel corso di un follow-up medio di 16.4 anni ha dimostrato una relazione positiva tra aumento dei livelli di uricemia e mortalità cardiovascolare; per ogni mg/dL di aumento dell'uricemia la mortalità cardiovascolare aumentava del 9% negli uomini e del 26% nelle donne. E' interessante notare come l'aumento del rischio di eventi cardiovascolari fatali al crescere dell'uricemia sia soprattutto evidente negli individui meno giovani al momento dell'arruolamento ad indicare la necessità di un certo intervallo di tempo affinché l'iperuricemia possa esplicare la propria lesività vascolare, in analogia con quanto ben

noto per tutti i fattori di rischio cardiovascolare ed in accordo con l'antico adagio "gutta cavat lapidem non vi sed saepe cadendo". Queste evidenze confermano quanto precedentemente osservato nella medesima popolazione nel corso di una survey di più

Relazione fisiopatologia tra l'iperuricemia cronica e le diverse componenti della sindrome metabolica

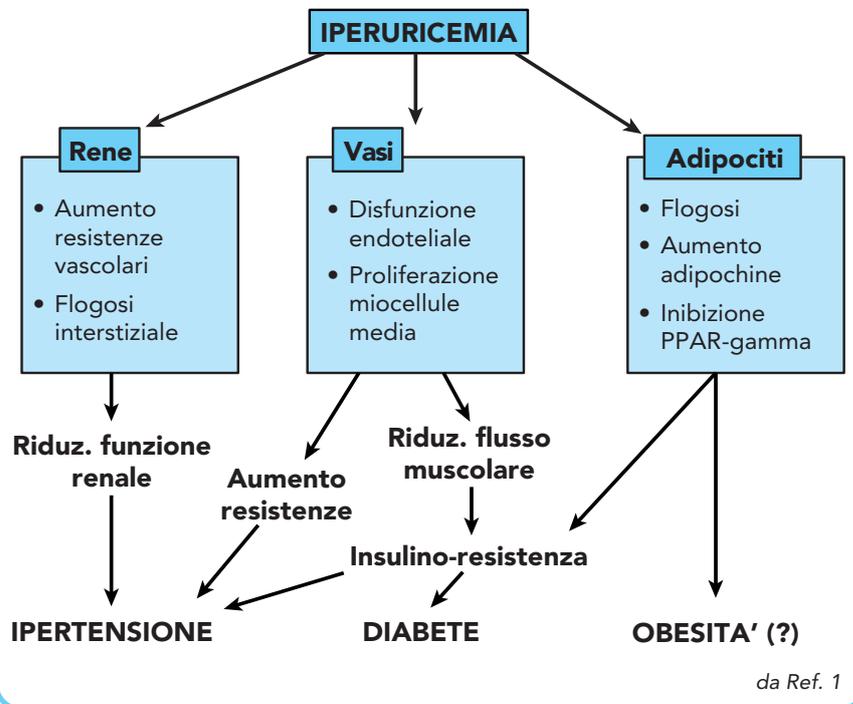


Figura 5

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili collocano l'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato in una posizione di assoluto rilievo nel contesto della patologie cardiovascolari conferendogli una responsabilità fisiopatologica certamente non trascurabile in tutte le fasi del continuum cardio-cerebro-renale che va dell'esposizione ai vari fattori di rischio, allo sviluppo di danno d'organo e alla comparsa di eventi cardiaci, cerebrali e renali.

breve durata che aveva dimostrato una mortalità per cardiopatia ischemica 5 volte maggiore tra le donne con uricemia >7 mg/dL rispetto a quanto osservato nelle donne con una uricemia <4 mg/dL. La relazione tra livelli di uricemia ed eventi cardiovascolari è evidente anche per livelli di uricemia moderatamente aumentati o ai limiti alti della norma e si osserva anche in pazienti con preesistente patologia cardiovascolare. Nel Preventive Cardiology Information System (PreCIS) Database Cohort Study, ad esempio, i livelli di uricemia sono risultati significativamente maggiori nei pazienti con pregressa diagnosi di coronaropatia rispetto a quanto osservato negli individui con anamnesi negativa per malattie cardiovascolari. Già a partire dal terzo anno di follow-up era evidente per ogni mg/dL di incremento dell'acido urico sierico un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause del 39%. Analogamente, nei pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo gli aumentati livelli sierici di acido urico sono risultati associati ad una peggiore prognosi con l'evidenza di una gradualità della relazione tra livelli di acido e probabilità di decesso. Il valore predittivo per eventi fatali e non dell'uricemia sembra essere addirittura superiore a quello del brain natriuretic peptide (BNP), sebbene in letteratura non sia stato ancora identificato un valore di "cut-off" prognosticamente validato. E' stato suggerito che l'iperuricemia cronica possa rivestire un valore prognostico anche nello scompenso in fase acuta. E' interessante notare come la presenza di depositi articolari di cristalli di urato rappresenti per sé un importante determinante dell'aumentato rischio cardiovascolare nel paziente iperuricemico. Analizzando i dati del programma di screening condotto nel Chang Gung Memorial Hospital in Taiwan dal 2000 al 2006 risulta evidente un rischio di eventi cardiovascolari fatali decisamente superiore nei pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato rispetto a quello osservato in quelli senza malattia da deposito di urato. Analogamente, nel Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) è stato osservato un più elevato rischio di eventi coronarici, mortalità per infarto miocardico, mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause nei pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato rispetto a quello osservato in quelli senza malattia da deposito di urato. Più recentemente, l'Health Professionals Follow-up Study ha confermato l'impatto prognostico sfavorevole dell'iperuricemia cronica con deposito di urato dimostrando un aumentato rischio di mortalità totale e di eventi coronarici fatali negli individui con anamnesi di manifestazione articolari da deposito di urato. Questi ultimi presentavano anche un aumentato

E' stato osservato un più elevato rischio di eventi coronarici, mortalità per infarto miocardico, mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause nei pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato rispetto a quello osservato in quelli senza malattia da deposito di urato.

Sulla base di questi dati è stato proposto che il target di uricemia <6 mg/dL indicato dalle linee guida per i pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato possa essere considerato anche ai fini della prevenzione cardiovascolare.

rischio di infarto miocardico non fatale rispetto agli individui senza malattia da deposito di urato. Una recente revisione sistematica della letteratura scientifica ha evidenziato come i dati attualmente disponibili concordino tutti nell'identificare l'iperuricemia cronica con deposito di urato come una condizione che espone chi ne è affetto ad un aumentato rischio cardiovascolare. In linea con questi dati, due recenti metanalisi che hanno preso in considerazione solo studi prospettici confermano che esiste una correlazione indipendente tra iperuricemia, anche lieve, ed incidenza di eventi coronarici, ictus e mortalità per tutte le cause. E' interessante notare come la relazione tra uricemia e rischio di eventi cardiovascolari inizi già a partire da livelli di uricemia pari a 5 - 5.5 mg/dL. Sulla base di questi dati è stato proposto che il target di uricemia <6 mg/dL indicato dalle linee guida per i pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato possa essere considerato anche ai fini della prevenzione cardiovascolare. Il frequente riscontro di un variabile grado di compromissione della funzione renale nei pazienti con iperuricemia cronica con e senza deposito di urato potrebbe giocare un ruolo non trascurabile nel condizionare la prognosi cardiovascolare di questi pazienti. Alcune evidenze suggeriscono, infatti, che la relazione tra uricemia e malattie cardiovascolari sia più rilevante in presenza di malattie renale cronica grave. A questo riguardo, alcune recenti evidenze lasciano supporre un ruolo indipendente dell'acido urico nello sviluppo di danno renale. In un ampio studio longitudinale prospettico condotto su 21.475 soggetti sani seguiti per oltre 7 anni, la presenza in condizioni basali di iperuricemia lieve comportava un aumento di circa il 26% del rischio di sviluppare insufficienza renale "de novo", anche dopo aver considerato vari fattori potenzialmente confondenti, incluso il livello di funzione renale basale. Inoltre, nello studio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) e nel Cardiovascular Health Study (CHS) su oltre 13000 partecipanti con normale funzione renale per ogni aumento di 1 mg/dL di uricemia si registrava un parallelo incremento del 7% dell'incidenza di insufficienza renale.

Iperuricemia cronica con e senza deposito di urato come target nella prevenzione cardiovascolare e nefro-metabolica

Numerose evidenze scientifiche suggeriscono che la riduzione dell'uricemia possa influenzare a diversi livelli il continuum cardiovascolare e renale lasciando intravedere la possibilità che l'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato possa costituire un target di prevenzione e/o terapia nell'ambito delle malattie cardiovascolari.

Terapia ipouricemizzante e fattori di rischio

La pionieristica intuizione di Davis di una relazione fisiopatologica tra iperuricemia cronica con deposito di urato ed ipertensione arteriosa ha trovato recentemente conferma nella dimostrazione ottenuta in adolescenti con ipertensione di grado I di recente diagnosi ed iperuricemici di una normalizzazione dei livelli pressori nel 67% dei casi dopo 4 settimane di trattamento con allopurinolo. Ancor più recentemente è stata descritta una significativa riduzione dei livelli pressori in adolescenti obesi con pressione normale-alta a seguito della riduzione dell'uricemia ottenuta con un inibitore della xantina ossidasi o con un uricosurico. È interessante notare che l'effetto della terapia ipouricemizzante sulla pressione arteriosa tende ad attenuarsi con il perdurare della condizione ipertensiva probabilmente a seguito dell'istaurarsi di un danno strutturale a livello vascolare. Analogamente a quanto osservato per la relazione tra iperuricemia cronica ed ipertensione arteriosa, alcune evidenze scientifiche, ancora preliminari ma abbastanza convincenti, di un miglioramento della sensibilità insulinica e di una riduzione dell'emoglobina glicata in corso di terapia ipouricemizzante suggeriscono la possibilità che la correzione dell'iperuricemia possa influenzare favorevolmente anche il metabolismo glicidico.

Terapia ipouricemizzante e danno d'organo

Numerose evidenze scientifiche suggeriscono che la terapia ipouricemizzante possa influenzare favorevolmente l'evoluzione del danno d'organo vascolare, cardiaco e renale. Il trattamento con allopurinolo, ad esempio, è risultato in grado di migliorare il quadro di disfunzione endoteliale nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare come nel caso della sindrome metabolica e nei pazienti con diabete mellito di tipo II ed ipertensione arteriosa. Risultati analoghi sono stati ottenuti anche nei forti fumatori, nei soggetti dislipidemici e nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. È interessante notare che l'inibizione della xantina ossidasi è risultata associata anche ad una significativa riduzione della massa ventricolare sinistra, valutata mediante risonanza magnetica nucleare, ed un trend verso una riduzione del volume tele-diastolico in pazienti con insufficienza renale cronica. Alcuni dati preliminari suggeriscono la possibilità che la terapia ipouricemizzante possa influenzare favorevolmente anche la progressione della malattia renale. I benefici effetti a livello renale indotti dal trattamento ipouricemizzante parrebbero soprattutto dipendenti dalla riduzione dell'uricemia, come suggerito dall'analisi post-hoc dei risultati dello studio Reduction of Endpoints in Non insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL), condotto in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia conclamata, che ha evidenziato come il rischio di eventi renali, definiti dal raddoppio dei livelli di creatinina o della comparsa di end stage renal disease, si riducesse del 6% per

Numerose evidenze scientifiche suggeriscono che la terapia ipouricemizzante possa influenzare favorevolmente l'evoluzione del danno d'organo vascolare, cardiaco e renale.

ogni 0.5 mg/dL di decremento dei livelli circolanti di acido urico nei primi 6 mesi dello studio.

