Artrite Gottosa

Vicenza 15.01.2015

Dott Renzo Gusi

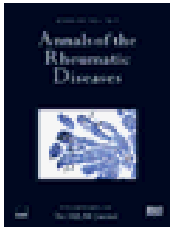
Resp. U.O.S. di Reumatologia

Medicina Interna O.C. San Bassiano

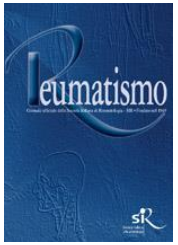
Linee guida per il trattamento della Gotta

- American College of Rheumatology (2012)

- Europea League Aigainst Rheumatism (2006-2015)



- Societa Italiana di Reumatologia (2013)



- Prevalenza negli USA del 3,9% (circa 8.300.000 pazienti)
- In Italia prevalenza dello 0,9% degli adulti
- Artropatia infiammatoria piu frequente nel maschio
- Aumenta con l'eta' raggiungendo la prevalenza del 7% nei maschi over 65
- Fra le malattie croniche è quella trattata in maniera meno adeguata

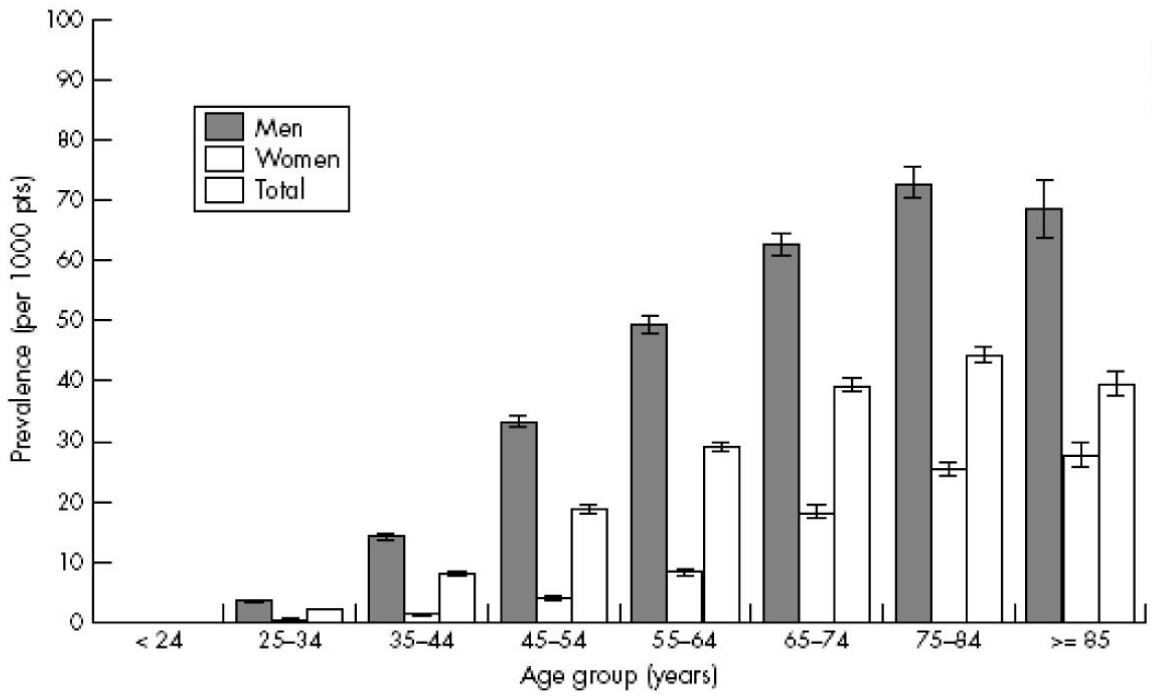
Zhu Y e al Arthritis and Rheumatism 63:3136-412011

Sing JA e al Arthritis and Rheumatism 57: 822-9 2007

Trifiro G e al Ann Rhem Dis Jun 26 2012

EXTENDED REPORT

Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999



Gout prevalence (1999) among enrolees in the UK GPRD. 95% CIs (shown with bars) calculated using normal approximation.

PREVALENZA CUMULATIVA 1.4%

Mikuls TR, et al. Ann Rheum Dis 2005; 64: 267-72

ARTRITI

FREQUENTI

Gotta
Pseudogotta
Artrite Reumatoide
Artrite Psoriasica
Artriti Reattive

POCO FREQUENTI

Artriti settiche
Artriti associate a MII
SAPHO
Idrartro intermittente
M.di Behçet
Polimialgia reumatica
Sarcoidosi
Artriti virali
M.di Still
Connettiviti
Vasculiti
Emartrosi (coagulopatie, anticoagulanti)

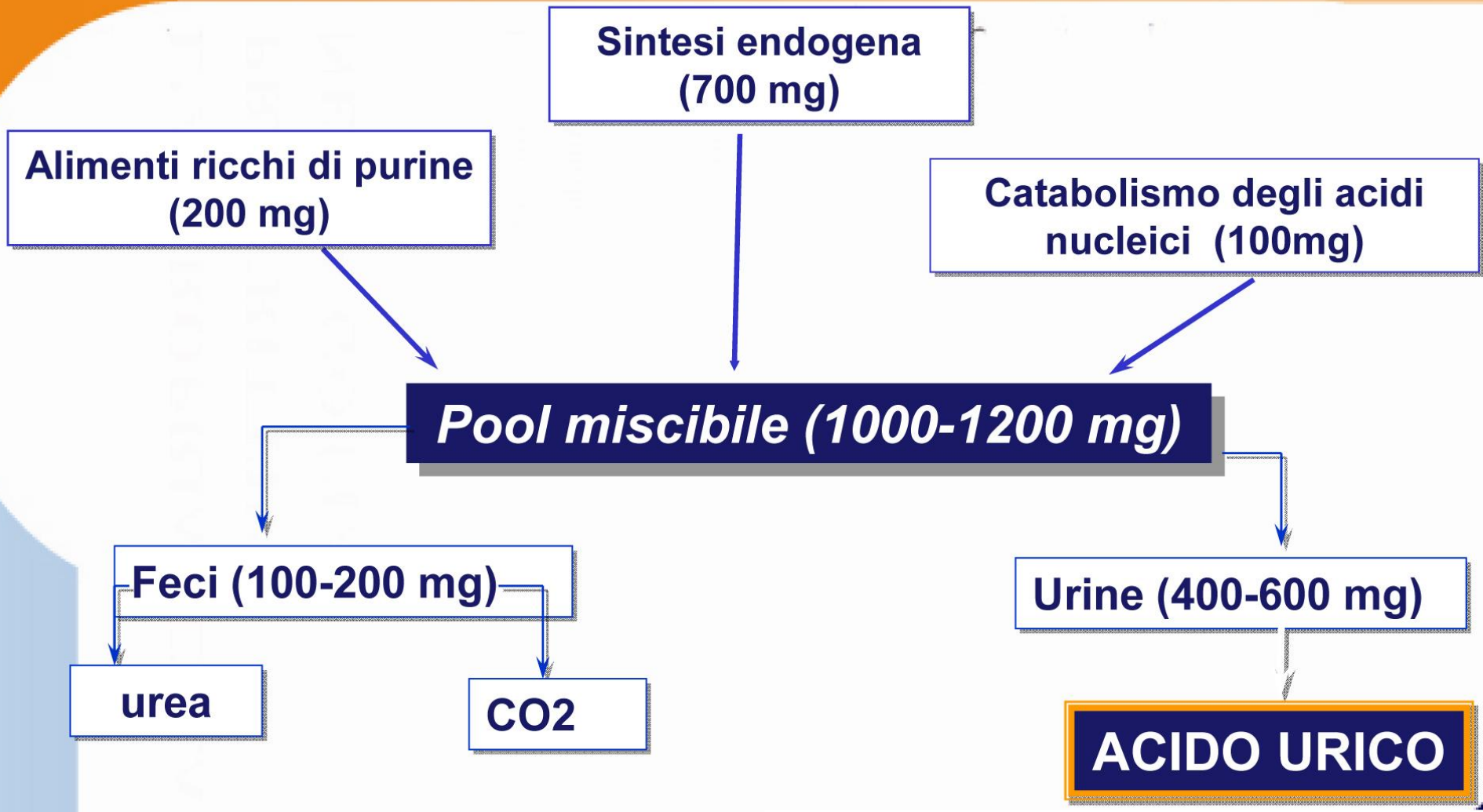
RARE

Reumatismo palindromico
Crioglobulinemia ME
Reumatismo dell'Ipogammaglobulinemia
Amiloidosi
M.di Lyme
Artriti parassitarie
Emofilia
Artropatia dei dializzati
Eritema nodoso
Policondrite ricorrente
M.di Weber-Christian

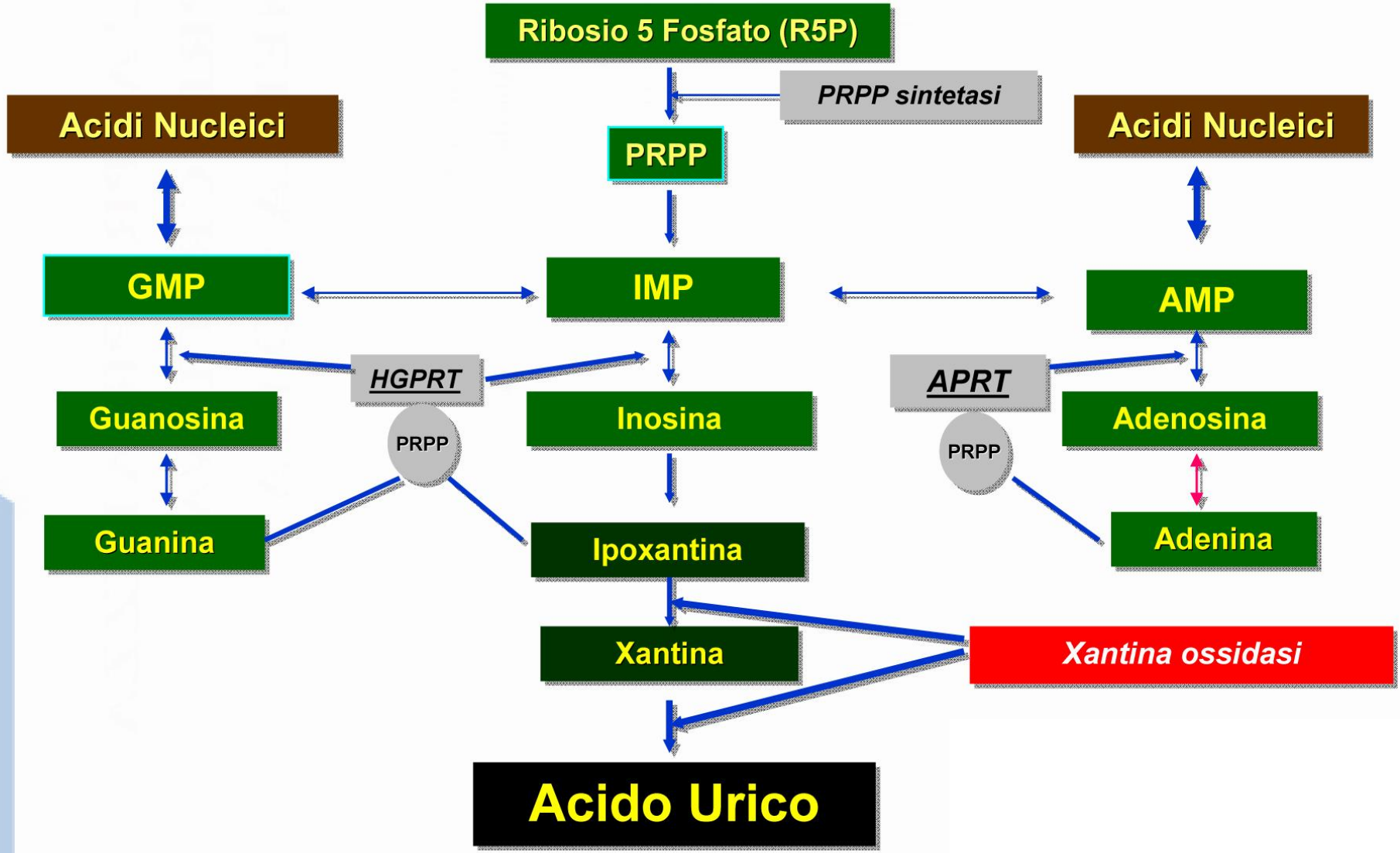
L’iperuricemia è il prerequisito fondamentale per l’insorgenza della gotta

