

Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla gestione della gotta

Italian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout

M. Manara¹, A. Bortoluzzi², M. Favero³, I. Prevete⁴, C.A. Scirè¹, G. Bianchi⁵,
C. Borghi⁶, M.A. Cimmino⁷, G.M. D'Avola⁸, G. Desideri⁹, G. Di Giacinto¹⁰,
M. Govoni², W. Grassi¹¹, A. Lombardi¹², M. Marangella¹³, M. Matucci Cerinic¹⁴,
G. Medea¹⁵, R. Ramonda³, A. Spadaro¹⁶, L. Punzi³, G. Minisola⁴

¹Unità Epidemiologica Società Italiana di Reumatologia (SIR), Milano, Italia;

²Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Ferrara, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara; ³Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; ⁴Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo", Roma; ⁵U.O. Reumatologia, ASL3, Azienda Sanitaria Genovese, Genova;

⁶Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Cattedra di Medicina Interna, Università di Bologna, Bologna, Italia; Delegato Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC);

⁷Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova, Italia;

⁸Servizio Reumatologia e Osteoporosi ASP Catania; ⁹U.O.C. Geriatria, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dall'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila; Delegato Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG); ¹⁰Medico di Medicina Generale, ASUR Marche Area Vasta n. 1, Urbino, Italia; Delegato Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie (SIICP);

¹¹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona;

¹²Medico di Medicina Generale, ASL 10 Firenze, Italia; Delegato Società Scientifica dei Medici di Medicina Generale, Federazione Italiana dei Medici di Famiglia (FIMMG-METIS);

¹³S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Ordine Mauriziano di Torino, Italia; delegato Società Italiana di Nefrologia (SIN);

¹⁴Dipartimento Biomedicina, SOD Reumatologia AOUC, & Dip. Medicina Interna, Denothe centre, Università Firenze, Italia; ¹⁵Medico di Medicina Generale, Brescia; Delegato Società Italiana di Medicina Generale (SIMG); ¹⁶Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, U.O.C. di Reumatologia, "Sapienza", Università di Roma

SUMMARY

Objective: Gout is the most common arthritis in adults. Despite the availability of valid therapeutic options, the management of patients with gout is still suboptimal. The Italian Society of Rheumatology (SIR) aimed to update, adapt to national context and disseminate the 2006 EULAR recommendations for the management of gout.

Methods: The multidisciplinary group of experts included rheumatologists, general practitioners, internists, geriatricians, nephrologists, cardiologists and evidence-based medicine experts. To maintain consistency with EULAR recommendations, a similar methodology was utilized by the Italian group. The original propositions were translated in Italian and priority research queries were identified through a Delphi consensus approach. A systematic search was conducted for selected queries. Efficacy and safety data on drugs reported in RCTs were combined in a meta-analysis where feasible. The strength of recommendation was measured by utilising the EULAR ordinal and visual analogue scales.

Results: The original 12 propositions were translated and adapted to Italian context. Further evidences were collected about the role of diet in the non-pharmacological treatment of gout and the efficacy of oral corticosteroids and low-dose colchicine in the management of acute attacks. Statements concerning uricosuric treatments were withdrawn and replaced with a proposition focused on a new urate lowering agent, febuxostat. A research agenda was developed to identify topics still not adequately investigated concerning the management of gout.

Conclusions: The SIR has developed updated recommendations for the management of gout adapted to the Italian healthcare system. Their implementation in clinical practice is expected to improve the management of patients with gout.

Indirizzo per la corrispondenza:
Leonardo Punzi
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova
E-mail: punzireu@unipd.it

■ INTRODUZIONE

La gotta è l'artrite più frequente negli adulti, con una prevalenza che oscilla tra lo 0,9% in Italia e il 3,9% negli USA e un'incidenza in aumento sia in Italia che negli altri Paesi sviluppati (1, 2).

Oltre ad un'elevata frequenza di malattia, la gotta si associa a disabilità, compromissione della qualità della vita ed aumentata mortalità, rappresentando un sempre più urgente problema di salute pubblica (3-5).