Terapia ipouricemizzante e patologie cardiovascolari

Una serie di dati sperimentali e clinici suggeriscono la possibilità che la correzione dell'iperuricemia cronica possa rappresentare un strumento preventivo e/o terapeutico nei confronti delle malattie cardiovascolari. Nell'uomo la riduzione dei livelli circolanti di acido urico sembra associarsi, infatti, ad una migliore prognosi cardiovascolare. Dall'analisi post-hoc del già citato studio RENAAL è emerso come ogni decremento di 0.5 mg/dL dell'uricemia osservato nei primi 6 mesi di trattamento si associasse ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari del 5.3%, evidenza che supporta l'ipotesi che gli aumentati livelli di acido urico possano rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare modificabile, almeno nei pazienti diabetici nefropatici. Analogamente, nello studio GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE), condotto in pazienti con cardiopatia ischemica stabile, è stata osservata una riduzione delle concentrazioni di acido urico direttamente correlata ad una minore incidenza di eventi cardiovascolari, anche coronarici. In linea con queste evidenze è la dimostrazione di una migliore prognosi cardiovascolare nei pazienti con scompenso cardiaco trattati con dosaggi più alti di allopurinolo. Nel corso degli ultimi anni un numero crescente di evidenze scientifiche ha suggerito la possibilità che l'inibizione dell'enzima chiave nel metabolismo dell'acido urico, la xantina ossidasi, possa tradursi in effetti favorevoli anche sulla sofferenza ischemica del tessuto miocardico.

Il trattamento ipouricemizzante

Le raccomandazioni dell'European League Against Rheumatism e le linee guida dell'American College of Rheumatology raccomandano di mantenere l'uricemia al di sotto dei 6 mg/dL nei pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato al fine di prevenire la formazione di depositi articolari e tissutali di urato monosodico e di favorire la risoluzione dei depositi già presenti. A questo riguardo appare importante considerare che la presenza di depositi di urato trova estrinsecazione clinica in forma di artrite acuta solo in una parte dei casi. Studi basati sull'uso dell'ecografia articolare dimostrano, infatti, come la deposizione articolare di cristalli di urato monosodico si riscontri nei pazienti con malattia da deposito di urato in circa il 9% delle articolazioni esenti da segni clinici di flogosi. Ancora più interessante è l'evidenza di segni ecografici di deposito articolare di cristalli di urato monosodico nel 25% dei soggetti iperuricemici (uricemia

media 8.1 ± 0.9 mg/dL) clinicamente asintomatici e senza storia di artrite gottosa. Analogamente, studi basati sull'uso della risonanza magnetica nucleare dimostrano la presenza di alterazioni strutturali a livello di articolazioni esenti da segni di flogosi ad indicare la precocità del danno articolare nel paziente iperuricemico cronico non ancora gottoso secondo l'accezione tradizionale del termine. Queste evidenze indicano come la deposizione di cristalli di urato monosodico a livello articolare sia ben più frequente e precoce di quanto la clinica suggerisca. In piena assonanza con il danno articolare, anche la lesività cardiovascolare riconducibile alla presenza di iperuricemia cronica appare concretizzarsi per livelli di acido urico addirittura inferiori ai 6 mg/dL. Limitare l'approccio terapeutico dell'iperuricemia cronica ai soli casi in cui esiste l'evidenza clinica di depositi di urato - anamnesi di artrite acuta gottosa e/o tofi - significa probabilmente trascurare una quota non irrilevante di pazienti nei quali l'interessamento articolare è già presente e al tempo stesso espone una quota non meno rilevante ad aumentato rischio cardiovascolare. Ciò suggerisce l'opportunità di un monitoraggio routinario dell'uricemia nella pratica clinica, in analogia con quanto ormai codificato per la funzione renale e per i parametri del metabolismo glico-lipidico, e di una valutazione accurata, sulla scorta delle caratteristiche generali del paziente, dell'opportunità di impostare un trattamento ipouricemizzante in molti casi anche indipendentemente dal riscontro anamnestico della classica artrite gottosa e/o dalla presenza di tofi. Peraltro, le evidenze della letteratura scientifica, ancora preliminari ma decisamente incoraggianti, suggeriscono la possibilità che il medesimo target di uricemia raccomandato dalle linee guida (≤ 6 mg/dL) possa essere utilizzato anche ai fini della prevenzione cardiovascolare e renale nel paziente con iperuricemia con e senza deposito di urato. Il trattamento del paziente con iperuricemia cronica con e senza deposito di urato prevede nella generalità dei casi una combinazione delle modifiche dello stile di vita con un approccio di tipo farmacologico. Ciò in ragione del fatto che l'approccio non farmacologico può contribuire a ridurre i livelli di acido urico ma nella generalità dei casi da solo non è sufficiente a portare a target i livelli di uricemia. Ovviamente, l'approccio va modulato in relazione alle caratteristiche individuali del paziente con specifico riferimento all'eventuale presenza di condizioni cliniche concomitanti, quali eccedenza ponderale, ipertensione e dismetabolismo glicolipidico.

Limitare l'approccio terapeutico dell'iperuricemia cronica ai soli casi in cui esiste l'evidenza clinica di depositi di urato significa probabilmente trascurare una quota non irrilevante di pazienti nei quali l'interessamento articolare è già presente e al tempo stesso espone una quota non meno rilevante ad aumentato rischio cardiovascolare.

Terapia non farmacologica

In presenza di sovrappeso o obesità è importante prevedere un programma di esercizio fisico e di riduzione dell'introito calorico per ridurre l'eccedenza ponderale al fine di prevenire l'aumento dei livelli di uricemia e di favorire la riduzione degli stessi se aumentati. La riduzione dell'introito di purine con la dieta non riesce in genere a ridurre l'uricemia di più di 1 mg/dL. Peraltro, questo tipo di dieta è in genere poco gradita e sostanzialmente utile solo in quei soggetti con una alimentazione improntata all'eccessiva assunzione di purine. All'opposto, è poco utile nei pazienti con normali abitudini alimentari. Nonostante l'efficacia piuttosto limitata nel ridurre i livelli di uricemia l'approccio non farmacologico deve essere sempre proposto e fortemente consigliato al paziente. La dieta dovrebbe prevedere un consumo preferenziale di proteine derivate da latticini a basso contenuto lipidico limitando invece il consumo di carne e pesce, un ridotto contenuto in grassi saturi e la sostituzione dei glicidi semplici con quelli complessi. Le diete ipoproteiche trovano invece migliore indicazione in presenza di insufficienza renale. Anche il consumo di bevande edulcorate con fruttosio va evitato in quanto questo zucchero favorisce la produzione di acido urico. Analoga limitazione deve riguardare l'introito di alcol in quanto questa sostanza può venire metabolizzata a lattato che compete con l'acido urico per l'eliminazione renale. La birra scura e alcuni vini rossi, inoltre, contengono purine.

Terapia farmacologica

La riduzione farmacologica dei livelli circolanti di acido urico può essere ottenuta nella pratica clinica aumentandone l'eliminazione a livello renale o interferendo con la sua sintesi.

I farmaci uricosurici, che in Italia non sono registrati per il trattamento della malattia da deposito di urato, rappresentano un'opzione terapeutica efficace nei pazienti con normale funzione renale ma sono relativamente controindicati nei pazienti con nefrolitiasi. Attualmente l'unico farmaco con un effetto uricosurico rilevante disponibile nel nostro Paese è il sulfipirazone che però non ha l'indicazione in scheda tecnica per il trattamento dell'iperuricemia.

Gli inibitori della xantina ossidasi, allopurinolo e febuxostat, rappresentano il trattamento di più comune utilizzo per ridurre i livelli circolanti di acido urico e secondo le linee guida dell'American College of Rheumatology vanno considerati la prima linea di intervento farmacologico nei pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato. Gli inibitori della xantina ossidasi bloccano il metabolismo delle purine alla formazione di ipoxantina e di xantina, intermedi metabolici che vengono eliminati come tali. Proprio in ragione del loro meccanismo di azione, e in accordo con le relative indicazioni terapeutiche, questi farmaci possono essere utilizzati indipendentemente dalle cause di iperproduzione di acido urico. Allopurinolo e febuxostat, pur

Gli inibitori della xantina ossidasi, allopurinolo e febuxostat, rappresentano il trattamento di più comune utilizzo per ridurre i livelli circolanti di acido urico e secondo le linee guida dell'American College of Rheumatology vanno considerati la prima linea di intervento farmacologico nei pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato.

agendo sullo stesso enzima, presentano alcune differenze farmacologiche. Allopurinolo è un inibitore relativamente debole della xantina ossidasi che a basse dosi agisce come substrato per questo enzima ("inibitore suicida" della xantina ossidasi) mentre ad alte dosi si comporta come un inibitore non competitivo. A differenza dell'allopurinolo, febuxostat non è un composto purino-simile ma un inibitore selettivo sia della forma ridotta che della forma ossidata della xantina ossidasi con una potenza superiore a quella di allopurinolo, come evidenziato da vari studi clinici controllati di confronto allopurinolo vs febuxostat. Allopurinolo, inoltre, viene metabolizzato ad ossipurinolo, metabolita attivo che viene eliminato dal rene, cosa che ne impone la riduzione della dose in presenza di insufficienza renale. Febuxostat è ampiamente 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. Febuxostat rispetto ad allopurinolo non presenta interferenze farmacologiche con farmaci di comune utilizzo nel paziente con iperuricemia cronica e deposito di urato, quali colchicina ed indometacina, o più in generale per il trattamento delle comorbidità spesso associate quali ad esempio farmaci o antiacidi. Inoltre, febuxostat non richiede alcun aggiustamento posologico nei pazienti anziani o con insufficienza renale di grado lieve-moderato, evenienza frequente nella popolazione geriatrica che è quella in cui l'iperuricemia cronica con deposito di urato è spesso associata a comorbidità.

L'efficacia dei due inibitori della xantina ossidasi attualmente disponibili nel nostro Paese è stata valutata su un totale di circa 5200 pazienti nel corso di 3 principali trial clinici randomizzati controllati e di 1 studio in aperto a lungo termine.

Nel Febuxostat, Allopurinol Controlled Trial (FACT) Study 762 pazienti (età media 52 anni) con iperuricemia cronica (>8.0 mg/dL) e deposito di cristalli di urato sono stati randomizzati a ricevere febuxostat (80 mg o 120 mg) oppure allopurinolo (300 mg) in monosomministrazione giornaliera per 52 settimane. L'endpoint primario era rappresentato dal raggiungimento di una uricemia <6.0 mg/dL nelle ultime 3 misurazioni mensili. La riduzione dell'incidenza degli attacchi artrici acuti e dell'area interessata da tofi rappresentavano gli endpoint secondari. L'endpoint primario è stato raggiunto nel 53% dei pazienti trattati con febuxostat 80 mg, nel 62% di quelli trattati con

febuxostat 120 mg e nel 21% dei pazienti randomizzati a ricevere allopurinolo 300 mg al dì ($p < 0.001$ per entrambi le dosi di febuxostat versus allopurinolo). Analogamente, la riduzione dell'area interessata da tofi risultava superiore nei pazienti trattati con febuxostat 80 mg (-83%) e 120 mg (-66%) rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con allopurinolo (-50%).