(uricemia > 7 mg/dl o 420 microM=L/L)

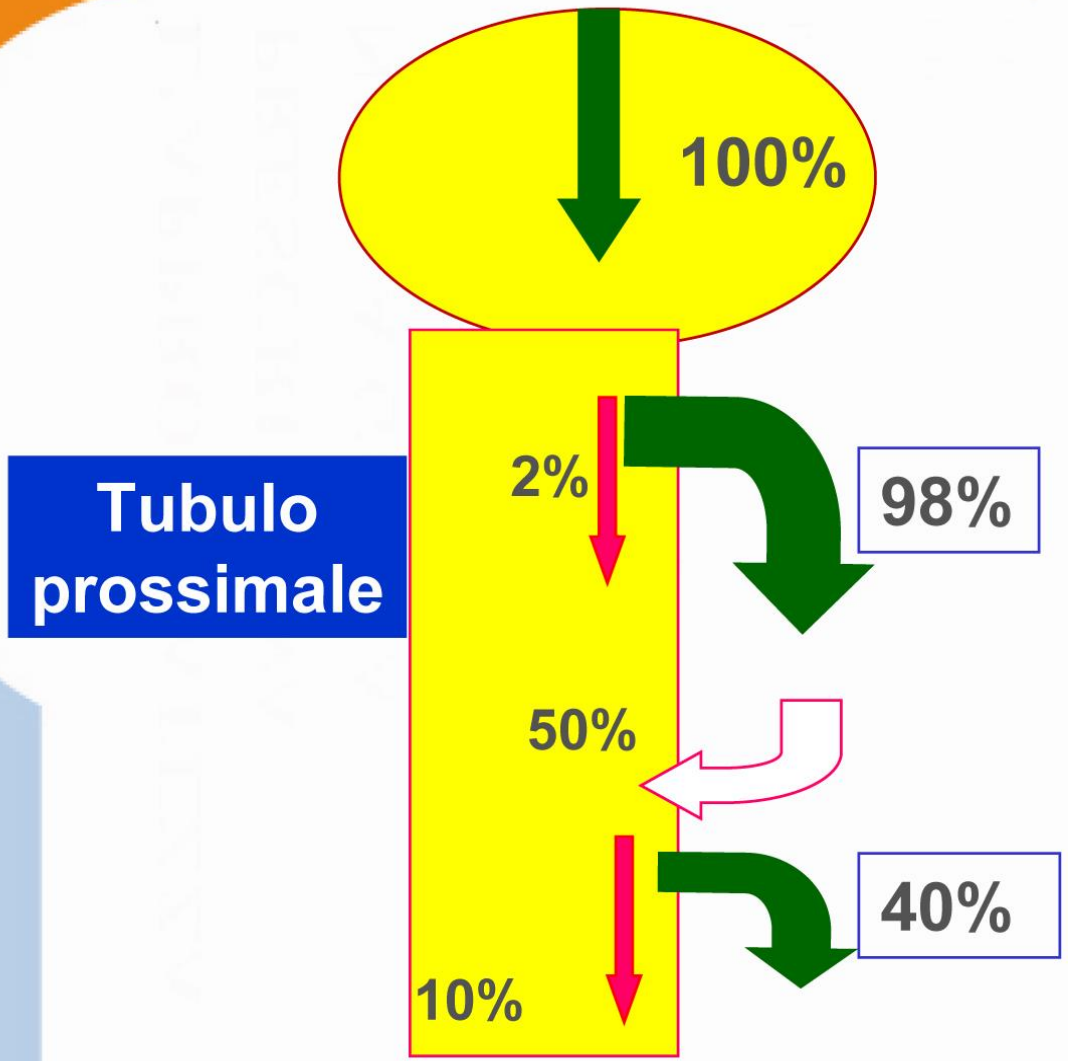
MECCANISMI REGOLATORI DEL POOL MISCIBILE DELL'ACIDO URICO



BIOSINTESI DELL'ACIDO URICO



ESCREZIONE RENALE DELL'ACIDO URICO



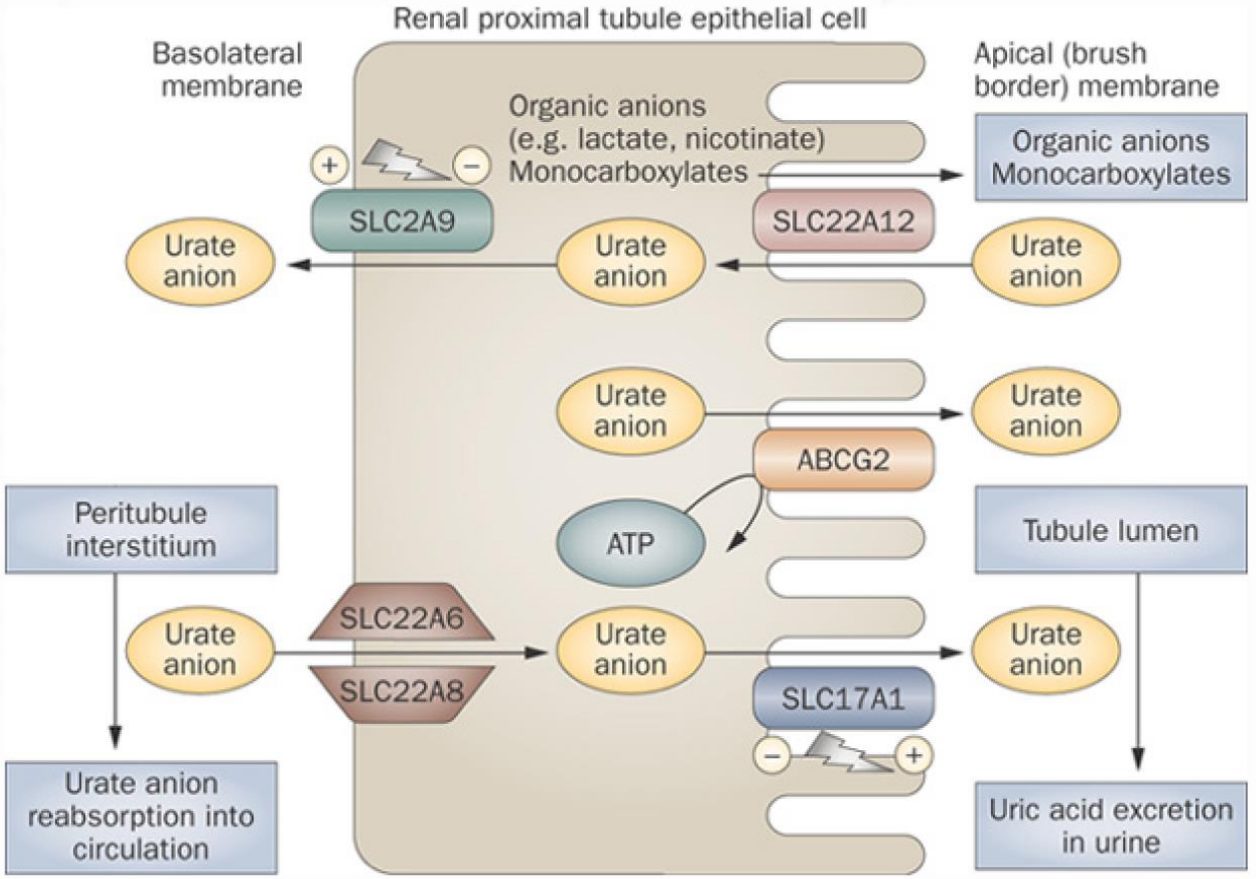
Filtrazione glomerulare

Riassorbimento tubulare precoce

Secrezione tubulare attiva

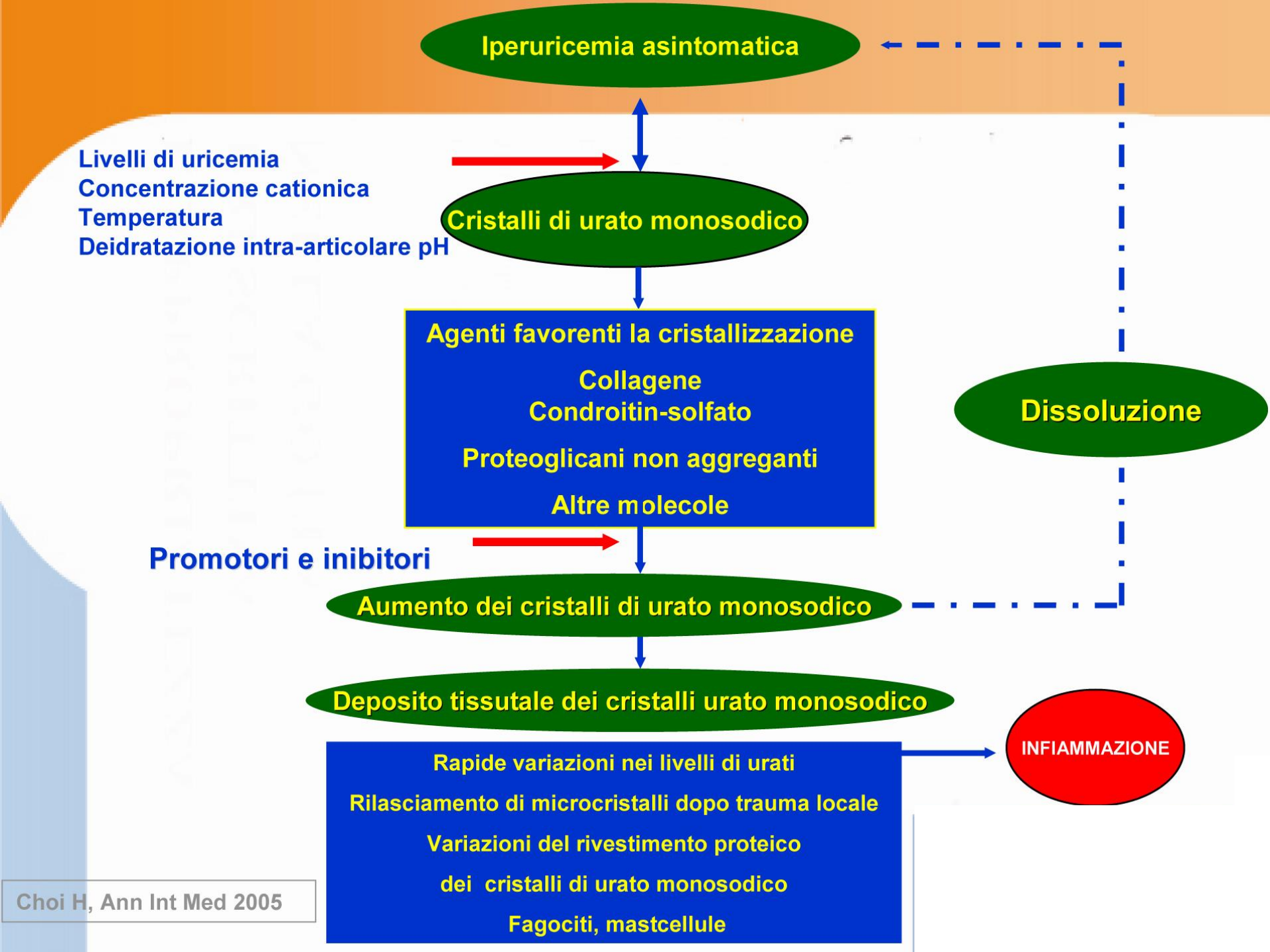
Riassorbimento tubulare post-secretorio

MUTAZIONI GENETICHE COINVOLTE NEL TRASPORTO RENALE DELL'URATO TROVATE IN ASSOCIAZIONE CON LA GOTTA



nature REVIEWS RHEUMATOLOGY

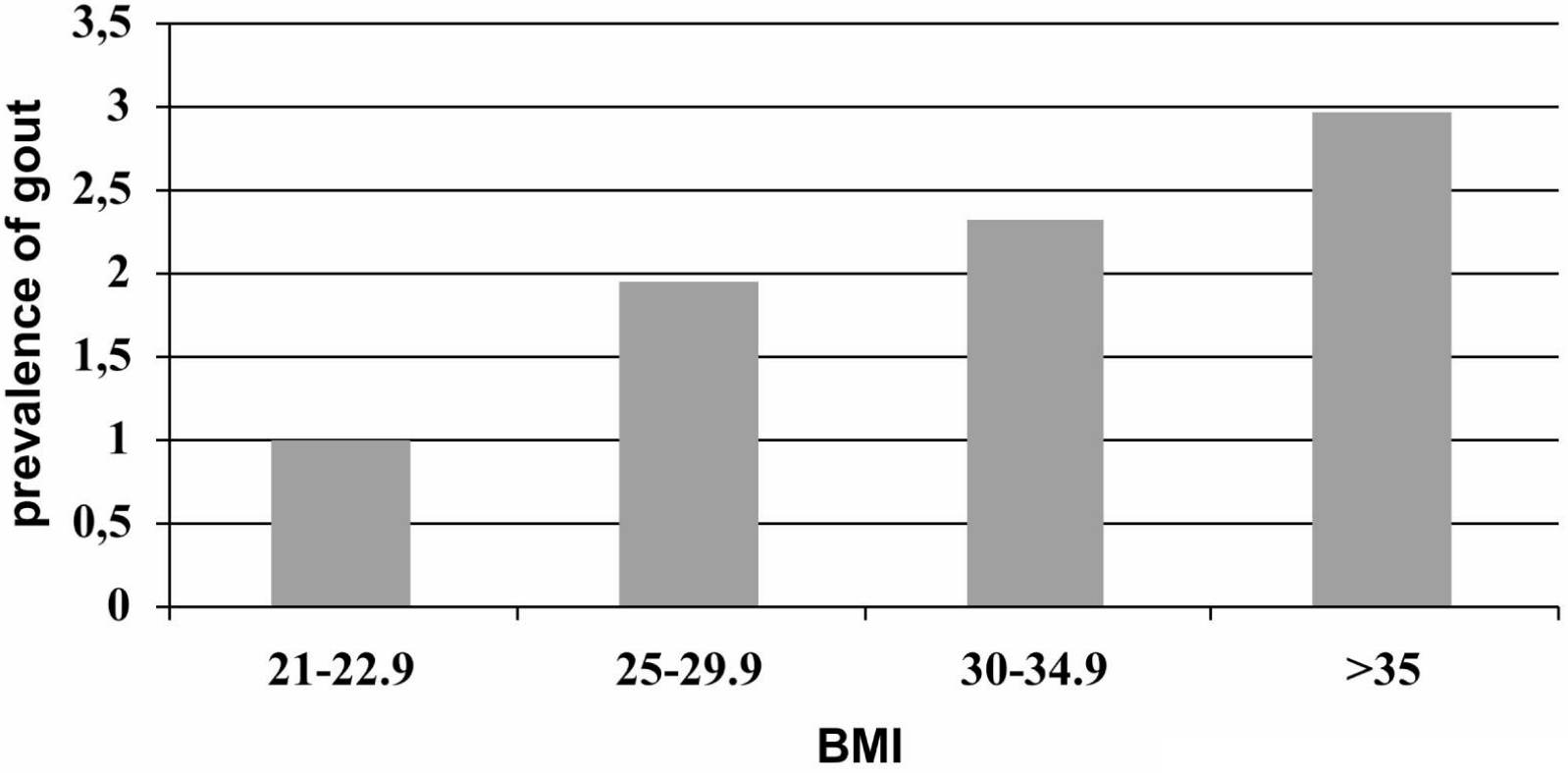
Terkeltaub, R. (2010) Update on gout: new therapeutic strategies and options. Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2009.236


Iperuricemia asintomatica
Livelli di uricemia
Concentrazione cationica
Temperatura
Deidratazione intra-articolare pH
Cristalli di urato monosodico
Agenti favorenti la cristallizzazione
Collagene
Condroitin-solfato
Proteoglicani non aggreganti
Altre molecole
Dissoluzione
Promotori e inibitori
Aumento dei cristalli di urato monosodico
Deposito tissutale dei cristalli urato monosodico
Rapide variazioni nei livelli di urati
Rilasciamento di microcristalli dopo trauma locale
Variazioni del rivestimento proteico
dei cristalli di urato monosodico
Fagociti, mastcellule
INFIAMMAZIONE
Choi H, Ann Int Med 2005

FATTORI DI RISCHIO PER LA GOTTA

- sesso
- età
- familiarità
- uricemia
- BMI
- resistenza insulinica