Nonostante le conoscenze attuali sulla gotta siano sufficientemente approfondite e siano disponibili valide opzioni terapeutiche, la gestione dei pazienti con gotta è ancora largamente subottimale (6).

Condizione predisponente necessaria allo sviluppo della gotta è l'iperuricemia, definita in presenza di livelli di acido urico nel sangue superiori a 6.8 mg/dL (404 µmol/L), che rappresentano approssimativamente il punto di saturazione dell'urato monosodico a livelli fisiologici di temperatura e pH (7).

Il modello di malattia prevede, in presenza di iperuricemia, la deposizione intra-articolare di cristalli di urato monosodico (UMS), responsabili della genesi dell'attacco acuto di gotta e dell'artropatia cronica.

Sulla base di questo semplice modello, la gestione dei pazienti con gotta implica quindi il controllo dei fattori di rischio legati alla iperuricemia, il controllo rapido ed efficace degli attacchi e la persistente riduzione dei livelli serici di UMS.

Queste 3 diverse linee di intervento rappresentano i principi alla base delle raccomandazioni EULAR 2006 per la gestione dei pazienti con gotta elaborata da una *task force* di esperti europei (8).

La Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha ritenuto prioritario contestualizzare, aggiornare e diffondere le raccomandazioni EULAR sul trattamento della gotta.

Questo documento si rivolge a reumatologi, medici di medicina generale, internisti, geriatri, cardiologi, nefrologi e a tutti i professionisti della salute coinvolti nella gestione del paziente con gotta.

■ METODI

Un gruppo multidisciplinare di esperti è stato incaricato dalla SIR di aggiornare e adattare al contesto italiano le raccomandazioni EULAR del 2006 per la gestione del paziente con gotta (8). Il gruppo di esperti era composto da reumatologi e da medici rappresentanti diverse società scientifiche di specialisti coinvolti nella diagnosi e nel trattamento del paziente affetto da gotta, come nefrologia, medicina interna, geriatria, cardiologia e medicina generale.

Gli obiettivi della *task force* erano i seguenti: traduzione delle raccomandazioni, contestualizzazione nella realtà farmaceutica italiana (tenendo conto dei farmaci disponibili e delle nuove opportunità terapeutiche), identificazione di quesiti prioritari da approfondire, raccolta e interpretazione critica delle evidenze, definizione di raccomandazioni basate sulla combinazione delle migliori evidenze disponibili e del parere degli esperti. Il pannello degli esperti, suddiviso in 3 gruppi multidisciplinari, ha lavorato rispettivamente sulle seguenti 3 aree di intervento: comorbidità e stili di vita; terapia dell'attacco acuto; terapia cronica della gotta.

La traduzione delle raccomandazioni originali è stata effettuata all'interno di ciascun gruppo multidisciplinare ed approvata dall'intero pannello.

L'identificazione dei quesiti da approfondire è stata condotta mediante tecnica Delphi. Affinché i quesiti ricadessero nelle 3 diverse aree terapeutiche (comorbidità e stili di vita; terapia dell'attacco acuto; terapia cronica della gotta), sono state effettuate votazioni separate per ogni area e selezionati i 4 quesiti che avevano raggiunto il punteggio più elevato.

I seguenti 4 quesiti identificati dagli esperti sono stati successivamente riformulati secondo strategia PICO (*Population-Intervention-Comparator-Outcome*):

1. nei pazienti con gotta, l'esposizione a specifici alimenti e bevande ha un'influenza su esiti di malattia (es. uricemia, numero di flares, disabilità, mortalità)?;

2. nei pazienti con attacco acuto di gotta, l'utilizzo di steroidi per os rispetto ad altro trattamento è efficace e sicuro?;
3. nei pazienti con attacco acuto di gotta l'utilizzo di colchicina a basso dosaggio (0.5 mg fino a 3 volte al giorno) è efficace e sicuro rispetto alla colchicina ad alto dosaggio?;
4. nei pazienti con gotta cronica, febuxostat rispetto ad altri trattamenti ipouricemizzanti o nessun trattamento, è efficace e sicuro?