Nello studio APEX 1.072 pazienti (età media 52 anni) con iperuricemia cronica (>8.0 mg/dL) e deposito di cristalli di urato e creatinemia normale oppure moderatamente elevata (>1.5 e ≤2.0 mg/dL) sono stati randomizzati al trattamento per 28 settimane con febuxostat (80 mg/die, 120 mg/die o 240 mg/die), allopurinolo (300 mg/die o 100 mg/die, in relazione alla funzione renale) o placebo. L'endpoint primario, rappresentato da una uricemia <6 mg/dL nelle ultime tre misurazioni mensili, è stato osservato in una percentuale significativamente più elevata di pazienti assegnati al trattamento con febuxostat (80 mg = 48%; 120 mg = 65%; 240 mg = 69%) rispetto a quanto osservato nei pazienti assegnati ad allopurinolo (22%) o placebo (0%) (Figura 6).

Lo studio CONFIRMS ha reclutato 2.269 pazienti (età media 53 anni) con iperuricemia (>8.0 mg/dL) cronica e deposito di cristalli di urato che sono stati randomizzati a ricevere febuxostat 40 mg/die oppure 80 mg/die, oppure allopurinolo 300 mg/die (200 mg/die se era presente una compromissione lieve-moderata della funzione renale) e ha valutato oltre alla riduzione dell'uricemia anche la tollerabilità cardiovascolare di febuxostat ed allopurinolo. L'endpoint primario era rappresentato dalla proporzione di pazienti con uricemia <6.0 mg/dL alla visita finale. Al termine del follow-up febuxostat 40 mg è risultato non inferiore ad allopurinolo nel raggiungimento dell'endpoint primario (45% vs 42%), mentre febuxostat 80 mg è risultato superiore ad entrambi (67%, $p < 0.001$). I due trattamenti farmacologici, ai dosaggi testati nello studio, sono risultati ugualmente tollerati, anche per ciò che attiene gli eventi cardiovascolari.

Nello studio Febuxostat/allopurinol Comparative Extension Long-term (EXCEL), della durata di 3 anni, sono stati arruolati 1.086 pazienti che avevano completato gli studi FACT e APEX. I pazienti sono stati trattati con una somministrazione giornaliera di febuxostat 80 mg o 120 mg o allopurinolo 300 (dosaggio ridotto a 100 mg in presenza di una creatinemia >1.5 mg/dL e <2.0 mg/dL). Durante i primi 6 mesi dall'arruolamento erano possibili modifiche di dosaggio o del farmaco in uso per i pazienti che non raggiungevano il target di uricemia compreso tra 3 e <6 mg/dL. A partire dal sesto mese i pazienti mantenevano la terapia a dose fissa con febuxostat 80 mg, 120 mg o allopurinolo. Dopo il primo mese dall'arruolamento il target di uricemia <6 mg/dL è stato raggiunto in più dell'80% dei pazienti trattati con febuxostat 80 mg o 120 mg e solo nel 46% dei pazienti trattati con allopurinolo. Nel corso dei primi 6 mesi è stato necessario modificare la terapia in corso più frequentemente nei pazienti in trattamento con allopurinolo (59%) rispet-

Questi risultati dimostrano la superiore efficacia terapeutica di febuxostat rispetto ad allopurinolo tale da consentire il raggiungimento ed il mantenimento del target minimo raccomandato di 6 mg/dL nella larga maggioranza dei pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato arruolati negli studi sopra descritti.

to a quanto osservato nei pazienti trattati con febuxostat 80 mg (25%) o 120 mg (31%). La più frequente causa di sostituzione di allopurinolo (57% dei casi) è stato il mancato raggiungimento del target <6 mg/dL. Il mantenimento di livelli circolanti di acido urico <6.0 mg/dL ha determinato una riduzione delle riaccutizzazioni artritiche fino a percentuali prossime allo 0%. Nel corso dello studio è stata osservata la risoluzione dei tofi nel 46%, nel 36% e nel 29% dei pazienti trattati con febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg e allopurinolo, rispettivamente.

Questi risultati dimostrano la superiore efficacia terapeutica di febuxostat rispetto ad allopurinolo tale da consentire il raggiungimento ed il mantenimento del target minimo raccomandato di 6 mg/dL nella larga maggioranza dei pazienti con iperuricemia cronica con deposito di urato arruolati negli studi sopra descritti. Un altro elemento di rilevante interesse per il clinico che gior-

nalmente si confronta con la gestione dell'iperuricemia cronica con deposito di urato è rappresentato dalla maneggevolezza di febuxostat, evidenziata anche in pazienti particolarmente suscettibili di sviluppare reazioni indesiderate ai farmaci quali quelli con compromissione della funzione renale o gli anziani "fragili". Nei pazienti con compromissione lieve-moderata della funzione renale (>1.5 e ≤2.0 mg/dL) arruolati nello studio APEX il target di uricemia <6 mg/dL è stato, infatti, raggiunto nel 44% dei pazienti trattati con febuxostat 80 mg, nel 45% di quelli trattati con febuxostat 120 mg e nel 60% dei quelli trattati con febuxostat 240 mg, mentre nessuno dei pazienti assegnati al trattamento con allopurinolo 100 mg (0%, p<0.05 vs febuxostat) ha raggiunto il target previsto dallo studio (Figura 6). E' interessante notare come nel corso delle 28 settimane dello studio non siano state osservate differenze tra i diversi gruppi di trattamento in termini di incidenza di eventi avversi seri. Risultati analoghi sono stati osservati anche nello studio CONFIRMS in cui i 2/3 dei pazienti arruolati presentavano una compromissione lieve (≈47%) o moderata (≈18%) della funzione renale definitiva sulla base di un filtrato glomerulare stimato compreso rispettivamente tra 60 e 80 mL/min e tra 30 e 59 mL/min. Nel corso dello studio il raggiungimento del target di uricemia <6 mg/dL è risultato significativamente più frequente

nei pazienti trattati per febuxostat 40 mg (50%) o 80 mg (72%) rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con allopurinolo (42%). Questa maggiore efficacia di febuxostat rispetto ad allopurinolo nel ridurre i livelli circolanti di uricemia è stata osservata anche nei soggetti anziani. L'analisi post-hoc dei dati relativi ai 374 pazienti di età >65 anni (età media 70 anni) arruolati nello studio CONFIRMS ha evidenziato come il target di uricemia <6 mg/dL sia stato raggiunto più frequentemente in corso di trattamento con febuxostat 40 mg (62%) o 80 mg (82%) rispetto a quanto osservato in corso di trattamento con allopurinolo (47%) (Figura 7). Il dato appare ancor più rilevante se si considera che la pressochè totalità dei pazienti anziani avevano una compromissione lieve (37%) o moderata (61%) della funzione renale (Figura 7) e presentavano caratteristiche di comorbidità e politerapia tali da renderli pienamente rappresentativi della tipologia di pazienti che si incontrano nella pratica clinica quotidiana. Questi dati indicano l'efficacia e la maneggevolezza di febuxostat anche in presenza di una compromissione lieve-moderata della funzione renale, evenienza frequente soprattutto negli anziani per i quali il trattamen-

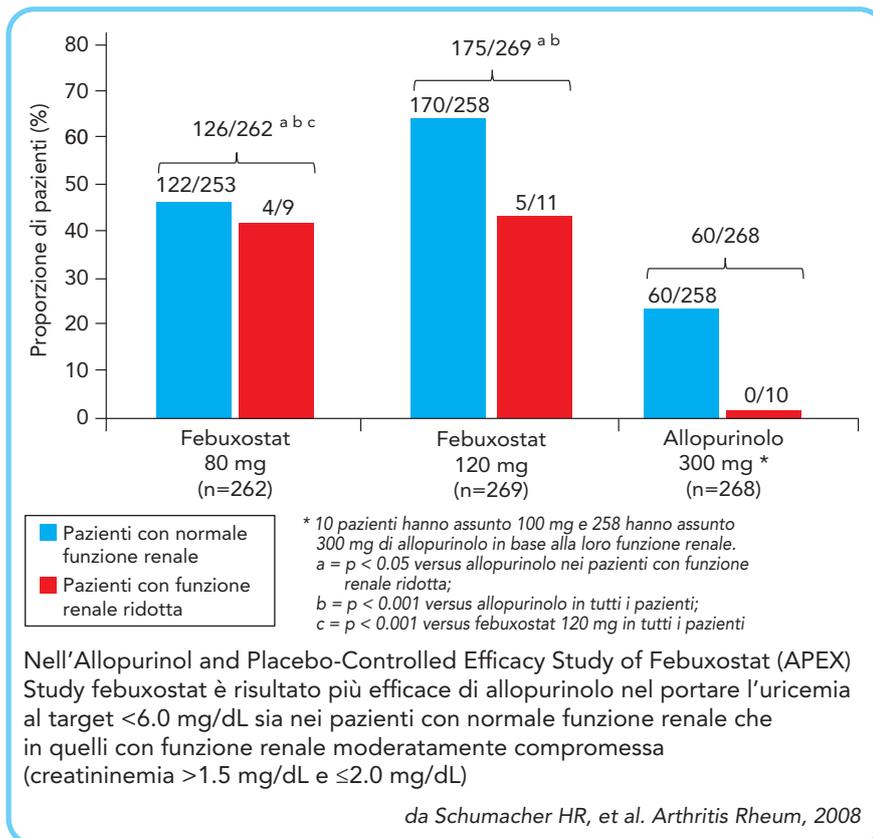


Figura 6

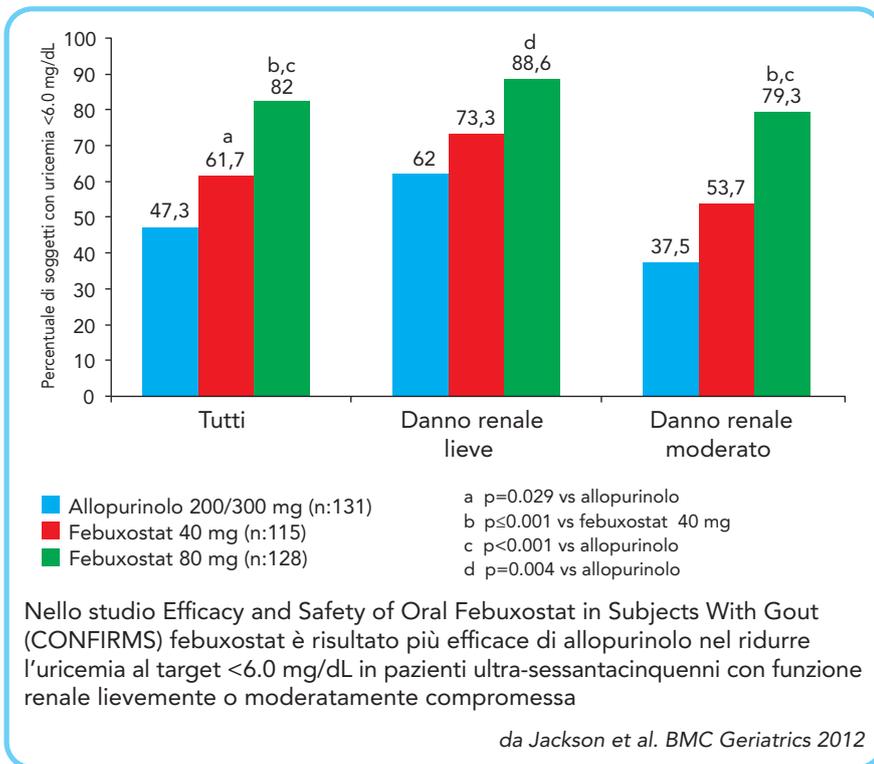


Figura 7

to con allopurinolo finisce non di rado per rappresentare una opzione terapeutica scarsamente utilizzabile in ragione della necessità di dover ridurre la dose in presenza di un filtrato glomerulare compromesso.