- ipertensione
- insufficienza renale

- fattori dietetici
  - carne
  - pesce azzurro
  - molluschi
  - alcolici
  - bevande gassate
  - zuccherate



Choi HK et al. Arch Int Med, 2005

FATTORI DI RISCHIO PER LA GOTTA

- sesso
- età
- familiarità
- uricemia
- BMI
- resistenza insulinica
- ipertensione
- insufficienza renale

- fattori dietetici
  - carne
  - pesce azzurro
  - molluschi
  - alcolici
  - bevande gassate
  - zuccherate

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 59, No. 1, January 15, 2008, pp 109–116
DOI 10.1002/art.23245
© 2008, American College of Rheumatology

ORIGINAL ARTICLE

Sugar-Sweetened Soft Drinks, Diet Soft Drinks, and Serum Uric Acid Level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey

JEE WOONG J. CHOI,[1] EARL S. FORD,[2] XIANG GAO,[3] AND HYON K. CHOI[4]

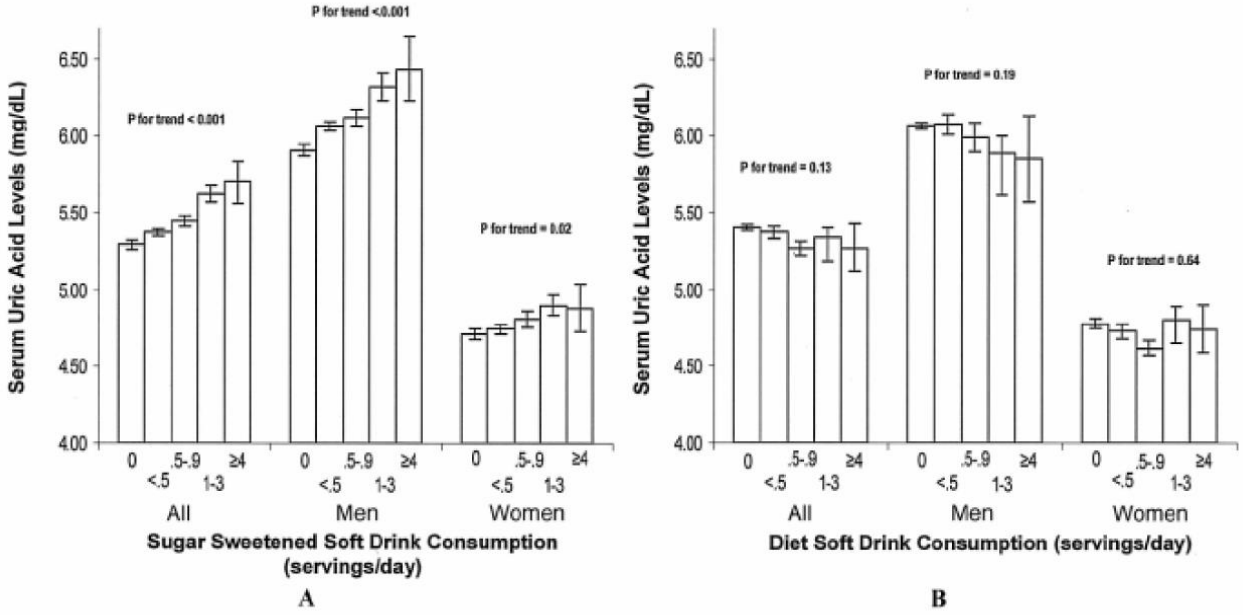


Figure 1. Multivariate adjusted serum uric acid levels according to categories of A, sugar-sweetened soft drink consumption, and B, diet soft drink consumption. Error bars indicate standard errors. Serum uric acid levels are adjusted for the same covariates included in the final multivariate model in Table 2. Data are presented incorporating sample weights and adjusted for clusters and strata of the complex sample design of the Third National Health and Nutrition Examination Survey.

- Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective studi.