Per ogni quesito è stata definita una strategia per una ricerca sistematica della letteratura. Le 4 ricerche sono state effettuate sui principali database bibliografici elettronici (Medline, Embase e Cochrane Library), utilizzando limiti temporali dal 1/1/1950 al 25/3/2012, restringendo la ricerca a pubblicazioni in italiano o inglese e a studi sull'uomo. La ricerca è stata inoltre completata da una ricerca manuale negli atti dei congressi EULAR e ACR 2010 e 2011 e dalla ricerca incrociata delle referenze degli studi inclusi. Per ogni quesito sono stati definiti specifici criteri di inclusione nella revisione e sviluppate schede di estrazione dati sviluppate *ad hoc*. La selezione degli articoli per ogni quesito è stata effettuata da un singolo revisore (MM, AB, MF e IP).

In generale sono stati inclusi studi che riguardassero aspetti clinici della gotta. Gli studi sull'iperuricemia sono stati inclusi solo qualora valutassero l'influenza di specifici fattori di rischio (quali per esempio le abitudini alimentari) sull'insorgenza di gotta.

Sono stati inclusi studi con i seguenti disegni: revisioni sistematiche e meta-analisi, studi clinici randomizzati e controllati (RCT), studi controllati, per i quesiti di efficacia e sicurezza, e anche studi di coorte, caso-controllo e trasversali per i quesiti relativi ai fattori di rischio. Case reports, revisioni narrative ed editoriali sono stati in ogni caso esclusi.

I dati di efficacia e di sicurezza di farmaci, provenienti da studi controllati, sono stati combinati attraverso meta-analisi, laddove appropriato, e presentati come differenza standardizzata tra medie (SMD, o *Effect Size*: ES), *Number Needed to Treat* (NNT)

o rapporto tra rischi (RR), e relativi intervalli di confidenza (IC) al 95%. Dal punto di vista clinico, un ES di 0,20 è da considerarsi piccolo, 0,50 moderato e superiore a 0,80 grande. Il NNT è la stima del numero di pazienti che dovrebbero essere sottoposti a trattamento per ottenere un effetto desiderato (o prevenire un evento indesiderato), per cui a valori bassi di NNT corrisponde un più elevato effetto. L'influenza di fattori di rischio è stata espressa come RR o odds ratio (OR), sulla base del disegno di studio applicato. Le meta-analisi sono state effettuate utilizzando Review Manager (Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011).

Il livello di evidenza per l'efficacia è stato definito sulla base del disegno di studio degli studi disponibili utilizzando una gerarchia prestabilita (Tab. I). La risposta ai quesiti clinici sollevati si è quindi basata sulle evidenze di migliore livello disponibili: per esempio, se si poteva dare una risposta ad un dato quesito sulla base di risultati di revisioni sistematiche di RCT veniva aggiornata la revisione esistente e non venivano inclusi studi con disegno più debole. Quesiti su fattori di rischio o eventi avversi si sono basati sia su RCT sia su studi osservazionali. Sono stati considerati per primi gli studi con evidenze dirette, e, solo laddove non disponibili, sono state esaminate le evidenze indirette.

Al fine di essere consistenti con le raccomandazioni originali, la forza di ogni raccomandazione (*strength of recommendation*, SOR) è stata misurata utilizzando la scala ordinale EULAR A-E (A=raccomandata completamente; B=raccomandata forte-

Tabella I - Livelli dell'evidenza.

Ia	Meta-analisi di trials clinici randomizzati
Ib	Studio clinico randomizzato
IIa	Studio controllato
IIb	Studio quasi-sperimentale
III	Studi descrittivi non sperimentali
IV	Opinione di gruppi di esperti

mente; C=raccomandata moderatamente; D=raccomandata debolmente; E=non raccomandata) e una scala analogica visiva (VAS) da 0-100 mm (8), tenendo in considerazione sia le evidenze (efficacia, sicurezza e costo-efficacia) che l'esperienza clinica (fattibilità, accettabilità, tollerabilità). I risultati sono riportati per ogni raccomandazione come media delle VAS con IC al 95% e come percentuale di proposizioni raccomandate completamente o con forza (A-B).