A tale riguardo appare utile una considerazione sull'incidenza di eventi cardiovascolari in corso di trattamento con febuxostat da cui deriva l'annotazione riportata nella scheda tecnica che il farmaco non è raccomandato nei pazienti con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco congestizio. Negli studi APEX e FACT l'incidenza di eventi cardiovascolari definiti dalla Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) - morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale - con febuxostat è risultata numericamente superiore rispetto a quella con allopurinolo. I fattori di rischio individuati nei pazienti che hanno sviluppato questi eventi sono stati una storia clinica di malattia aterosclerotica e/o di infarto miocardico oppure di insufficienza cardiaca congestizia. Questa differenza nella frequenza degli eventi cardiovascolari non ha raggiunto la significatività statistica e, soprattutto, non è stata identificata alcuna relazione causale con il farmaco. Peraltro, questa evidenza non ha trovato alcuna conferma nello studio CONFIRMS nel corso del quale la percentuale di eventi cardiovascolari APTC è risultata assolutamente insignificante, pari allo 0,0% nei soggetti trattati con febuxostat 40 mg e allo 0,4% nei soggetti trattati con febuxostat 80 mg o allopurinolo.

Considerando globalmente gli studi APEX, FACT e CONFIRMS l'incidenza degli eventi cardiovascolari segnalati è stata di 0,7 vs 0,6 eventi per 100 anni paziente. Alla luce dei dati attualmente disponibili l'annotazione di cui sopra sembra, quindi, dover essere interpretata sostanzialmente come un invito a monitorizzare i pazienti in trattamento secondo il principio della prudenza che deve sempre ispirare ogni atto medico.

Nella loro globalità le evidenze della letteratura scientifica testimoniano una maggiore efficacia terapeutica e minori effetti indesiderati di febuxostat rispetto ad allopurinolo tali da consentire il raggiungimento ed il mantenimento del target di uricemia <6 mg/dL indicato dalla raccomandazioni internazionali nella gran parte dei pazienti in cui si rende necessario un trattamento ipouricemizzante.

La SURVEY CRISTAL

Il ruolo dell'acido urico e dei suoi livelli plasmatici e dei suoi depositi articolari e tissutali come

fattori di rischio cardiovascolare e nefro-metabolico è ancora oggi oggetto di attivo dibattito senza che si sia raggiunto un consenso generale in senso affermativo o negativo, probabilmente in ragione del fatto che il problema è stato spesso affrontato in maniera mono-disciplinare, come elemento di indagine associato o collaterale allo studio di un altro obiettivo (es. sindrome metabolica, diabete mellito). Il limite per cercare di dissolvere il mistero che circonda l'acido urico come fattore di rischio cardiovascolare sembra essere proprio la natura disparata delle osservazioni e la mancanza di un approccio sistematico al problema che permetta di definirne prima i contorni e poi la sagoma ed alla fine i lineamenti più fini. Queste considerazioni, come già detto nella premessa di questo testo, hanno rappresentato la base di partenza del Progetto CRISTAL che è nato con la finalità di affrontare il problema in maniera ampia, multidisciplinare, coinvolgendo intorno ad un unico tavolo tutti coloro che giornalmente si trovano a prendere decisioni in merito a come comportarsi nel paziente iperuricemico senza avere la certezza se alle spalle di livelli plasmatici di acido urico che possono apparire innocui si nasconde invece un nemico per il sistema cardiovascolare. Il primo passo di questo ambizioso programma è stata la disamina critica delle evidenze della letteratura scientifica sull'argomento raccolte in volume di agevole consultazione che consente a chi voglia contribuire alla "soluzione del mistero" di confrontare le proprie esperienze con la letteratura internazionale. Il passo immediatamente successivo del percorso di "conoscen-



Figura 8

za e condivisione" del Progetto CRISTAL è rappresentato dal "confronto sul campo" con chi quotidianamente si trova a gestire il paziente con iperuricemia cronica con e senza deposito di urato. Per facilitare questo confronto la piattaforma informatica di Patient and Cardiovascular Risk verrà messa a disposizione di medici di medicina generale e degli specialisti per estrazione culturale maggiormente interessati alle tematiche connesse con il dismetabolismo dell'acido urico nell'ambito della Survey CRISTAL (Figura 8). La Survey verrà realizzata attraverso la compilazione - in forma assolutamente anonima - di un questionario (che sarà disponibile sia online che in formato cartaceo) sulle tematiche di maggiore rilevanza relativamente al ruolo dell'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato nel complesso mosaico fisiopatologico e terapeutico delle malattie cardiovascolari. La Survey CRISTAL fornirà una precisa fotografia della percezione del "problema iperuricemia" e dell'approccio gestionale a questa condizione clinica nel contesto del mondo reale. I risultati della Survey CRISTAL saranno presentati e discussi nelle pagine di Patient and Cardiovascular Risk che ospiteranno, secondo i principi della trasparenza dell'informazione, anche i nominativi di tutti coloro che avranno partecipato alla Survey. L'analisi critica dei risultati rappresenterà un momento fondamentale nel percorso di "conoscenza e condivisione" che anima il Progetto CRISTAL perché consentirà di portare il livello di confronto su elementi di riflessione condivisi e, soprattutto, percepiti come più rilevanti dalla comunità scientifica. Maggiore sarà la partecipazione alla survey maggiore sarà, evidentemente, la solidità delle informazioni raccolte. La Survey CRISTAL verrà avviata a partire dal 1 marzo 2013 e si protrarrà per 6 mesi. La presentazione dei primi risultati è prevista per il mese di settembre dell'anno prossimo. Sir Francis Bacon ci insegna che se si parte da dubbi si arriva a certezze! Il progetto CRISTAL è partito da dubbi.....

IL BOARD CRISTAL

CLAUDIO BORGHI

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche -
Università di Bologna*

GIOVAMBATTISTA DESIDERI

*Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze
della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi
dell'Aquila*

*UO Geriatria, Ospedale SS. Filippo e Nicola, Avezzano,
L'Aquila*

GUIDO GRASSI

Clinica Medica, Università Milano-Bicocca, Milano

NAZZARENA MALAVOLTA

*UO - Medicina Interna-Reumatologia, Policlinico S.Orsola,
Bologna*

EDOARDO MANNUCCI

*Agenzia Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze*

MARIA LORENZA MUIESAN

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche -
Università di Brescia & 2ª Medicina Generale - Spedali
Civili Brescia*

ROBERTO PONTREMOLI

*IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino
IST Istituto Nazionale per la ricerca sul Cancro, Genoa,
Italy*

LEONARDO PUNZI

*Cattedra ed Unità Operativa Complessa di Reumatologia,
Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova*

STEFANO TADDEI

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

Lecture consigliate

1. Considerazioni Su goTta, Acido urico e rischio cardiovascolare. Evidenze, aspetti controversi e prospettive future - CRISTAL. Sinergie Edizioni Scientifiche. 2012.
2. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. 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 (ESCIIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312-24.
3. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care & Research* 2012;64(10):1431-1446.
4. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gout Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012;64(10):1447-1461.

Obiettivo 70%

Alessandro Filippi
MMG Responsabile Area Cardiovascolare della SIMG

La diagnosi d'ipertensione arteriosa e le successive decisioni terapeutiche sono basate su un unico elemento: il valore di PA misurato. L'alternativa più semplice, economica ed immediatamente praticabile è costituita dall'automisurazione domiciliare che, tra l'altro, presenta una migliore correlazione con gli eventi CV rispetto alla misurazione in studio

L'ipertensione arteriosa è il principale fattore di rischio modificabile per le malattie cardiovascolari (CV) che, al loro volta, rappresentano la principale causa di mortalità, morbilità e disabilità nei nostri paesi. In Italia più di 15 milioni di persone presentano valori pressori eccessivamente elevati; è evidente come raggiungere un adeguato controllo pressorio in tale massa di persone rappresenti un enorme vantaggio non solo in termini di salute, ma anche di impatto economico e sociale. Negli ultimi anni, inoltre, il progressivo decremento dei costi dei farmaci anti-ipertensivi ha reso il rapporto costo-efficacia della terapia estremamente vantaggioso. Trattare oltre 15 milioni di persone e, soprattutto, ottenere un buon controllo pressorio generalizzato, è un impegno enorme, da ogni punto di vista. Negli ultimi decenni sono state realizzate innumerevoli iniziative nel campo dell'ipertensione arteriosa: linee guida, corsi di formazioni, ecc. Sfortunatamente i miglioramenti non sono ancora sufficienti. Un recentissimo studio ha valutato il livello di controllo dell'ipertensione in Italia riportato negli studi osservazionali e nelle survey dal 2005 al 2001 (J Hypertens. 2012 Jun;30:1065-74.) riscontrando che il 37% dei soggetti trattati raggiungono il controllo pressorio. Ovviamente non è né possibile né opportuno raggiungere il 100% di controllo: esistono ipertensioni veramente resistenti ed esistono pazienti con gravi copatologie per i quali non ha senso uno sforzo straordinario per raggiungere valori pressori perfetti; esiste inoltre anche uno spazio legato alla scelta informata del paziente che può decidere di non adottare in toto o in parte le terapie necessarie per raggiungere l'obiettivo pressorio. Tra il 100% e il 37% esiste però un amplissimo spazio di miglioramento. Ma quali sono gli ostacoli che si incontrano nella pratica clinica? Anche questi sono ben noti e dipendono in parte dal medico, in parte dal paziente e in parte dalla loro interazione. Schematicamente i problemi maggiori sono:

- le misurazioni della pressione non sono accurate
- il paziente non si presenta per i controlli
- il paziente non assume correttamente la terapia
- il medico non aumenta/modifica la terapia quando necessario

In questo quadro s'inserisce anche la collaborazione tra MMG e specialisti, essenziale nel caso d'ipertensione secondaria o d'ipertensione "veramente" resistente.