Choi e al Lancet 2004

- Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks

Zhang e al Am J Med 2006

EXTENDED REPORT

Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999

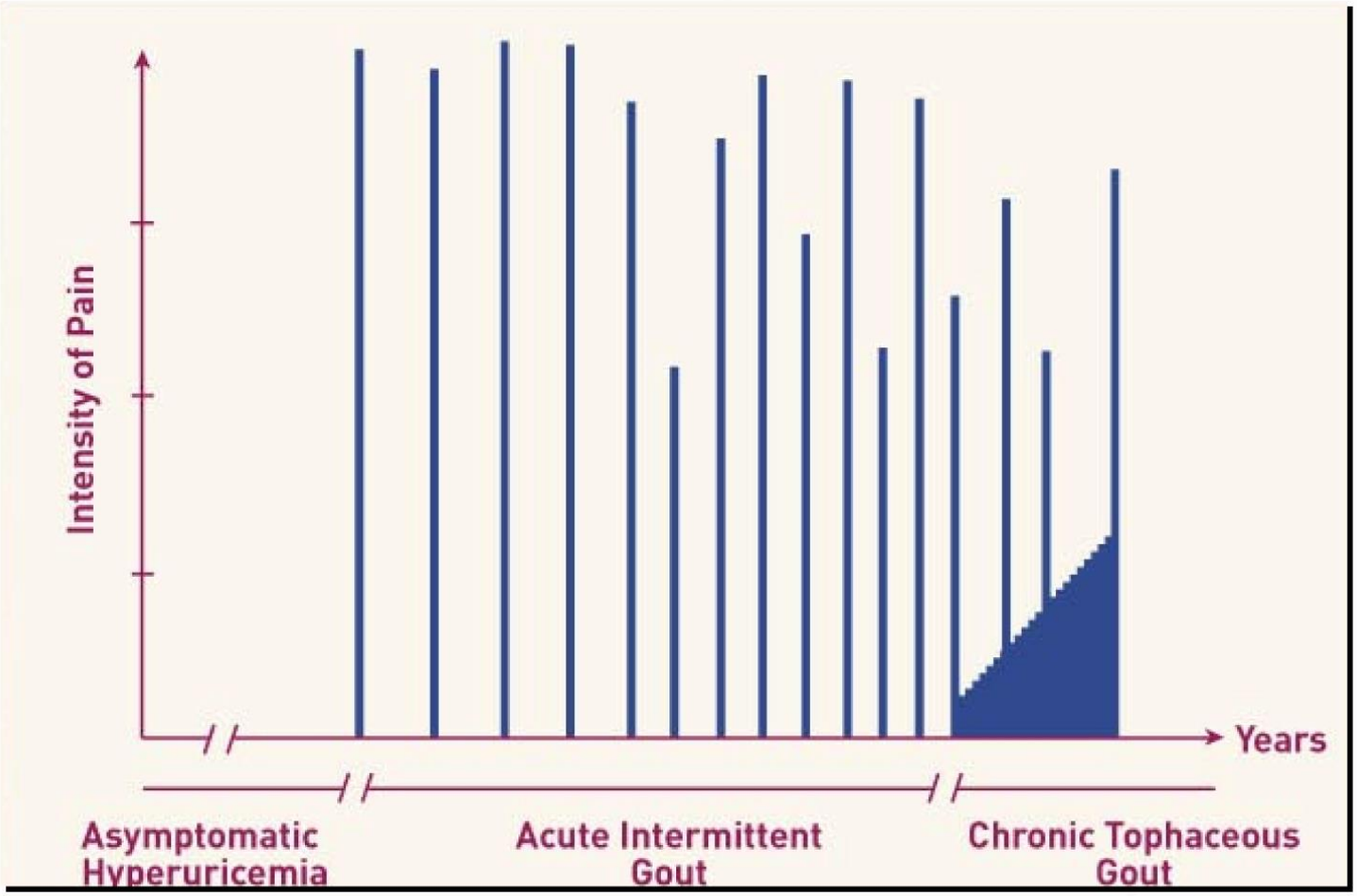
Table 2 Sociodemographic and health related characteristics of patients with gout and osteoarthritis: the UK General Practice Research Database (GPRD), 1990–99

Patients' characteristic/disease related factor	Patients with gout (n = 56 483)	Patients with OA (n = 150 867)	Crude OR (gout v OA)	95% CI	Adjusted† OR (gout v OA)	95% CI
Sociodemographic						
Age (years), mean (SD)*	60.5 (15.4)	66.8 (13.4)	—	—		
Sex (male)	44959 (79.6)	51019 (33.8)	7.64	7.46 to 7.81	—	—
Comorbidity						
Coronary artery disease	14039 (24.9)	29855 (19.8)	1.34	1.31 to 1.37	1.75	1.70 to 1.79
Hypertension	13483 (23.9)	30714 (20.4)	1.23	1.20 to 1.26	1.52	1.48 to 1.56
Diabetes mellitus	3632 (6.4)	8995 (6.0)	1.08	1.04 to 1.13	1.11	1.06 to 1.16
Nephrolithiasis	506 (0.9)	996 (0.7)	1.36	1.22 to 1.52	0.87	0.77 to 0.97
Chronic renal failure	565 (1.0)	365 (0.2)	4.17	3.65 to 4.75	4.95	4.28 to 5.72
Renal transplant	103 (0.2)	11 (0.0)	25.05	13.45 to 46.66	25.13	12.97 to 48.68
Concomitant drug use						
Diuretics	18392 (32.6)	51366 (34.0)	0.94	0.92 to 0.96	1.72	1.67 to 1.76
Ciclosporin or FK-506	258 (0.5)	80 (0.1)	8.65	6.73 to 11.12	7.93	5.97 to 10.54

*p<0.001 for difference; †adjusted for age and sex.
Results are shown as No (%) unless otherwise indicated.

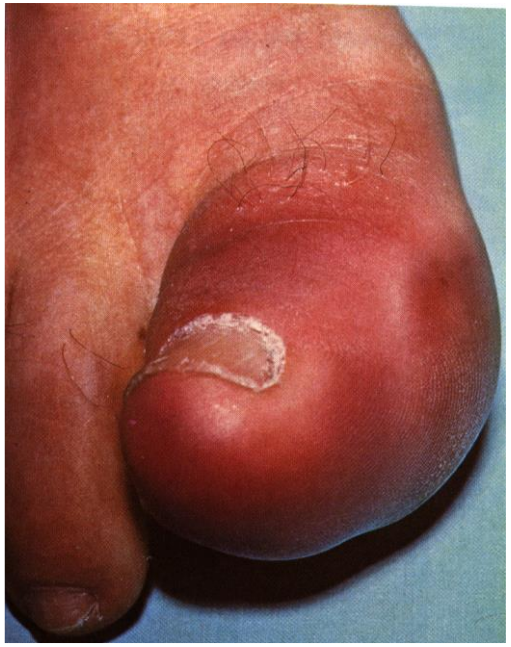
Mikuls TR, et al. Ann Rheum Dis 2005; 64: 267-72

Clinica della gotta

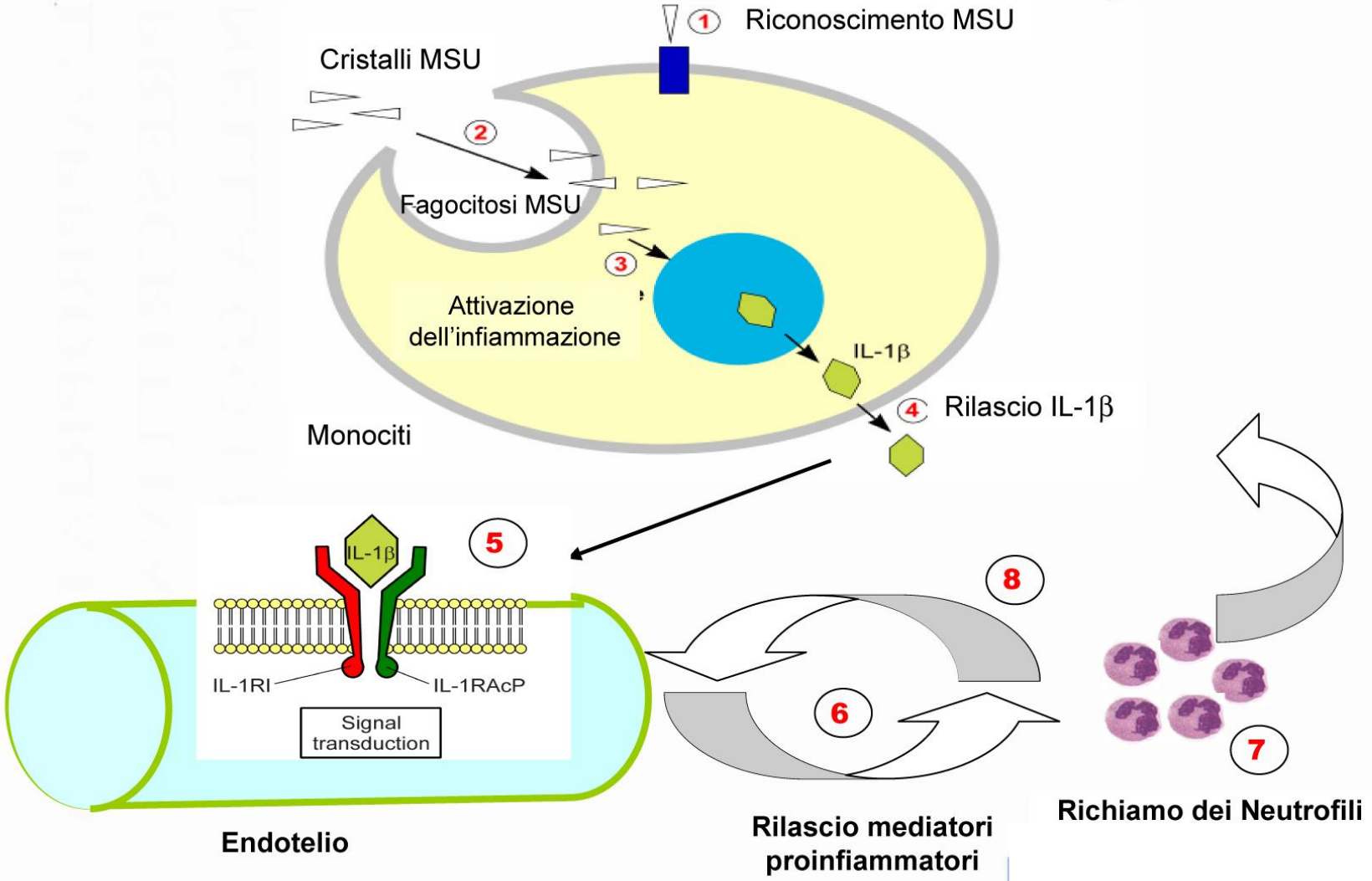


GOTTA

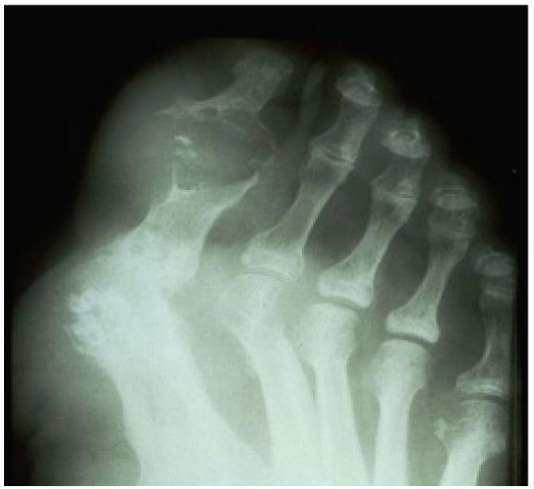
Tipo d'esordio	Acuto, dopo una lunga marcia
Localizzazione	Metatarsofalangea
Cronologia	Inizio dei dolori durante la notte
Rigidità mattutina	60 m'
Intensità	4 (0-4)
Altre caratteristiche	Tumefazione, calore, dolorabilità intensa (anche al contatto del lenzuolo), intenso rossore
Sintomi associati	Febbre (38°C)
Sesso	Maschio
Durata della manifestazione	3 gg intensi, poi progressivo calo e remissione in 6 gg
Variazioni	Accentuazione al carico, riduzione dei sintomi con FANS
Malattie associate	Ipertensione
Familiarità	Padre con disturbi dello stesso tipo