■ RISULTATI

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).**

Forza della raccomandazione (95% CI): 86 (79, 93)

Commento. La raccomandazione originale è stata globalmente recepita dagli esperti italiani. È stata apportata un'unica modifica, sostituendo il termine 'segni radiografici' con il più ampio 'alterazioni radiologiche'. In tal modo gli esperti hanno voluto sottolineare l'importanza nella gestione del paziente gottoso dell'apporto fornito non solo da metodiche di radiologia 'tradizionali', quali per esempio la radiografia, ma anche da metodiche di *imaging* più recentemente introdotte in questo campo, quali l'ecografia e la risonanza magnetica, sebbene la loro utilità sia ancora da dimostrare.

Le raccomandazioni EULAR del 2006 sottolineavano come la strategia di gestione del paziente affetto da gotta fosse

differente a seconda della presentazione clinica (iperuricemia isolata, gotta acuta o gotta cronica tofacea durante la fase intercritica). I suggerimenti dati al paziente e la scelta del dosaggio terapeutico dipendono da diversi fattori, quali ad esempio età, sesso, presenza di comorbidità e fattori di rischio (sovrappeso o consumo di alcolici). Uno studio di coorte che ha confrontato gli effetti a lungo termine della terapia ipouricemizzante tra pazienti con gotta cronica con differenti caratteristiche di malattia (presenza o meno di tofi e danno radiografico) non ha dimostrato significative differenze tra i diversi gruppi (9).

Tuttavia, studi non controllati hanno dimostrato che la dose di allopurinolo necessaria per il raggiungimento del target di uricemia può variare tra sottogruppi di pazienti (10, 11), mentre l'influenza di comorbidità quali ipertensione e insufficienza renale sulla risposta al trattamento è stata dimostrata in trial randomizzati controllati (12, 13).

Nella gestione a lungo termine del paziente con gotta cronica l'efficacia di trattamenti farmacologici è ben documentata (14-16) e la combinazione con trattamenti non farmacologici appare razionale anche sulla base dei risultati di uno studio che ha dimostrato come l'applicazione locale di ghiaccio in concomitanza al trattamento con colchicina ne potenzi l'effetto analgesico e antiinfiammatorio (17). In ogni caso l'utilizzo di trattamenti non farmacologici viene sempre consigliato nella gestione a lungo termine del paziente, in considerazione del minor rischio di effetti collaterali e del minor costo.

Riguardo alla terapia farmacologica, deve essere posta attenzione per evitare l'aumento della tossicità legato a interazioni con altri farmaci, quali ad esempio eritromicina o ciclosporina con l'allopurinolo (18, 19).

Conclusioni. Nella gestione del paziente affetto da gotta è importante tener conto della fase clinica (*livello Ib*), dell'uricemia e della frequenza di attacchi precedenti (*livello IIb*) e di fattori di rischio e comorbidità associati (*livello Ib*). Ci sono evidenze riguardo al fatto che la combinazione di

trattamento farmacologico e non farmacologico sia più efficace rispetto alla monoterapia (*livello Ib*).

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

Forza della raccomandazione (95% CI): 83 (75, 91)

Commento. La raccomandazione è stata parzialmente modificata nella versione italiana. È stata rimossa la dicitura 'calo di peso in caso di obesità' in quanto si è ritenuto che l'approccio a tale comorbidità fosse meglio inquadrato all'interno della terza raccomandazione. L'impatto della dieta e del consumo di bevande sul rischio di gotta è stato rivalutato tramite un aggiornamento della revisione della letteratura effettuata per le raccomandazioni EULAR del 2006.

Le raccomandazioni EULAR del 2006 riportavano l'educazione del paziente come elemento importante nella gestione della gotta, specialmente in relazione alle modificazioni degli stili di vita e all'aderenza alla terapia ipouricemizzante a lungo termine; tuttavia, in assenza di studi specifici sull'argomento, la raccomandazione era basata sul parere degli esperti.