Misurazione corretta della PA

La diagnosi d'ipertensione arteriosa e le successive decisioni terapeutiche sono basate su un unico elemento: il valore di PA misurato. E' ben noto che il mancato rispetto delle indicazioni alla corretta misurazione (Tabella 1) comporta errori anche gravi e, comunque, molto rilevanti per la diagnosi, per la stadiazione e per le scelte della terapia. Appare quindi sorprendente come questo aspetto non venga adeguatamente valorizzato nella pratica quotidiana. Scorrendo la tab 1 si può però notare come la tecnica non sia affatto banale e comporti non solo attenzione, ma un periodo di tempo difficilmente compatibili con la realtà di lavoro della medicina generale. In altre parole, è probabile che un certo livello di errore non sia eliminabile nell'abito dell'usuale pratica clinica. Bisogna inoltre considerare che circa un terzo dei pazienti ipertesi presenta una reazione d'allarme durante la misurazione in ambulatorio, mostrando quindi valori falsamente elevati. Oltre alle implicazioni immediatamente ovvie circa l'errore di misurazione, ve ne sono altre molto importanti: il paziente è sconcertato dalla variabilità pressoria (momenti diversi, casa vs ambulatorio, ecc), spesso disorientato e demotivato nei confronti della terapia; il medico non è certo di quanto sta misurando, ha difficoltà nelle decisioni terapeutiche e

Bisogna inoltre considerare che circa un terzo dei pazienti ipertesi presenta una reazione d'allarme durante la misurazione in ambulatorio, mostrando quindi valori falsamente elevati.

Bisogna ricordare come, dopo l'iniziale prescrizione di un farmaco per una terapia cronica, il numero di pazienti con buona aderenza crolla nei primi tre mesi, si riduce ulteriormente nel secondo trimestre per poi stabilizzarsi ed aumentare lievemente nei periodi successivi.

Modalità per la corretta misurazione della pressione arteriosa in ambulatorio

Lasciare il paziente seduto per alcuni minuti in una stanza tranquilla prima di iniziare la procedura di rilevazione pressoria

Eeguire almeno due misurazioni intervallate da 1 o 2 minuti e una misurazione aggiuntiva se le prime due sono molto diverse tra loro

Usare un bracciale standard (12-13 cm di altezza e 35 cm di lunghezza) ma disporre di bracciali più grandi e più piccoli nel caso rispettivamente di soggetti obesi e magri. Usare bracciali pediatrici nei bambini

Posizionare il bracciale a livello del cuore qualunque sia la posizione del paziente

Usare le fasi I e V (scomparsa dei toni di Korotkoff) per identificare rispettivamente la pressione sistolica e diastolica

Misurare la pressione arteriosa in entrambe le braccia in occasione della prima visita per identificare eventuali disparità legate ad una vasculopatia periferica. In tale situazione considerare il valore più alto come quello di riferimento nel caso si impieghi la tecnica auscultatoria

Misurare la pressione arteriosa dopo 1 e 5 minuti dall'assunzione dell'ortostatismo nei soggetti anziani, nei pazienti diabetici e in altre condizioni in cui può essere frequente sospetta ipotensione ortostatica

Misurare la frequenza cardiaca mediante metodo palpatorio (per 30 secondi) dopo la seconda misurazione pressoria in posizione seduta

Tabella 1

Principali vantaggi dell'automisurazione domiciliare (HBPM)

L'HBPM fornisce una stima più precisa della reale pressione arteriosa rispetto alle misurazioni cliniche tradizionali, questo anche indipendentemente dal superamento del problema "ipertensione da camice bianco"

L'HBPM può fornire una diagnosi più rapida
Diversi studi hanno dimostrato che morbidità e mortalità sono significativamente più basse quando la riduzione dei valori pressori avviene più precocemente.

L'HBPM può migliorare l'accuratezza diagnostica e prognostica
Lo studio Ohasama in Giappone ha dimostrato che l'HBPM consente una migliore predizione del rischio di stroke rispetto alla misurazione tradizionale in ambito clinico. Lo stesso studio ha dimostrato che i criteri JNC-7 sono più predittivi usando l'HBPM piuttosto che la misura convenzionale effettuata a random.

L'HBPM può migliorare la motivazione del paziente nei confronti della patologia, migliorando, tra l'altro, l'aderenza terapeutica e il controllo pressorio

modificato da BMJ 2008;337:a2732 doi:10.1136/bmj.a2732

Tabella 2

può più facilmente "accontentarsi" della situazione già presente.

L'alternativa più semplice, economica ed immediatamente praticabile è costituita dall'automisurazione domiciliare che, tra l'altro, presenta una migliore correlazione con gli eventi CV rispetto alla misurazione in studio. I principali vantaggi dell'automisurazione domiciliare sono sintetizzati nella tabella 2. Per tutti questi motivi l'automisurazione (o il monitoraggio della PA nelle 24 ore) è ora suggerita per la diagnosi d'ipertensione (linee guida NICE 2011) e per il follow-up, oltre che essere indicata come principale strumento per tutti i soggetti con reazione d'allarme (ricordiamo quindi ancora che almeno un terzo dei soggetti ipertesi NON dovrebbe utilizzare la misurazione in studio). Naturalmente esistono regole fondamentali anche per l'automisurazione: apparecchio validato e periodicamente tarato e tecnica corretta (Tabella 3).

Il paziente non si presenta ai controlli

Può sembrare un problema marginale, ma non è così. Una survey basata sul più grande database della medicina generale italiana (Journal Human Hypertension 2009; 1-6) mostra che circa il 20% dei pazienti con diagnosi registrata d'ipertensione arteriosa non hanno un accesso in ambulatorio nel corso dell'ultimo anno di osservazione. Molti di questi soggetti, pur non presentandosi, "inviano" i familiari a ripetere le prescrizioni dei farmaci. Accanto a questo gruppo ci sono anche ipertesi che "transitano" dal medico per i motivi più vari, ma che sfuggono alla valutazione della pressione, rimanendo quindi senza controllo (o, almeno, controllo noto al medico). In tutti i casi in cui è possibile un contatto occasionale per qualsiasi motivo o, comunque, un contatto "indiretto" è possibile cercare di coinvolgere il paziente, fissando subito un successivo incontro, scrivendo un breve biglietto da allegare alle prescrizioni, ecc. L'utilizzo di queste semplicissime tecniche comporta un impegno di pochi minuti ogni giorno, ma consente di "recuperare" una buona parte di questi pazienti.

Il paziente non assume regolarmente la terapia

Non è questa la sede per affrontare un problema così importante e complesso come quello dell'aderenza/continuità terapeutica. Alcuni interventi semplici possono però essere inseriti nella normale routine lavorativa con un impiego di tempo limitatissimo. Il primo passo è rendersi conto del problema.

Modalità per la corretta auto misurazione domiciliare

European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Monitoring 2008

5 min riposo, 30 min senza fumo e caffeina
Seduti, appoggiati allo schienale, braccio sul tavolo
Posizionamento corretto della cuffia
Immobili, gambe non incrociate, rilassati e in silenzio
Ripetere la misurazione dopo 1-2 minuti (in rilassamento)
Scrivere immediatamente i valori se l'apparecchio non ha memoria automatica
Due misurazioni per ogni sessione
Sessione al mattino e alla sera ogni giorno (prima di assumere i farmaci e prima di mangiare) per sette giorni
Non considerare nel calcolo delle medie il primo dei sette giorni

Tabella 3

Prescrivendo le terapie con il computer è immediata ed intuitiva la valutazione dell'uso dei farmaci, semplicemente osservando il numero di confezioni prescritte (alcuni software evidenziano automaticamente un'inadeguata prescrizione in base ai dati registrati). Il secondo punto è quello di coinvolgere il paziente, consegnando (direttamente o indirettamente) lo schema scritto dell'intera terapia (non solo gli antipertensivi); molti software consentono di stampare automaticamente farmaci e posologie, se correttamente registrati. Il terzo punto è fissare un incontro con il paziente, durante il quale affrontare il problema. Il quarto punto è favorire

l'uso di dispenser ("pill-box") in caso di terapie complesse e difficoltà nella corretta assunzione. Bisogna ricordare come, dopo l'iniziale prescrizione di un farmaco per una terapia cronica, il numero di pazienti con buona aderenza crolla nei primi tre mesi, si riduce ulteriormente nel secondo trimestre per poi stabilizzarsi ed aumentare lievemente nei periodi successivi; questo fenomeno è schematizzato nella fig. 1. Chi presenta già dall'inizio una buona aderenza tende poi a mantenerla nel tempo. Da questi dati emerge chiaramente la necessità di dedicar più tempo ai colloqui con il paziente proprio nei primi 3-6 mesi, programmando in modo attivo gli incontri di controllo e stabilendo modalità esplicite di contatto in caso di problemi con il nuovo farmaco (es telefonata).

Il medico non aumenta/modifica la terapia quando necessario

L'inerzia terapeutica, cioè il non modificare la terapia pur avendo consapevolezza che non sono stati raggiunti gli obiettivi clinici prefissati, è un problema diffuso e rilevante. L'entità del fenomeno è evidente dalla tab. 4, che evidenzia come i MMG italiani (ma è lo stesso negli altri paesi) sottoutilizzano la politerapia antipertensiva e non solo nei pazienti a basso rischio. L'indicazione che emerge chiaramente è la necessità, dopo aver valutato l'aderenza, di aumentare di una molecola antipertensiva la terapia degli ipertesi non controllati. Semplificando, alla luce del fatto che la maggior parte dei pazienti non controllati usano un solo farmaco, il messaggio fondamentale potrebbe essere: se si usa un solo farmaco e la pressione non è controllata passare a due molecole, eventualmente anche in associazione fissa.

Curva della "buona" aderenza dopo inizio prescrizione di terapia cronica

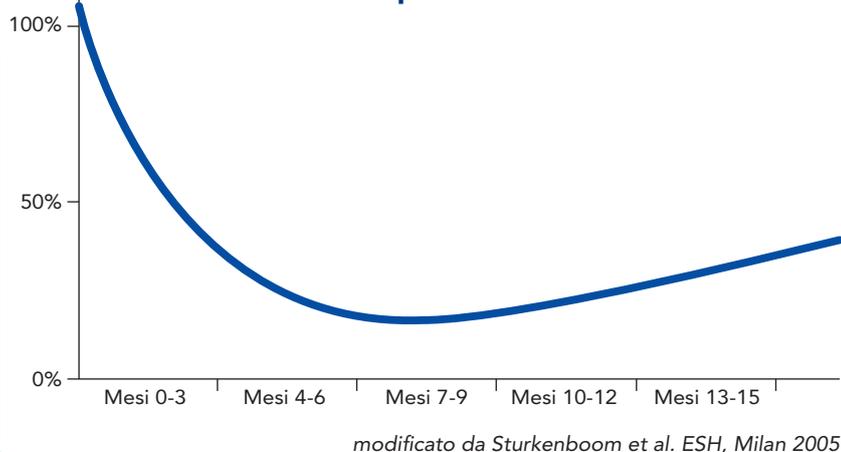


Figura 1

Collaborazione MMG-specialista

Nonostante tutti gli sforzi, una parte dei pazienti ipertesi risulta "veramente resistente" alla terapia, cioè, nonostante l'adesione alle indicazioni delle linee guida (stile vita, aderenza terapeutica, uso di almeno tre, meglio quattro farmaci antipertensivi) l'obiettivo terapeutico non viene raggiunto. La percentuale di questi soggetti non è nota con certezza, ma si può stimare intorno al 5%. In questi casi è opportuna la consulenza specialistica, con le ovvie eccezioni (paziente con breve aspettativa di vita per copatologie, indisponibilità, ecc). Analogamente il sospetto di ipertensione secondaria deve indirizzare alla valutazione specialistica. Pur in assenza di dati sistematici, le attuali modalità di interazione MMG-specialista non sono sem-