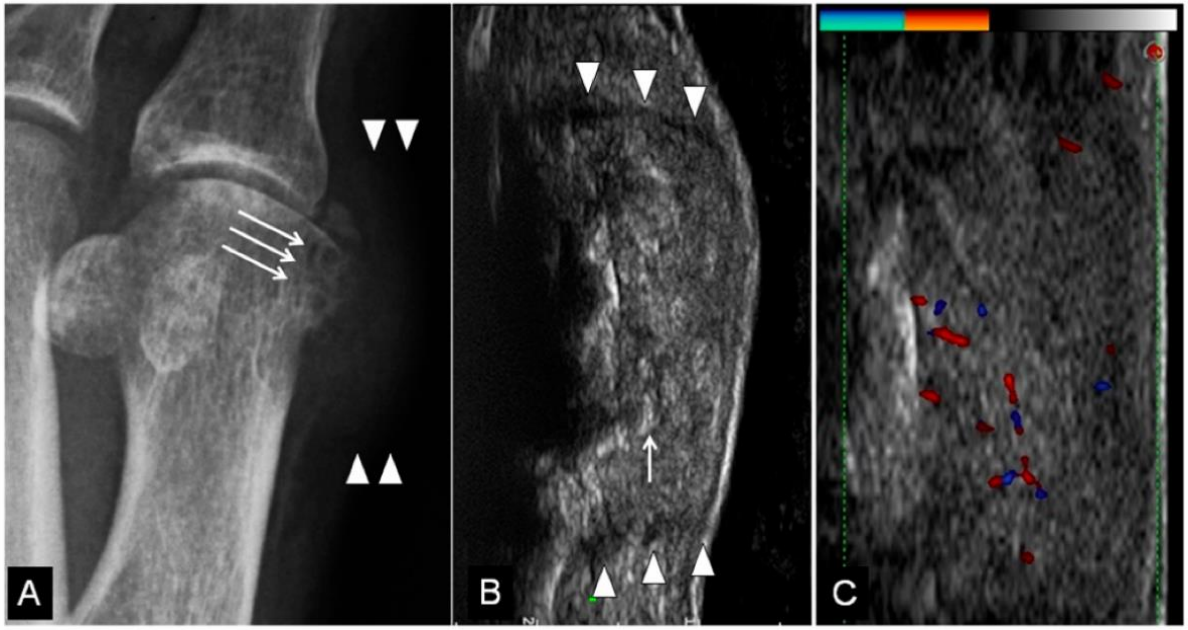


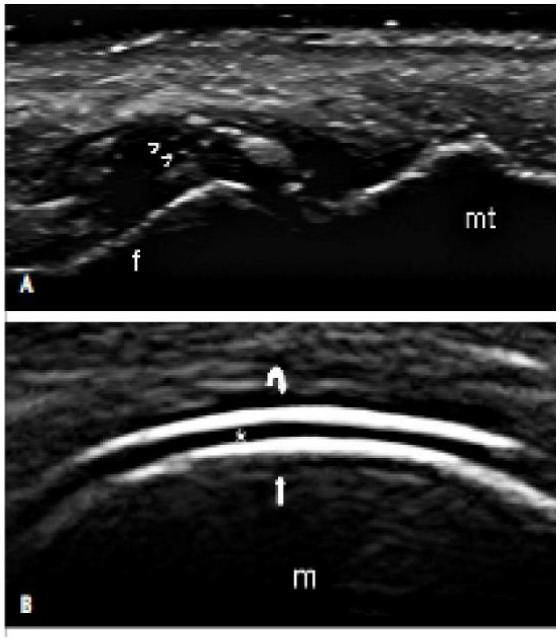
PRINCIPALI MECCANISMI DELL'INFIAMMAZIONE INDOTTA DAI CRISTALLI DI URATO (MSU)



Busso N, ARD 2010




A
B
C


mt
f
A
m
B

Sx

Dx

PIN, ANTENISCA
il 31/08/1944
o: F
z: 999085966

SA
PIEDE DES
N. acc: 0902927852++

e del 14/11/2009
Ora:8.56.00

Gotta acuta: aspetti clinici caratteristici

- Infiammazione monoarticolare acuta, molto dolorosa e dolorabile, che nella maggior parte dei casi colpisce l'alluce, (podagra)(70%) (*meno frequentemente le altre articolazioni del piede, la caviglia, i ginocchi, le dita delle mani, i polsi ed il gomito*)
- La manifestazione tipica si sviluppa rapidamente (entro 6-12 ore) e si accompagna ad importante eritema della cute sovrastante l'articolazione che spesso, alla fine dell'attacco, ha tendenza a spellarsi
- Di solito esordisce di notte o al primo mattino
- L'attacco acuto si risolve entro 5-10 giorni, anche spontaneamente

1	Negli attacchi acuti, la rapida insorgenza di dolore intenso, gonfiore e dolorabilità che raggiunge il suo apice nell'arco di solo 6-12 ore, soprattutto se associata a eritema della cute sovrastante, è altamente suggestiva di un'infiammazione da cristalli, sebbene non sia specifica della gotta
2	In virtù delle presentazioni tipiche della gotta (come la podagra ricorrente con iperuricemia), la sola diagnosi clinica è ragionevolmente accurata, ma non può dirsi definitiva senza l'identificazione dei cristalli
3	L'identificazione dei cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale o negli aspirati dei tofi consente la diagnosi definitiva di gotta
4	La ricerca sistematica dei cristalli di urato monosodico è raccomandata in tutti i campioni di liquido sinoviale provenienti da articolazioni infiammate per le quali non è stata ancora posta una diagnosi
5	L'identificazione di questi cristalli in articolazioni asintomatiche potrebbe consentire la diagnosi definitiva durante i periodi intercritici
6	Gotta e sepsi possono coesistere, quindi è opportuno eseguire comunque la colorazione di Gram e la coltura del liquido sinoviale quando si sospetta una sepsi, anche se sono stati già identificati cristalli di urato monosodico
7	Sebbene le concentrazioni sieriche di acido urico siano il fattore di rischio più importante per la gotta, non consentono di confermare o di escludere la malattia sia perché molti soggetti iperuricemici non sviluppano la gotta sia perché durante gli attacchi acuti i livelli sierici possono rimanere normali
8	L'escrezione renale di acido urico dovrebbe essere misurata in pazienti gottosi selezionati, particolarmente quelli con storia familiare di gotta a esordio giovanile, con insorgenza della gotta prima dei 25 anni o con nefrolitiasi
9	Sebbene le radiografi e possano essere utili per la diagnosi differenziale e mostrare alcune caratteristiche tipiche nella gotta cronica, non servono per confermare una diagnosi di gotta acuta o precoce
10	È necessario valutare i fattori di rischio per la gotta e le comorbilità associate, comprese le manifestazioni della sindrome metabolica (obesità, iperglicemia, iperlipidemia e ipertensione)

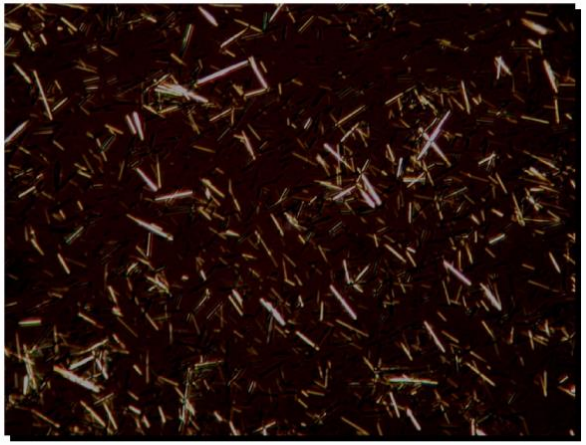
Table 4 Evidence of diagnostic test: sensitivity, specificity, and likelihood ratio

Diagnostic test	Evidence level	Gold standard	No of subjects	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	LR (95% CI)	Reference
Painful joint, swelling, abrupt onset, remission in 2 weeks	IIb	Clinical gout	820	0.98 (0.95 to 1.02)	0.23 (0.10 to 0.35)	1.27 (1.08 to 1.50)	1
Erythema	IIb	Clinical gout	790	0.92 (0.88 to 0.96)	0.62 (0.58 to 0.66)	2.44 (2.19 to 2.73)	2
Podagra	Ib	Clinical gout	1681	0.96 (0.91 to 1.01)	0.97 (0.96 to 0.98)	30.64 (20.51 to 45.77)	1, 12
Definite tophus	Ib	Clinical gout	1685	0.30 (0.24 to 0.36)	0.99 (0.99 to 1.00)	39.95 (21.06 to 75.79)	1, 12
Possible tophus	Ib	Clinical gout	1536	0.20 (0.13 to 0.27)	1.00 (0.99 to 1.00)	33.99 (10.71 to 107.85)	1, 12
Urate crystals							
Acute gout	IIb	Clinical gout	456	0.84 (0.77 to 0.92)	1.00 (0.99 to 1.00)	566.60 (35.46 to 9053.50)	2
Intercritical gout	IIb	Urate crystals	33	0.70 (0.50 to 0.87)	0.95 (0.83 to 1.08)	15.13 (0.99 to 229.95)	3
SUA (mg/dl)							
>6	IIb	Urate crystals	32	0.67 (0.47 to 0.87)	0.78 (0.51 to 1.05)	3.00 (0.85 to 10.57)	14
Male >7 and female >6	Ib	Clinical gout	4224	0.57 (0.44 to 0.70)	0.92 (0.93 to 0.94)	7.61 (5.31 to 10.91)	11, 15, 16
Hyperuricaemia (>mean+2SD)	IIb	Clinical gout	820	0.92 (0.88 to 0.51)	0.91 (0.88 to 0.93)	9.74 (7.45 to 12.72)	11
Radiology							
Asymmetrical swelling	IIb	Clinical gout	719	0.42 (0.33 to 0.51)	0.90 (0.87 to 0.92)	4.13 (2.97 to 5.74)	12
Subcortical cysts, no erosion	IIb	Clinical gout	716	0.12 (0.06 to 0.18)	0.98 (0.97 to 0.99)	6.39 (3.00 to 13.57)	12
Grade I	IIb	Definite tophus	4	1.00	0.00	1.00	17
Grade II	IIb	Definite tophus	9	0.95 (0.86 to 1.24)	0.07 (−0.01 to 0.15)	1.03 (0.90 to 1.16)	17
Grade III	IIb	Definite tophus	35	0.86 (0.71 to 1.01)	0.23 (0.09 to 0.35)	1.10 (0.87 to 1.40)	17
Grade IV	IIb	Definite tophus	15	0.57 (0.36 to 0.78)	0.93 (0.85 to 1.01)	8.00 (2.53 to 25.31)	17

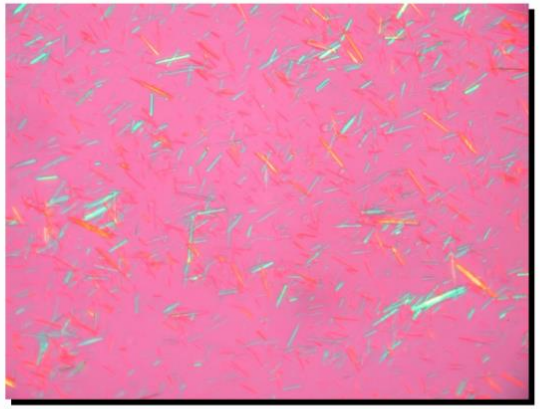
X ray grades: grade I, periarticular soft tissue swelling; grade II, tophaceous deposits, eccentric or asymmetrical nodular soft tissue masses with or without calcifications; grade III, cartilaginous and osseous destruction or grade II findings plus intra-articular or extra-articular erosions of bone and/or joint space narrowing; grade IV, grade III finding plus intraosseous calcific deposits, subperiosteal apposition of bone, or bony ankylosis.
CI, confidence interval; LR, likelihood ratio; SUA, serum uric acid.