Due studi di coorte prospettici hanno mostrato che gli alimenti ricchi di purine, come carne e frutti di mare, sono associati a un rischio incrementato di gotta. Il primo ha evidenziato un RR di 1,21 (95% CI: 1,04, 1,41) per il consumo di carne e di 1,07 (1,02, 1,12) per il consumo di frutti di mare (20); il secondo un RR di 1,45 (1,06, 1,92) per il consumo di carne (21).

Numerosi studi hanno evidenziato che il consumo di alcolici si associa ad un aumentato rischio di sviluppare gotta, con un incremento del rischio dose-dipendente (21-32).

Uno studio prospettico su un'ampia coorte di soggetti ha dimostrato come il ruolo dei diversi tipi di alcolici sul rischio di gotta sia differente: il consumo quotidiana

di birra si associava a un RR di 1,49 (1,32, 1,70), quello di superalcolici a un RR di 1,15 (1,04, 1,28), mentre il consumo di vino alle dosi studiate (circa 120 ml/die) non aumentava significativamente il rischio di gotta (25). La birra, inoltre, potrebbe esercitare un effetto alcol-indipendente sull'uricemia legato all'elevato contenuto purinico.

Più recentemente è stata evidenziata un'associazione tra il consumo di bevande contenenti fruttosio e l'insorgenza di gotta: in uno studio prospettico su un'ampia coorte di uomini l'assunzione quotidiana di bevande zuccherate si associava a un RR di sviluppare gotta pari a 1,45 (1,02, 2,08) (33), mentre nelle donne si osservava un RR di 1,74 (1,19, 2,25) rispetto a un consumo di queste bevande uguale o inferiore a una volta al mese (34).

Inoltre, analizzando l'introito globale di fruttosio nella stesse coorti di pazienti, si riscontrava un RR incrementato di gotta nel quintile superiore rispetto al quintile inferiore, rispettivamente di 2,02 (1,49, 2,75) negli uomini e 1,43 (1,09, 1,88) nelle donne (33, 34). Le evidenze sul rischio di gotta associato al consumo di frutta sono invece discordanti: lo stesso studio prospettico precedentemente citato mostrava che il consumo di almeno un frutto al giorno si associava a un rischio incrementato di gotta [RR 1,64 (1,05, 2,56)] (33), mentre in un altro studio prospettico il consumo di frutta era associato a una riduzione del rischio di gotta, con un RR di 0,73 (0,62, 0,84) (21).

I derivati del latte sembrano avere un ruolo protettivo sulla gotta, in particolare quelli a basso contenuto di grassi: il loro consumo si associava a una riduzione del rischio di gotta in un'ampia coorte di soggetti sani, con un RR di 0,79 (0,71, 0,87) (20). Un RCT ha dimostrato una riduzione significativa del numero di flares nei pazienti gottosi che consumavano latte scremato arricchito con alcune frazioni (glicomacropptide ed estratto lipidico G600) rispetto al controllo (lattosio), suggerendo che queste frazioni possano essere implicate nello spiegare l'effetto protettivo dei derivati del latte sul rischio di gotta (35).

Il consumo cronico di caffè nella popolazione generale è risultato associato a una ridotta incidenza di gotta (36, 37). Infine, recenti studi suggeriscono un ruolo protettivo della vitamina C nei confronti della gotta (29, 38).

Conclusioni. C'è consenso generale nel ritenere l'educazione del paziente affetto da gotta essenziale per migliorare l'outcome sia direttamente che indirettamente, grazie a un effetto sull'aderenza e sulle modificazioni degli stili di vita (*livello IV*). Ci sono evidenze riguardo al fatto che nella popolazione generale l'assunzione di cibi ad alto contenuto purinico e il consumo di alcolici e di bevande contenenti fruttosio siano fattori di rischio per gotta, mentre al contrario è riportato un effetto protettivo nei confronti della gotta legato all'assunzione di latte e derivati a basso contenuto di grassi, caffè e vitamina C (*livello III*). Pertanto, sebbene non vi siano evidenze dirette del fatto che la modificazione della dieta migliori l'outcome dei pazienti affetti da gotta, il controllo dei fattori di rischio alimentari può essere ritenuto efficace nella gestione del paziente affetto da gotta (*livello IV*).