Sottoutilizzo della politerapia nel trattamento dei pazienti ipertesi non controllati

Uso della politerapia

Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice Journal of Human hypertension (2009), 1-6

P<0,0001 (x2=1079, df4) per il grado 1, P<0,0001 (x2=385,85, df4) per il grado 2, P<0,001 (x2=89,58, df4) per il grado 3

PAZIENTI A BASSO RISCHIO				PAZIENTI A ALTO RISCHIO			
NUMERO DI FARMACI	GRADO 1 n, %	GRADO 2 n, %	GRADO 3 n, %	NUMERO DI FARMACI	GRADO 1 n, %	GRADO 2 n, %	GRADO 3 n, %
0	4045 (18,5%)	1230 (20,9%)	243 (22,2%)	0	608 (8,5%)	145 (9,6%)	32 (8,5%)
1	8758 (40,1%)	2101 (35,6%)	342 (31,2%)	1	2306 (32,4%)	408 (26,9%)	79 (21,1%)
2	5422 (24,8%)	1372 (23,3%)	283 (12,2%)	2	1994 (28%)	440 (29%)	111 (29,6%)
3	2283 (10,4%)	728 (12,3%)	134 (12,2%)	3	1145 (16,1%)	263 (17,3%)	70 (18,7%)
>4	1358 (6,2%)	468 (8,7%)	95 (8,7%)	>4	1070 (15%)	352 (23,2%)	83 (22,1%)

Tabella 4

pre razionali: troppo spesso pazienti che non hanno già ricevuto in "massimo" intervento terapeutico nell'ambito delle cure primarie vengono inviati allo specialista, mentre altri, che ne avrebbero indicazione, non hanno questa opportunità.

Collaborazione con altre figure professionali

La gestione di milioni di pazienti ipertesi richiede anche il coinvolgimento di altre figure professionali. Il personale infermieristico dei centri ospedalieri/ambulatori specialistici e degli studi dei MMG ha un ruolo importantissimo. Queste competenze devono essere valorizzate sia nell'ambito dell'educazione del paziente e familiari, sia per gli aspetti clinico-gestionali. In questo senso si può ricordare la gestione del monitoraggio pressorio, degli apparecchi per la misurazione PA in ambulatorio (e al domicilio, nel caso si sia dotati di questo servizio), la verifica dell'aderenza, l'organizzazione del follow-up, ecc.

Anche il farmacista può avere un ruolo importantissimo, sia nell'ambito più specifico della terapia farmacologica (informazione del paziente su effetti collaterali, uso corretto del farmaco, ecc), sia come fornitore di servizi, anche alla luce della recente legislazione. Come si è già accennato, molti pazienti non si presentano in ambulatorio, per le più svariate motivazioni; poter effettuare un'affidabile valutazione della pressione (fornire apparecchi validati e periodicamente controllati per l'automisurazione domiciliare, servizio per il monitoraggio pressorio delle 24 ore, ecc) può essere di grande utilità.

Anche il farmacista può avere un ruolo importantissimo, sia nell'ambito più specifico della terapia farmacologica (informazione del paziente su effetti collaterali, uso corretto del farmaco, ecc), sia come fornitore di servizi, anche alla luce della recente legislazione.

L'obiettivo 70% è realistico?

Un recentissimo studio inglese ha mostrato come un approccio "intensivo" possa portare a controllare il 63,5% dei pazienti ipertesi (BMJ 2012;345:e7156 doi: 10.1136/bmj.e7156). Una recente esperienza condotta da un gruppo di medici della Società Italiana di medicina generale ha mostrato che l'applicazione dei principi sopra riportati è possibile nell'ambito della pratica usuale e che può portare ad una percentuale di controllo (nei soggetti che si presentano in studio) superiore al 70%.

Sintesi

I pilastri del progetto "obiettivo 70% sono sintetizzabili in cinque punti:

- Automisurazione domiciliare (e monitoraggio 24 ore)
- Utilizzo sistematico dei contatti occasionali
- Sostegno "semplice" al paziente/care-giver
- Usare una molecola antipertensiva in più in caso di mancato controllo pressorio
- Supporto specialistico in caso d'ipertensione "veramente" resistente (o possibile secondarismo).

Conclusioni

Il miglioramento nel controllo pressorio è rilevante, doveroso e possibile. Le modifiche della pratica professionale sono semplici e immediatamente applicabili anche nel contesto attuale. La piena attuazione dello sforzo di miglioramento e il suo mantenimento nel tempo sono però possibili solo con il convinto e continuativo supporto delle autorità sanitarie. SIIA e SIMG si stanno impegnando perché un adeguato controllo della pressione sia assicurato ad almeno il 70% dei nostri pazienti ipertesi e siamo certi che se tutti collaboreranno nell'ambito delle proprie competenze quest'obiettivo sarà effettivamente raggiunto nel corso dei prossimi tre anni.

I broncodilatatori nella pratica clinica

Eugenio Roberto Cosentino, Elisa Rebecca Rinaldi, Claudio Borghi
Dipartimento di Medicina Interna, Invecchiamento e Malattie Nefrologiche dell'Università di Bologna

Nelle vie aeree, tiotropio bromuro antagonizza in modo competitivo e reversibile i recettori M3 inducendo rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. L'effetto è dose-dipendente con una lunga durata d'azione (oltre 24 ore)

I farmaci broncodilatatori svolgono un ruolo centrale nel trattamento sintomatico della BPCO (1). Essi vengono somministrati al bisogno per ridurre la persistenza dei sintomi od il loro peggioramento oppure con regolarità per prevenire o migliorare i sintomi. Quando i farmaci vengono somministrati per via inalatoria, è fondamentale prestare attenzione al corretto rilascio del principio attivo ed è inoltre essenziale l'insegnamento delle tecniche inalatorie. Tali pazienti possono avere maggiori problemi nell'utilizzo di spray predosati rispetto a pazienti asmatici, di solito più giovani. E' essenziale assicurarsi che la tecnica di inalazione sia corretta e riverificare l'abilità del paziente ad ogni visita. Le principali categorie di broncodilatatori utilizzati nel trattamento della BPCO sono rappresentati da Beta 2 agonisti (a breve e a lunga durata d'azione), anticolinergici (a breve e a lunga durata d'azione) e metilxantine (tabella 1). Tutte le classi di broncodilatatori hanno dimostrato di incrementare la capacità di esercizio nella BPCO, senza necessariamente determinare variazioni significative nel VEMS (1). La terapia regolare con broncodilatatori a breve durata d'azione è meno costosa, ma anche meno conveniente rispetto al trattamento con broncodilatatori a lunga durata d'azione (1). L'utilizzo regolare di β 2-agonisti a lunga durata d'azione o di anticolinergici a lunga durata d'azione migliora lo stato di benessere del paziente (2). La teofillina è un farmaco efficace nei pazienti con BPCO ma, a causa della sua potenziale tossicità, non sarebbe di prima scelta come lo sono, invece i broncodilatatori inalatori. Tuttavia, esiste evidenza di un modesto effetto broncodilatatore rispetto al placebo nella BPCO stabile ed esiste anche qualche evidenza di un beneficio sintomatico rispetto al placebo. La tossicità della teofillina è dose dipendente, è questo costituisce un problema particolare con i derivati delle xantine poiché il loro indice terapeutico è basso e la maggior parte dei benefici compare solo con la somministrazione di dosi prossime a quelle tossiche (3). Le metilxantine sono inibitori

non specifici di tutte le sottoclassi di enzimi fosfodiesterasici e questo spiega l'ampia varietà degli effetti tossici. I rischi includono lo sviluppo di aritmie atriali e ventricolari (potenzialmente fatali). Questi farmaci hanno anche significative interazioni con farmaci di comune utilizzo come ad esempio digitalici, warfarin, etc. a differenza delle altre classi di broncodilatatori, i derivati delle xantine sono soggetti a rischio di sovradosaggio (intenzionale o accidentale). I β 2-agonisti somministrati per via inalatoria inducono una broncodilatazione relativamente rapida, anche se questa è più lenta nei pazienti affetti da BPCO che negli asmatici. I β 2-agonisti inducono il proprio effetto broncodilatatore mediante il legame ai recettori β -adrenergici che, una volta attivati, attraverso un complesso meccanismo AMP ciclico-dipendente, causano il rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale. La broncodilatazione indotta dai β 2-agonisti a breve durata d'azione (salbutamolo, terbutalina) persiste di solito per 4-6 ore mentre quella indotta dai β 2-agonisti a lunga durata d'azione, quali salmeterolo ed il formeterolo, persiste invece almeno 12 ore, senza una riduzione di efficacia durante la notte o con l'uso regolare (1). Nella BPCO, il più importante effetto dei farmaci anticolinergici (antimuscarinici) inalatori, come ipratropio e ossitropio, a differenza del tiotropio, non possiedono sufficiente selettività cinetica per non bloccare anche i recettori M1 e M2. Gli anticolinergici inalatori, come ipratropio, ossitropio e tiotropio bromuro, sono scarsamente assorbiti, limitandone sensibilmente gli effetti sistemici provocati dall'atropina. Tiotropio presenta un'affinità simile per i sottotipi dei recettori muscarinici da M1 a M5. Nelle vie

Tiotropio presenta un'affinità simile per i sottotipi dei recettori muscarinici da M1 a M5. Nelle vie aeree, tiotropio bromuro antagonizza in modo competitivo e reversibile i recettori M3 inducendo rilassamento della muscolatura liscia.