I CRISTALLI DI URATO SONO SEMPRE RITROVABILI:

- Nei liquidi sinoviali provenienti dalle articolazioni infiammate
- Da articolazioni precedentemente infiammate in pazienti non trattati con ipouricemizzanti
- Dal materiale proveniente dai tofi
- Dalle articolazioni di pazienti trattati… prima che si dissolvano



Luce polarizzata



Compensatore rosso di I ordine

Gestione di pazienti con Gotta

- Controllo dei fattori di rischio legati all'iperuricemia

- Controllo rapido ed efficace degli attacchi

- Persitente riduzione di livelli rierici di urato monosodico

Raccomandazioni SIR sulla gestione della gotta Reumatismo 2013 ; 65(1) : 5-24

LA CAUSA PROBABILMENTE PIÙ FREQUENTE DI RESISTENZA ALLA TERAPIA DELLA GOTTA È UNA DIAGNOSI ERRATA

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Altre artriti microcristalline

- *Gotta e condrocalcinosi possono coesistere!*

Artrite settica

- *Simile acuzie, ma l'infezione non passa in pochi giorni*
- *Importanza del liquido sinoviale!*

Artrite psoriasica

- *Spesso gli psoriasici hanno iperuricemia e la loro artrite può essere intermittente*

Artrite reumatoide (?)

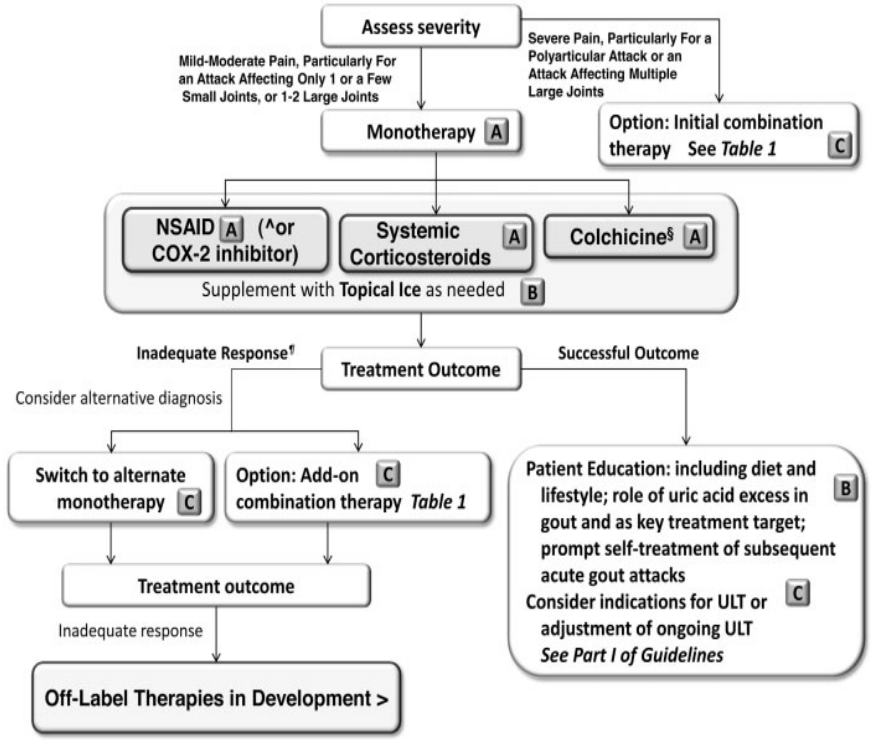
- *Noduli, erosioni e sinovite in entrambe, ma in genere la diagnosi differenziale è facile*

Rx

Management of an Acute Gout Attack

General Principles:

- **Acute gouty arthritis attacks should be treated with pharmacologic therapy C #**
- **To provide optimal care, pharmacologic treatment should be initiated within 24 hours of acute gout attack onset C**
- **Ongoing pharmacologic ULT should not be interrupted during an acute gout attack C**



Evidence Grades for Recommendations:
Level A: Supported by multiple (ie, more than one) randomized clinical trials or meta-analyses
Level B: Derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.
Level C: Consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.

§ Colchicine was recommended as an appropriate option for acute gout if started within 36 hours of symptom onset.

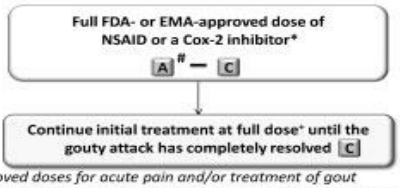
^ Selective COX-2 inhibition with agents available outside the USA such as etoricoxib (Evidence A) was recommended as an option in patients with GI contra-indications or intolerance to NSAIDs, but selective COX-2 inhibition shares many adverse events with NSAID therapy. COX-2 inhibition therapy with celecoxib (Evidence B) requires high doses and has unclear risk-benefit ratio at this time.

¶ ***Inadequate response*** *is defined as*

< 20% *improvement in pain score within* ***24 hours*** *or*
<50% *at* ***≥ 24 hours***

>Off-label use of biologic IL-1 inhibitor treatment has been investigated for acute gout when non-biologic therapeutic categories are ineffective or contra-indicated, but this approach is not approved for gout by medical regulatory agencies at the time this is written.

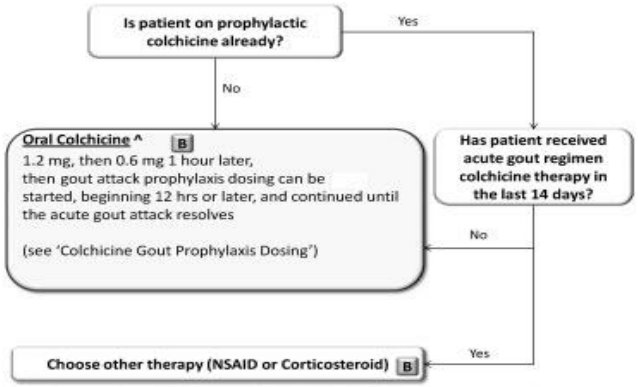
NSAID or selective COX-2 inhibitor



**Regulatory agency approved doses for acute pain and/or treatment of gout*
 # Naproxen, indomethacin, and sulindac are approved by the FDA for the treatment of acute gout, and other NSAIDs also are effective
+ The option to taper the dose in patients with multiple comorbidities/hepatic or renal impairment was reinforced by the TFP, without specific TFP voting or more prescriptive guidance.

A

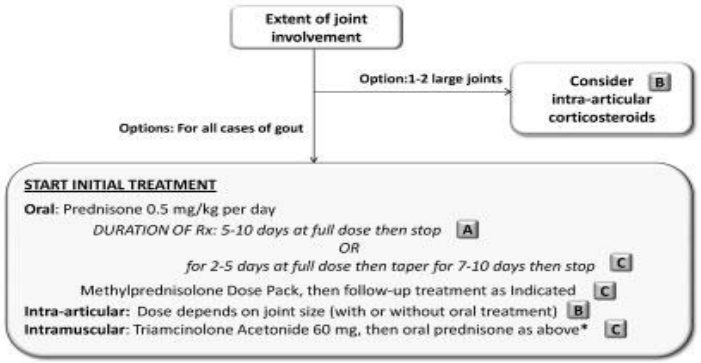
Oral Colchicine



^EULAR recommendations are for 0.5 mg colchicine orally three times daily when using colchicine to treat acute gout. The doses recommended, need to be adjusted down in the presence of significant drug interactions, and moderate to severe renal or hepatic impairment.

B

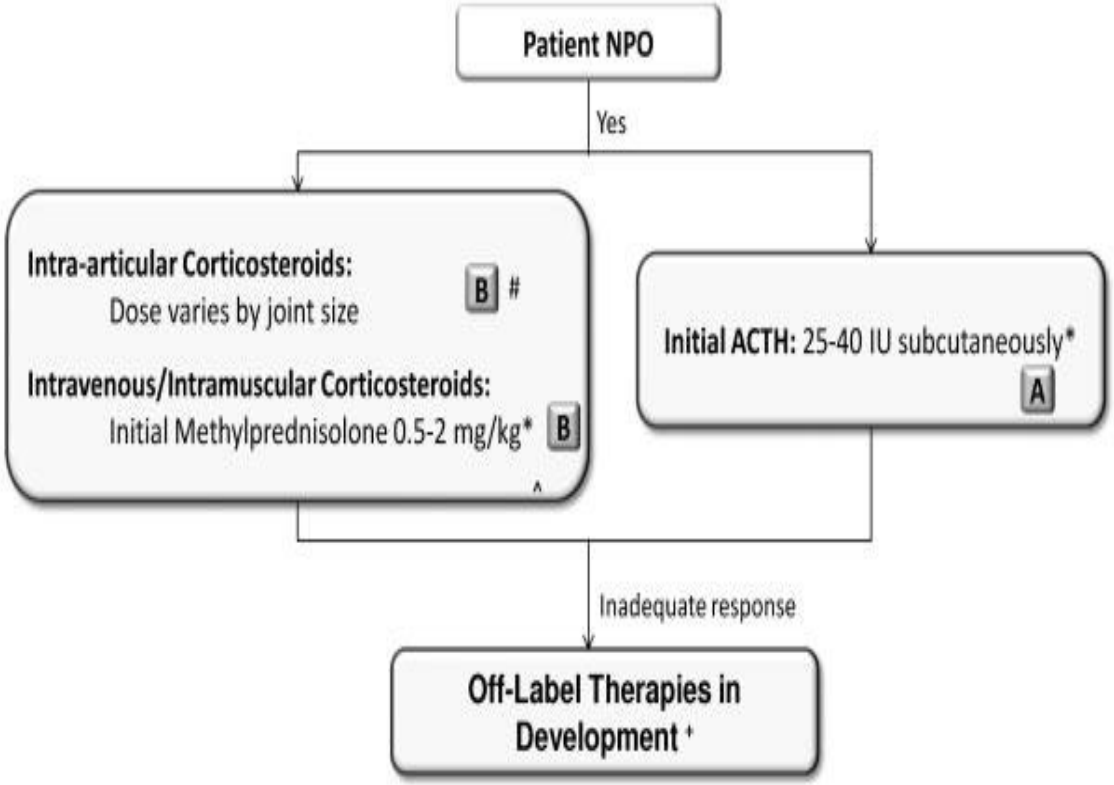
Corticosteroids



** IM Triamcinolone acetonide monotherapy—lack of consensus*

Evidence Grades for Recommendations:
Level A: Supported by multiple (ie, more than one) randomized clinical trials or meta-analyses
Level B: Derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.
Level C: Consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.