Farmaci comunemente utilizzati nel trattamento della BPCO

FARMACI	INALATORI PREDOSATI (µg) ^a	NEBULIZZAZIONE (mg/ml) ^a	VIA ORALE (mg)	DURATA D'AZIONE (ORE)
β2-agonisti: a breve durata d'azione				
Fenoterolo	100-200	0,1	-	4-6
Salbutamolo (albuterolo)	100-200	5	4	
Terbutalina	500			4-6
β2-agonisti: a lunga durata d'azione				
Formoterolo	4,5-12		-	12+
Salmeterolo	25-50		-	12+
Anticolinergici: a breve durata d'azione				
Ipratropio bromuro	20-40	0,25-0,5	-	6-8
Oxitropio bromuro	100	1,5		7-9
Anticolinergici: a lunga durata d'azione				
Tiotropio	18			24+
Combinazione dei β2-agonisti a breve durata d'azione con gli anticolinergici somministrati in un unico inalatore				
Fenoterolo/Ipratropio	100/40	1,25/0,5	-	6-8
Salbutamolo/Ipratropio	75/15			6-8
Metilxantina^b				
Aminofillina (LR)	-	-	200-600	Variabile, fino a 24
Teofillina (LR)	-	-	100-600	Variabile, fino a 24
Glucocorticosteroidi somministrati per via inalatoria				
Beclometasone	100-400	0,2-0,4		
Budesonide	100-400	0,2-0,25-0,5		
Flunisolide	250	0,5-1		
Fluticasone	100-500	0,25-1		
Combinazione dei β2-agonisti a lunga durata d'azione con gli glucocorticosteroidi somministrati in un unico inalatore				
Formoterolo/Budesonide	4,5-9/160-320			
Salmeterolo/Fluticasone	25/50-125-250			
	50/100-250-500			
Steroidi Sistemici				
Prednisone			5-60 mg	
Metil-prednisolone			4-16 mg	

a = Dosi: la dose dei β2-agonisti si riferisce ad un dosaggio medio ripetibile fino a 4 volte al giorno nel caso delle molecole a breve durata d'azione e fino a 2 volte al giorno nel caso delle molecole a lunga durata d'azione; gli anticolinergici short-acting vengono in genere somministrati 3-4 volte al giorno;
b = Le metilxantine richiedono il loro dosaggio plasmatico, poiché da esso dipende il dosaggio da somministrare, che condiziona sia l'insorgenza di effetti collaterali che i livelli plasmatici (vedi testo)

Tabella 1

aeree, tiotropio bromuro antagonizza in modo competitivo e reversibile i recettori M3 inducendo rilassamento della muscolatura liscia bronchiale (4). L'effetto è dose-dipendente con una lunga durata d'azione (oltre 24 ore) (5). Essendo un anticolinergico N-quaternario, tiotropio bromuro è bronco-selettivo se somministrato per via inalatoria (topica), evidenziando un intervallo terapeutico accettabile prima dell'insorgenza di effetti sistemici anticolinergici. L'elevata efficacia e la lenta dissociazione dal recettore si riflettono clinicamente in una broncodilatazione significativa e di lunga durata d'azione nei pazienti con BPCO.

Dal punto di vista cardiovascolare, in uno studio specifico sul QT, tiotropio al dosaggio di 18 mcg e 54 mcg non ha prolungato in modo significativo gli intervalli QT dell'ECG. Tiotropio bromuro, riduce le riacutizzazioni e i ricoveri ospedalieri conseguenti, migliora i sintomi e lo stato di salute (6), e aumenta l'efficacia della riabilitazione respiratoria (7). L'indacaterolo è un nuovo β2-agonista long acting (LABA) indicato nei pazienti affetti da BPCO moderata-grave che richiedono un trattamento con broncodilatatori inalatoria lunga durata d'azione. Presenta il vantaggio della monosomministrazione giornaliera, come tiotropio, che è però un anticolinergico (antagonista muscarinico). Il beneficio clinico di indacaterolo rispetto ai comparator attivi, in termini di riduzione delle riacutizzazioni nel lungo termine, non è noto (8,9,10). Tra le avvertenze della scheda tecnica, si sottolinea che, come gli altri beta adrenergici, vi può essere un aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca (11). La BPCO è legata a un elevato costo di malattia, in termini di: costi diretti sanitari gestione della patologia a livello sanitario (costi di ospedalizzazioni, dei farmaci, delle visite, delle terapie) costi indiretti principalmente la ridotta produttività lavorativa del paziente. Il costo diretto sanitario di malattia è stato stimato in circa € 1,300 - € 4,500 per paziente/anno con le ospedalizzazioni a contribuire per circa il 40%-75% del totale (12-16). Gli interventi sanitari in grado di prevenire le riacutizzazioni hanno il potenziale per influire sulla spesa complessiva. Per quanto riguarda i costi legati alla BPCO è stata effettuata una analisi di costo-efficacia mediante lo sviluppo di un modello di simulazione farmaco-economico

(17). Il modello era costituito da una catena di Markov con simulazione di tipo probabilistico a livello paziente. Il modello permetteva la simulazione degli outcomes clinici ed economici per una popolazione italiana con BPCO di grado da moderato a molto grave, trattata con tiotropio in aggiunta alla terapia standard. Il modello faceva uso dei dati di efficacia dello studio UPLIFT e li integrava con dati demografici ed economici italiani (Tabella 2). I risultati venivano calcolati con 10.000 iterazioni del modello, ognuna della quali rappresentava un paziente simulato. Nella prospettiva lifetime, i pazienti simulati nel ramo tiotropio guadagnavano in media 0,50 anni di vita (LY), 0,42 QALY e 0,79 eventi

Modalità per la corretta misurazione della pressione arteriosa in ambulatorio

Tiotropio bromuro è un broncodilatatore anticolinergico a lunga durata d'azione approvato in Europa nel 2002 per il trattamento della BPCO. Nel 2008 risultati dello studio UPLIFT, trial clinico controllato. Tiotropio vs. placebo in aggiunta alla terapia standard 5.993 pazienti arruolati, 490 centri, 37 paesi
BPCO da moderata a molto grave
Follow-up medio di circa 4 anni
Miglioramento della capacità polmonare, della qualità di vita, della frequenza di riacutizzazione

L'elevata efficacia di tiotropio e la lenta dissociazione dal recettore si riflettono clinicamente in una broncodilatazione significativa e di lunga durata d'azione nei pazienti con BPCO.

Questo studio, dimostra che l'uso di tiotropio bromuro per il trattamento di lungo termine dei pazienti con BPCO rappresenta una efficiente allocazione di risorse sanitarie per l'SSN.

Tabella 2

Risultati di efficacia

Outcome	TIO	RC	Incrementi
LYs/pz	8,04	7,54	0,50
QALYs/pz	4,34	3,92	0,42
N. riacutizzazioni/pz	9,33	10,12	-0,79

Zaniolo O et al, Eur J Health Econ. 2012

Tabella 3

Risultati di costo

Outcome	TIO	RC	Incrementi
Routine	18.131	12.506	5.625
Riacutizzazioni	14.155	15.902	-1.747
CHF	663	1.024	-361
MI	535	695	-160
Totali	33.484	30.127	3.357

Zaniolo O et al, Eur J Health Econ. 2012

Tabella 4

di riacutizzazione in meno, rispetto ai pazienti del ramo RC (tabella 3). L'incremento di costi complessivi era di € 3.357 per tutta la vita. Questo significa che il maggiore costo di acquisizione di tiotropio è parzialmente compensato dalla riduzione di costi legata alla minore incidenza di riacutizzazioni. Il rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) è molto favorevole e pari a € 6.698/LY e € 7.916/ QALY (tabella 4). In conclusione questo studio, pur nei limiti intrinseci dovuti alla tecnica di modellizzazione, all'uso di dati eterogenei e alle assunzioni fatte, dimostra che l'uso di tiotropio bromuro per il trattamento di lungo termine dei pazienti con BPCO rappresenta una efficiente allocazione di risorse sanitarie per l'SSN.

Bibliografia

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NHLBI/WHO workshop report, NIH 2001 (Updated 2003).
2. Mahler DA, D J, Barbee RA, Goldman MD, Gross, NJ, Wisniewski ME, Yancey SW, Zakes BA, Rickard KA, Anderson WH. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999 ; 115(4): 957-65.
3. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. Thorax 1993; 48; 227-32.
4. Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London; Chapman and hall; 1995:391-417.
5. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation on once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002; 19: 217-24.
6. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database of systematic reviews 2005; CD002876
7. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. In J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3: 127-36.
8. Feldman G et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 mcg once daily in COPD: a double blind, randomised 12 week study. BMC Pulm Med 2010; 10: 11.
9. Dahl R et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax 2010; 65: 473-9.
10. Donohue JF et al. Once daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. Indacaterol versus Tiotropium. Am J Resp Crit Care Med 2010; 182: 155-62.
11. Worth Het al. Cardio and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. Respir Med 2010
12. Dal Negro R, et al. The burden of COPD in Italy: results from the confronting COPD survey. Respir Med 2003; 97: S43-S50.
13. Lucioni C, et al. I costi della broncopneumopatia cronica ostruttiva: la fase prospettica dello Studio ICE (Italian Costs for Exacerbations in COPD). PharmacoEconomics - Italian Research Articles 2005; 7: 119-34.
14. Koleva D, et al. Healthcare costs of COPD in Italian referral centres: a prospective study. Respir Med 2007;101: 2312-20.
15. Dal Negro RW, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). Respir Med 2008; 102: 92-101.
16. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy. Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, Miravittles M. Eur J Health Econ. 2012 Feb;13(1):71-80.

Valutazione e trattamento della funzione renale nell'anziano

Andrea Ungar, Iacopo Iacomelli, Antonella Giordano
Cardiologia e Medicina Geriatrica, AOU Careggi e Università di Firenze

Il rene senile quindi, anche senza una apparente insufficienza renale, mantiene una normale funzionalità in condizioni di stabilità clinica, riducendo però le sue risorse e divenendo quindi più vulnerabile di fronte a vari eventi

Il progressivo invecchiamento della popolazione, di grande rilevanza soprattutto nel mondo occidentale, ha portato ad una vera e propria esplosione demografica dei soggetti ultrasessantacinquenni. Fin dagli anni 50 è noto che il rene va incontro a notevoli modificazioni età-correlate legate soprattutto alla glomerulosclerosi con riduzione dei glomeruli funzionanti ed all'aumento della matrice mesangiale con progressiva riduzione soprattutto della funzione corticale. Il Glomerulo renale è il principale bersaglio dell'invecchiamento, dell'ipertensione arteriosa e del diabete mellito (Figura 1). Con l'aumentare dell'età, almeno nel 70% della popolazione, si osserva una progressiva riduzione della portata renale plasmatica e del filtrato glomerulare. In particolare, il filtrato glomerulare si riduce proporzionalmente meno della portata renale grazie ad un aumento della frazione di filtrazione, legata ad una iperfiltrazione dei glomeruli residui. Questi meccanismi sono legati soprattutto

Il filtrato glomerulare si riduce proporzionalmente meno della portata renale grazie ad un aumento della frazione di filtrazione, legata ad una iperfiltrazione dei glomeruli residui.

E' infatti dimostrato che dopo un ricovero per insufficienza renale acuta l'anziano ha una elevata mortalità e solo nel 20% dei casi riesce d essere dimesso con una funzionalità renale del tutto ripristinata.

all'attivazione di sistemi paracrini fondamentalmente legati al sistema renina-angiotensina aldosterone ed agli autacoidi renali quali le prostaglandine (Figura 2, A-B-C). Il rene senile quindi, anche senza una apparente insufficienza renale, mantiene una normale funzionalità in condizioni di stabilità clinica, riducendo però le sue risorse e divenendo quindi più vulnerabile di fronte a vari eventi. In particolare, nell'anziano, una modesta disidratazione, l'insorgenza di scompenso cardiaco, l'assunzione di terapie nefrotossiche (vedi antibiotici, farmaci antinfiammatori non steroidei, ACE-inibitori etc.) sono in grado di scatenare una insufficienza renale, sia acuta che cronica, dalle conseguenze molto gravi e spesso permanenti. E' infatti dimostrato che dopo un ricovero per insufficienza renale acuta l'anziano ha una elevata mortalità e solo nel 20% dei casi riesce d essere dimesso con una funzionalità renale del tutto ripristinata.