C



** Can be repeated. Subsequent dose will be determined based on initial response.*

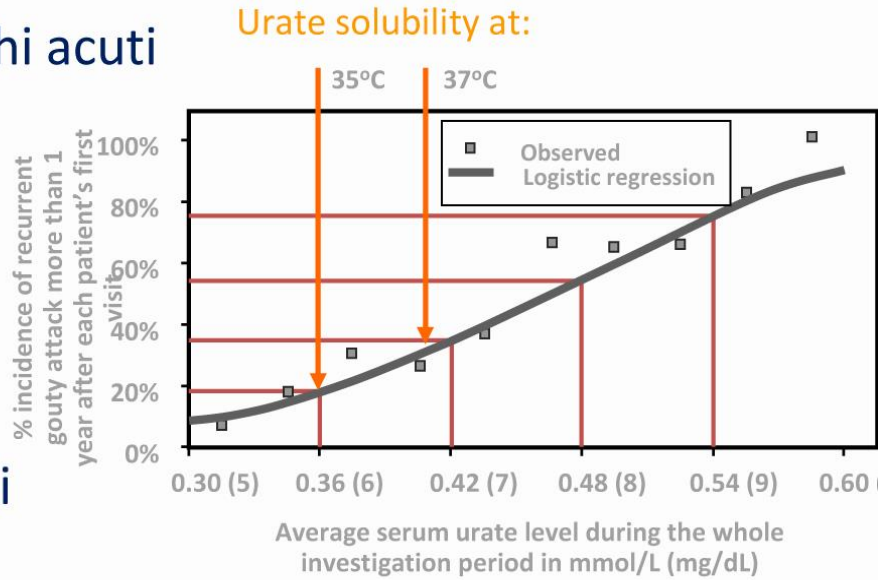
^Lack of consensus: IM Triamcinolone acetonide monotherapy, and IM Ketorolac NSAID therapy.

† Off-label biologic IL-1 inhibitor treatment, such as with anakinra, has not been approved by medical regulatory agencies for gout at the time this is written, and has unclear risk-benefit ratio.

Evidence Grades for Recommendations:
Level A: Supported by multiple (ie, more than one) randomized clinical trials or meta-analyses
Level B: Derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.
Level C: Consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.

Un’ uricemia inferiore a 6 mg/dL determina:

- Scomparsa o diminuzione degli attacchi acuti
  Becker at al (Arthritis Rheum, 2004)
- Meno cristalli nelle articolazioni
  Li Yu et al (J Rheumatol, 2001)
- Riduzione del volume dei tofi
  Perez Ruiz et al (Arthritis Rheum, 2002)
- Assenza di recidive dei depositi tofacei
  Gast et al (Clin Rheumatol, 2000)



Shoji A, *et al. ArthritisRheum.* 2004; 51(3):321-325.

farmaco	considerazioni
Allopurinolo	• Attenzione nell'insufficienza renale • Interazioni farmacologiche • Livelli target di uricemia non sempre raggiunti • Effetti collaterali quali rash cutanei non rari • Inibizione non selettiva della xantino ossidasi
Febuxostat	• Non controindicato nell'insufficienza renale • Efficace alla dose più bassa • Inibizione selettiva della xantino ossidasi
Sulfinpirazone	• Da evitare nell'ipersensibilità ai FANS • Cautela nell'insufficienza renale
Benzbromarone	• Tossicità epatica • Rischio di nefrolitiasi
Probenecid	• Attenzione nell'insufficienza renale • Interazioni farmacologiche • Talora non molto efficace • Dosaggio refratto nela giornata

	Febuxostat	Allopurinolo
Struttura chimica ed attività	**inibitore selettivo, non purinico, della xantino-ossidasi**	**inibitore non selettivo, purinico, della xantino-ossidasi**
Efficacia	**efficace nel raggiungere <6 mg/dL (<0.36 mmol/L)**	**meno efficace nel raggiungere <6 mg/dL (<0.36 mmol/L)**
Escrezione	**eliminato principalmente attraverso il fegato***	**eliminato principalmente attraverso il rene**
Dosaggio	**efficace alla dose minore (80 mg)**	**dose da aumentare (da 100 mg/die)**
Dosaggio nell'insufficienza renale lieve/moderata	**sicuro alle dosi standard**	**necessario aggiustamento del dosaggio**

*Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio nell'insufficienza renale lieve/moderata

Allopurinolo100- 300 mg

100-300 mg, fino a 800 mg in 2-3 somministrazioni al giorno.

ClCr >20 mL/min: 300 mg/die

ClCr tra 10-20 mL/min: 100-200 mg/die

ClCr<10 ml/min: 100 mg/di o a più lunghi intervalli.

Febuxostat 80- 120 mg dosaggio 80-120 mg

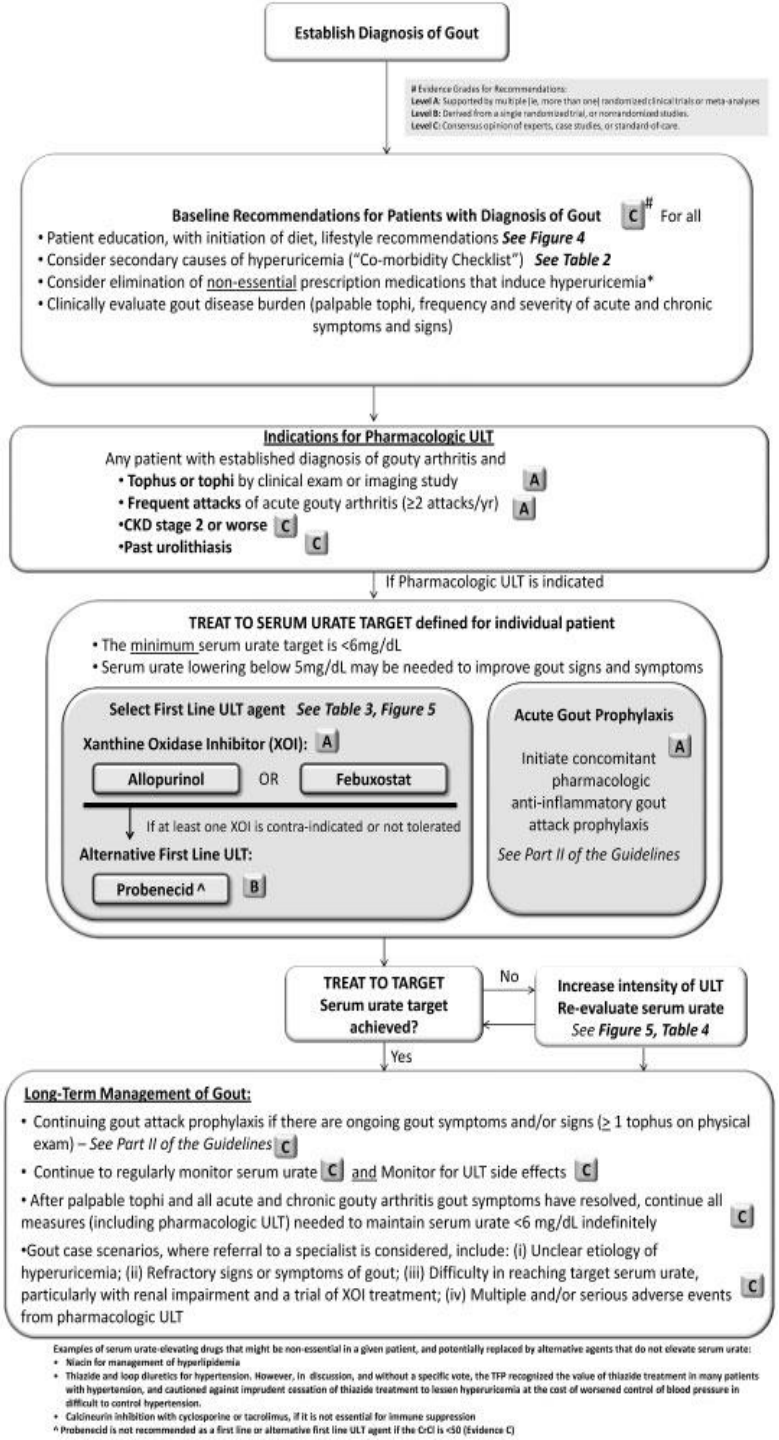
Sulfinpirazone (off label) 400 mg : 400 mg/die, fino a 800 mg

IMPIEGO CLINICO OTTIMALE

- Intolleranza ad altri ipouricemizzanti
- Insufficiente risposta ad altri ipouricemizzanti
  (non raggiungimento del target terapeutico di uricemia < 6mg/dl)

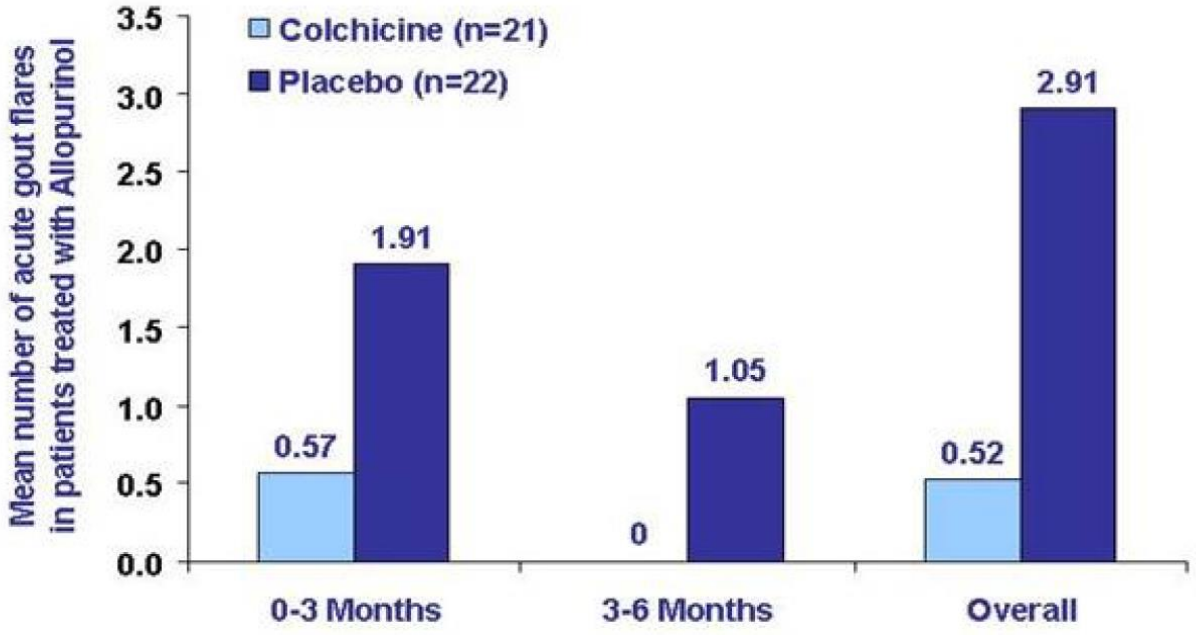
- Depositi di urati gravi
  Target uricemia < 4-5 mg/dL (240-300 umol/L)
- Alti livelli di uricemia al basale
- Insufficienza renale lieve moderata