La valutazione della funzione renale nell'an-

**Glomerulo renale al microscopio ottico (A)
ed al microscopio a scansione (B)**

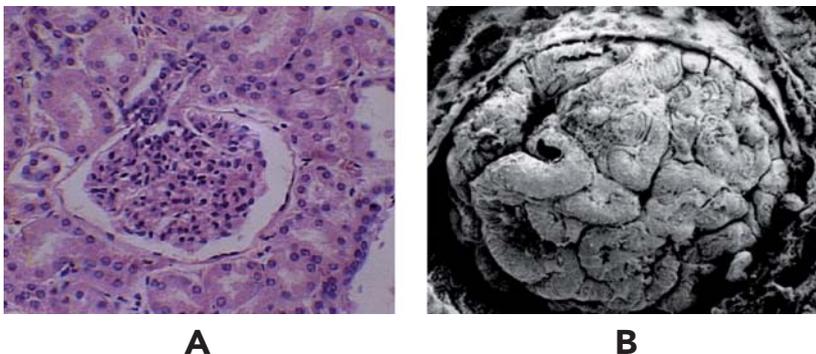


Figura 1

Importanza dei sistemi paracrini nel mantenimento della funzione renale nell'anziano

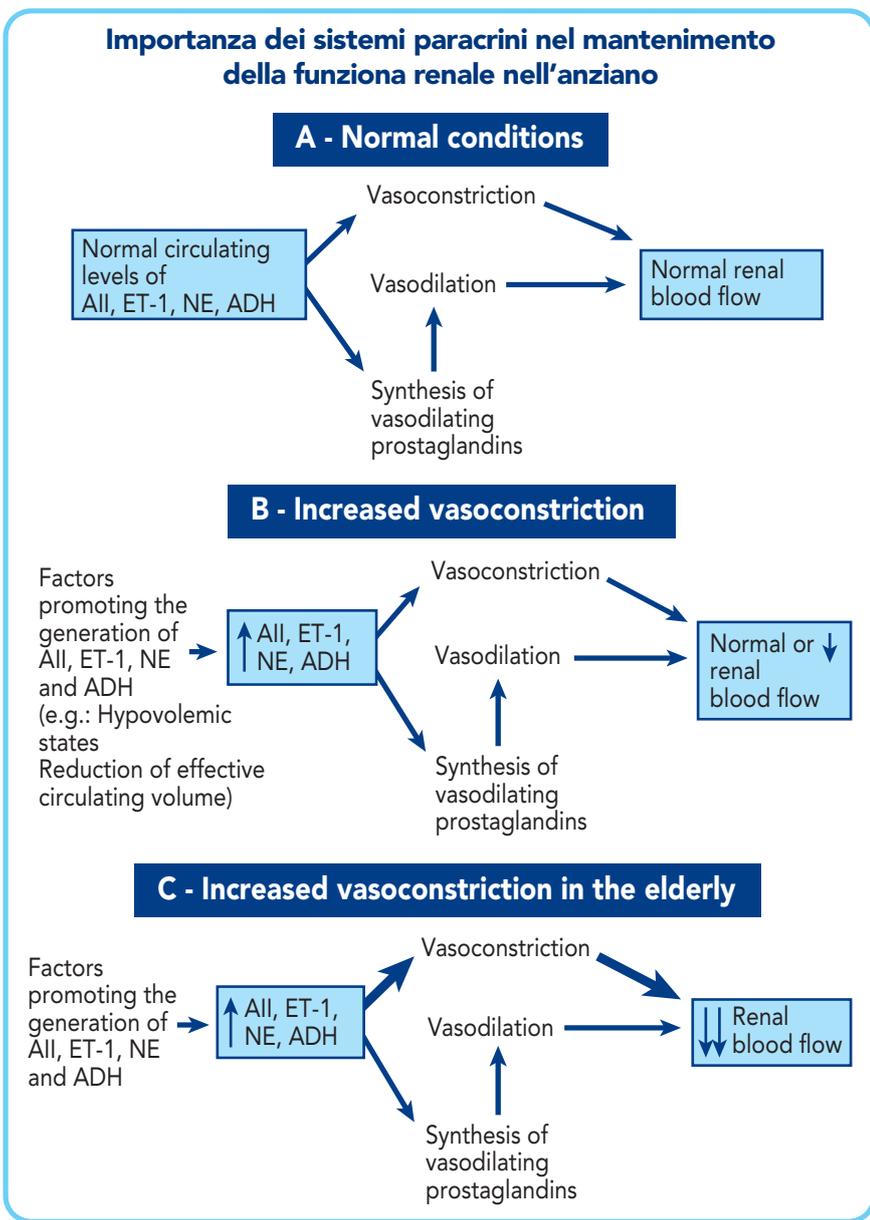


Figura 2

ziano è particolarmente complessa. Il gold standard per la valutazione della portata renale plasmatica e del filtrato glomerulare è la scintigrafia renale, tecnica chiaramente non impiegabile su larga scala come esame di routine. La

creatininemia, come è noto, non è un buon indice di funzione renale nell'anziano poiché, a causa della riduzione della massa muscolare e dell'attività fisica, i valori di creatinina rimangono normali fino a riduzioni del filtrato glomerulare superiori al 50%, come ben noto da molti anni. La stima della funzione glomerulare tramite le formule matematiche (Cockcroft-Gault che comprende anche peso corporeo e le più recenti formule della MDRD - Modification of Diet in Renal Disease - e CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Tabella 1) permettono di avere una idea più precisa della filtrazione glomerulare, anche se con notevoli margini di errore. L'argomento della valutazione della filtrazione glomerulare con le diverse formule è oggi molto dibattuto. I più recenti studi, pubblicati sia su JAMA che su Annals of Internal Medicine nel 2012 -, a conferma dell'interesse sull'argomento - confermano l'utilità delle formule, in particolare dell'MDRD e del CKD-EPI, con una certa preferenza verso quest'ultima, soprattutto per valori di filtrazione glomerulare superiore a 60 ml/min (1,2).

Ancor più recentemente è stata valutata la possibilità di impiegare formule per la stima del filtrato glomerulare attraverso il dosaggio della cistatina oltre che della creatinina, con incoraggianti risultati (3). Quando la funzione renale viene calcolata attraverso le formule la prevalenza di insufficienza renale aumenta notevolmente con l'aumentare dell'età, anche se ancora rimane misconosciuta nella maggior parte dei pazienti. In un recente studio meno del 10% dei pazienti con insufficienza

renale era consapevole della propria condizione (4). L'elevata incidenza di insufficienza renale nell'anziano è ad oggi legata soprattutto alle conseguenze dell'invecchiamento, dell'ipertensione arteriosa e del diabete mellito, come recentemente pubblicato dallo "Annual Data report of United States Renal Data System - USRDS", <http://www.usrds.org/> (Figura 3, A-B). Solo il corretto e

La creatininemia, come è noto, non è un buon indice di funzione renale nell'anziano poiché, a causa della riduzione della massa muscolare e dell'attività fisica, i valori di creatinina rimangono normali fino a riduzioni del filtrato glomerulare superiori al 50%, come ben noto da molti anni.

Confermano l'utilità delle formule, in particolare dell'MDRD e del CKD-EPI, con una certa preferenza verso quest'ultima, soprattutto per valori di filtrazione glomerulare superiore a 60 ml/min.

Le diverse formule per la stima della filtrazione glomerulare

Clearance della creatinina secondo Cockcroft e Gault

(Cockcroft and Gault. *Nephron* 1976, 16: 31, Gault. *Nephron* 1992, 62: 249)

$$\text{CCr (uomo)} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo [Kg]}}{\text{PCr [mg/dl]} \times 72}$$

$$\text{CCr (donna)} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo [Kg]} \times 0.85}{\text{PCr [mg/dl]} \times 72}$$

Filtrato Glomerulare secondo la formula "Modification of Diet in Renal Disease - MDRD"

(Hallan S et al. *Am J Kidney Dis* 2004, 44:84)

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{Pcr}/88.4)^{-1.154} \times \text{età}^{-0.203}$$

X 1.212 (se di razza nera)

X 0.742 (se di sesso femminile)

Filtrato Glomerulare secondo la formula "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - CKD-EPI"

(Levey AS. *Ann Intern Med* 2009;150: 604-12)

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 [\text{if female}] \times 1.159 [\text{if black}]$$

Tabella 1

United States Renal Data System 2012: incidenza di insufficienza renale terminale e età (A) e cause (B)

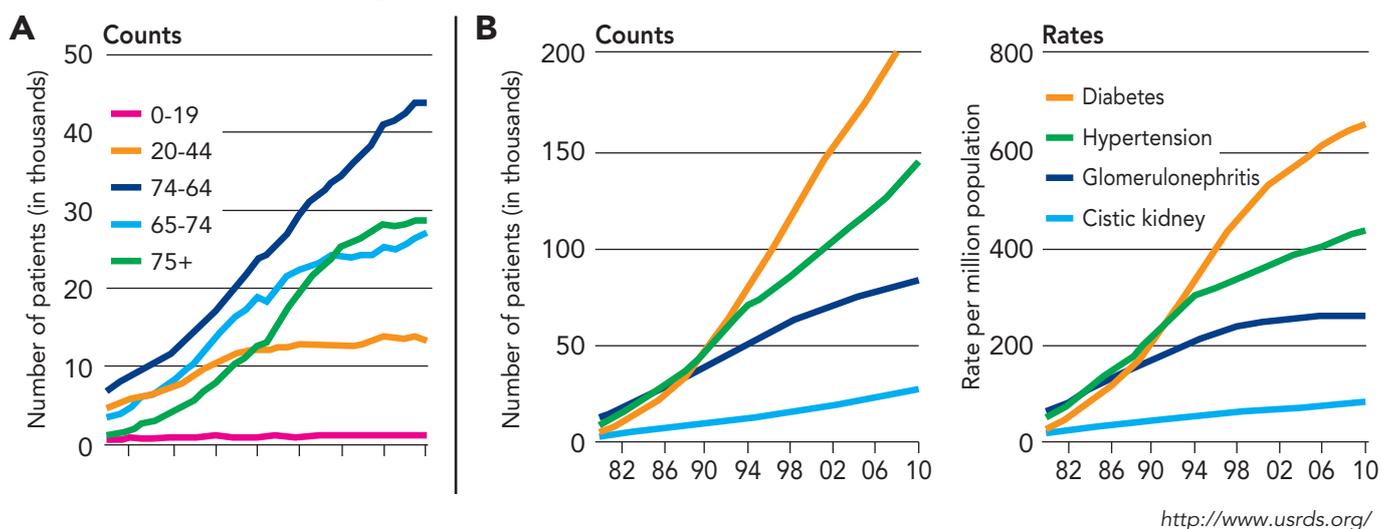


Figura 3

precoce trattamento di queste patologie può permettere di ridurre, nei prossimi anni, la prevedibile esplosione di pazienti anziani con insufficienza renale grave, che avrà conseguenze molto importanti sia da un punto di vista sanitario che di costi assistenziali.

Bibliografia

1. Kunihiro Matsushita et al, Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and theMDRD Study Equation for

Estimated Glomerular Filtration Rate, *JAMA*, 2012; 307:1941-1951.

2. Amy Earley et al, Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate in the Era of Creatinine Standardization. A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2012;156:785-795.

3. Inker LA et al, Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C, *N Engl J Med* 2012;367:20-9.

4. Whaley-Connell I et al, Awareness of Kidney Disease and Relationship to End-stage Renal Disease and Mortality; *Am J Med* 2012: 125, 661-669.