Perez-Ruiz F, Future Rheumatology 2008

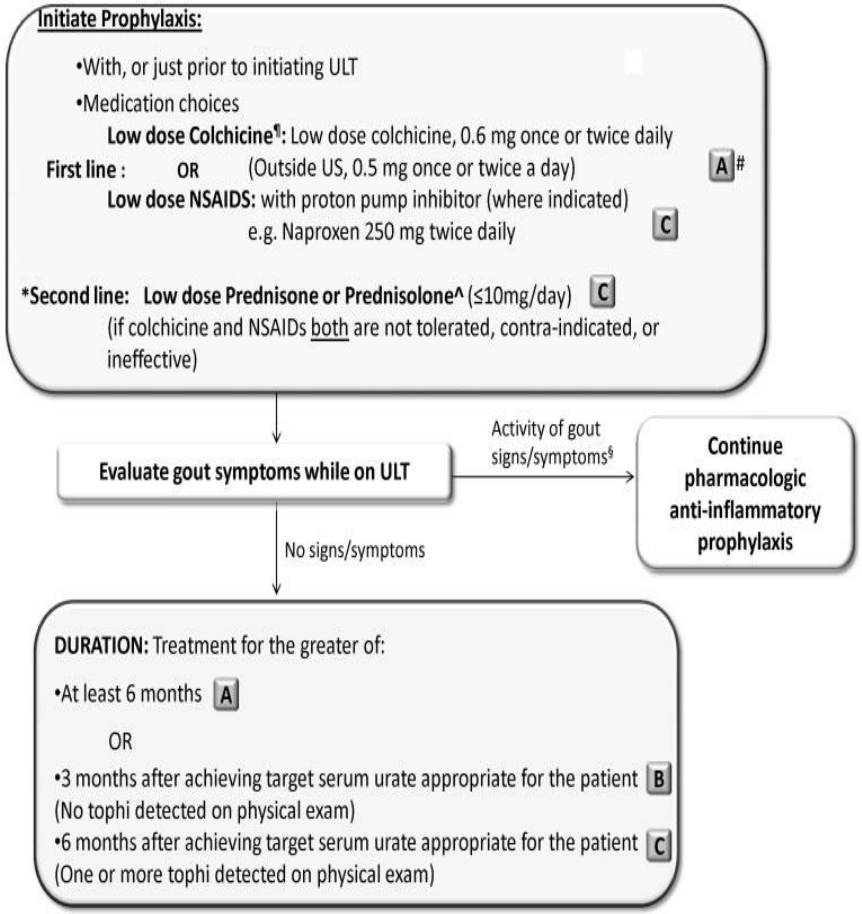

Establish Diagnosis of Gout
Evidence Grades for Recommendations:
Level A: Supported by multiple (ie, more than one) randomized clinical trials or meta-analyses
Level B: Derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.
Level C: Consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.
Baseline Recommendations for Patients with Diagnosis of Gout C# For all
• Patient education, with initiation of diet, lifestyle recommendations See Figure 4
• Consider secondary causes of hyperuricemia ("Co-morbidity Checklist") See Table 2
• Consider elimination of non-essential prescription medications that induce hyperuricemia*
• Clinically evaluate gout disease burden (palpable tophi, frequency and severity of acute and chronic symptoms and signs)
Indications for Pharmacologic ULT
Any patient with established diagnosis of gouty arthritis and
• Tophus or tophi by clinical exam or imaging study A
• Frequent attacks of acute gouty arthritis (≥2 attacks/yr) A
•CKD stage 2 or worse C
•Past urolithiasis C
If Pharmacologic ULT is indicated
TREAT TO SERUM URATE TARGET defined for individual patient
• The minimum serum urate target is <6mg/dL
• Serum urate lowering below 5mg/dL may be needed to improve gout signs and symptoms
Select First Line ULT agent See Table 3, Figure 5
Xanthine Oxidase Inhibitor (XOI): A
Allopurinol OR Febuxostat
If at least one XOI is contra-indicated or not tolerated
Alternative First Line ULT:
Probenecid ^ B
Acute Gout Prophylaxis
Initiate concomitant pharmacologic anti-inflammatory gout attack prophylaxis A
See Part II of the Guidelines
TREAT TO TARGET Serum urate target achieved?
No
Increase intensity of ULT
Re-evaluate serum urate
See Figure 5, Table 4
Yes
Long-Term Management of Gout:
• Continuing gout attack prophylaxis if there are ongoing gout symptoms and/or signs (≥ 1 tophus on physical exam) – See Part II of the Guidelines C
• Continue to regularly monitor serum urate C and Monitor for ULT side effects C
• After palpable tophi and all acute and chronic gouty arthritis gout symptoms have resolved, continue all measures (including pharmacologic ULT) needed to maintain serum urate <6 mg/dL indefinitely C
•Gout case scenarios, where referral to a specialist is considered, include: (i) Unclear etiology of hyperuricemia; (ii) Refractory signs or symptoms of gout; (iii) Difficulty in reaching target serum urate, particularly with renal impairment and a trial of XOI treatment; (iv) Multiple and/or serious adverse events from pharmacologic ULT C
Examples of serum urate-elevating drugs that might be non-essential in a given patient, and potentially replaced by alternative agents that do not elevate serum urate:
• Niacin for management of hyperlipidemia
• Thiazide and loop diuretics for hypertension. However, in discussion, and without a specific vote, the TFP recognized the value of thiazide treatment in many patients with hypertension, and cautioned against imprudent cessation of thiazide treatment to lessen hyperuricemia at the cost of worsened control of blood pressure in difficult to control hypertension.
• Calcineurin inhibition with cyclosporine or tacrolimus, if it is not essential for immune suppression
^ Probenecid is not recommended as a first line or alternative first line ULT agent if the CrCl is <50 (Evidence C)

Profilassi con colchicina all'inizio della terapia ipouricemizzante nella gotta cronica:

- Riduce la frequenza e la gravità degli attacchi acuti
- Riduce la probabilità delle riacutizzazioni ricorrenti
- Va continuata per almeno 6 mesi all'inizio del trattamento ipouricemizzante



Borstad GC, et al. J Rheumatol. 2004; 31(12):2429-2432.



^Without specific task force panel (TFP) vote, the TFP advised that this measure requires particular, continued attention to risk-benefit ratio

§ Examples include: acute gouty arthritis in the past 3 months, presence of palpable tophus or tophi, chronic tophaceous gouty arthropathy (with chronic synovitis) in the past 3 months

**Lack of consensus: Prednisone/prednisolone at doses above 10 mg/day.*

¶ The TFP did not specifically address case scenarios involving renal impairment adjusted colchicine dosing for gout attack prophylaxis

Evidence Grades for Recommendations:
Level A: Supported by multiple (ie, more than one) randomized clinical trials or meta-analyses
Level B: Derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.
Level C: Consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.

DIFFICOLTÀ NELLA TERAPIA DELL'ATTACCO CRONICO

- Scarsa compliance del paziente
- Intolleranza ai farmaci
- Controindicazioni ai farmaci
- Risposta ipouricemizzante insufficiente
- Scatenamento di attacchi acuti subentranti

Su 4166 pazienti gottosi cui veniva prescritta terapia ipouricemizzante (allopurinolo nel 97% dei casi), il 56% non seguiva correttamente la terapia
Fattori predittivi erano:

- **l'età giovane**
  (<45 aa) OR 2.4 (95% CI 1.9-3.2)
  (45-49 aa) OR 1.4 (95% ci1.1-1.9)

- **ridotto numero di comorbidità**
  OR 1.5 (95% CI 1.1-1.9)

- **uso di FANS nell'anno precedente**
  OR 1.2 (95% CI1.0-1.3)

Harrod LR, et al. Arthritis Res Ther 2009; 11R46

Raccomandazioni sulla gestione della Gotta

SIR 2013 Rreaumatismo 2013 65 (1) 5:25

- Il trattamento ottimale della gotta richiede strategie farmacologiche e non farmacologiche e dovrebbe essere personalizzato in base a:

  1) specifici fattori di rischio (livelli di uricemia, attacchi precedenti, alterazioni radiologiche);

  2)fase clinica (gotta acuta/ricorrente, fase intercritica, gotta cronica tofacea);

  3)fattori di rischio generali (età, sesso, obesità, consumo di alcool, farmaci che possono indurre iperuricemia, interazioni farmacologiche e comorbidità)

- Sono aspetti fondamentali del trattamento l'educazione del paziente ed uno stile di vita appropriato (sana alimentazione e moderato consumo di bevande contenti fruttosio ed alcol, in particolar modo di birra)

- Gestione delle comorbidità e controllo di eventuali fattori di rischio quali iperlipidemia, ipertensione, iperglicemia, obesità e fumo devono essere considerati parte integrante della gestione dei pazienti con gotta

- Colchicina e/o FANS, inclusi i COX-2 inibitori, sono farmaci di prima linea per iltrattamento degli attacchi acuti di gotta. I corticosteroidi possono essere consideratiun'opzione utile ed accettabile. La proposta terapeutica dovrà comunque tenerconto delle comorbidità e delle controindicazioni

- L'artrocentesi e l'infiltrazione intra-articolare con corticosteroide a lento rilascio sono un trattamento efficace e sicuro dell'attacco acuto

- La terapia ipouricemizzante è indicata nei pazienti con attacchi acuti ricorrenti, artropatia cronica, depositi tofacei o alterazioni radiologiche tipiche della gotta.

- L’obiettivo della terapia ipouricemizzante consiste nel promuovere la dissoluzione e nel prevenire la formazione dei cristalli di urato monosodico. Ciò è possibile mantenendo i livelli di uricemia al di sotto del punto di saturazione dell’uratomonosodico (≤ 360 µmol/L o 6 mg/dL)

- L’allopurinolo è un farmaco appropriato per la terapia ipouricemizzante a lungo termine. La somministrazione andrebbe iniziata a basse dosi (100 mg/die) e aumentata, se necessario, di 100 mg ogni 2-4 settimane. Il dosaggio deve essereadattato nei pazienti con insufficienza renale. Opzioni terapeutiche alternative in casodi tossicità da allopurinolo includono l’uso di farmaci uricosurici (laddove disponibili)o di altro inibitore della xantina-ossidasi

- Il febuxostat, come trattamento ipouricemizzante, costituisce una valida alternativaall’allopurinolo, rispetto al quale risulta più efficace e con minori effetti indesiderati. La somministrazione andrebbe iniziata a basse dosi e aumentata, se necessario

Come profilassi dell’attacco acuto, nei primi mesi della terapia ipouricemizzantepossono essere utilizzati colchicina a basso dosaggio (0,5-1 mg/die) e/o FANS. Nei pazienti non rispondenti o intolleranti a questi farmaci, i corticosteroidi a basso dosaggio rappresentano una possibile alternativa, se non sussistono controindicazioni

Quando la gotta si associa a terapia diuretica è opportuno sospendere, se possibile,il diuretico; per il trattamento dell’ipertensione e l’iperlipidemia occorre considerarel’uso rispettivamente di losartan e fenofibrati, in considerazione del loro modesto effetto uricosurico

Grazie