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.

Forza della raccomandazione (95% CI): 85 (78, 93)

Commento. Su questa raccomandazione vi è stata un'unanimità di giudizio da parte del pannello di esperti, che non ha ritenuto di doverne modificare il testo, procedendo solo alla sua traduzione.

È nota l'associazione tra iperuricemia e manifestazioni cliniche della 'sindrome metabolica' [iperlipidemia (39-41), ipertensione (42, 43), diabete e insulino-resistenza (44, 45) ed obesità (14, 29)]. Pertanto è buona pratica clinica considerare la presenza di queste condizioni cliniche quando si prende in carico un paziente affetto da gotta. Sebbene non vi siano

evidenze dirette del ruolo del fumo come fattore di rischio per la gotta, esso mostra una forte associazione con il consumo di alcool (46), che è associato ad un incremento significativo del rischio di gotta. Inoltre, il fumo rappresenta un fattore di rischio modificabile per patologie cardiovascolari, pertanto deve essere considerato in un approccio olistico al paziente.

Oltre alla necessità di ricercare e trattare tali comorbidità di per sé, ci sono evidenze derivate da RCT che alcune delle terapie utilizzate per queste patologie possano dare un beneficio sulla gotta, quali ad esempio losartan e fenofibrati per il concomitante effetto ipouricemizzante (47-52).

Conclusioni. La ricerca e il trattamento delle comorbidità devono essere considerati parte integrante della gestione del paziente affetto da gotta e possono dare benefici sia nei confronti delle comorbidità che della gotta stessa (*livello Ib*).

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

Forza della raccomandazione (95% CI): 93 (90, 97)

Commento. Il trattamento dell'attacco acuto di gotta si basa sull'impiego di FANS, colchicina orale o corticosteroidi preferibilmente entro le prime 12-24 ore dalla comparsa dei sintomi clinici. Le raccomandazioni EULAR del 2006, formulate sulla base dell'analisi di RCT, concludevano come l'efficacia di colchicina o FANS fosse sovrapponibile.

L'efficacia clinica della colchicina, rispetto al placebo, nella riduzione del dolore in corso di attacco gottoso acuto, è stata dimostrata da due RCT, in cui si evidenzia, a parità di risposta clinica, una minor incidenza di effetti collaterali gastrointestinali (vomito e diarrea soprattutto) per la posologia a basso dosaggio rispetto all'alto dosaggio (16, 53). I FANS, pur possedendo

un meccanismo d'azione diverso rispetto alla colchicina, presentano un'efficacia clinica analoga a questa, sebbene non vi siano in letteratura studi testa a testa. Un RCT ha dimostrato un'efficacia superiore del tenoxicam rispetto al placebo nella risoluzione dell'attacco gottoso acuto (54). Numerosi studi di confronto diretto tra FANS hanno dimostrato come l'efficacia tra i diversi principi attivi sia sovrapponibile.

L'aspetto maggiormente critico riguarda il profilo di sicurezza, con particolare riferimento alla tossicità gastrointestinale. Risultati di meta-analisi suggeriscono come questa possa essere minimizzata adottando strategie terapeutiche che prevedano la co-somministrazione di gastroprotettori o preferendo l'utilizzo di inibitori selettivi delle COX-2, prestando tuttavia attenzione ai pazienti che presentino comorbidità cardiovascolari (8).

L'impiego dei corticosteroidi rappresenta un'alternativa terapeutica da considerare in casi selezionati. Dalla revisione sistematica della letteratura sono stati analizzati complessivamente 5 RCT in cui è stata valutata l'efficacia dello steroide somministrato per via sistemica (orale o parenterale in forma di triamcinolone acetato) (55-59). Lo studio di equivalenza condotto da Janssens su 118 pazienti ha evidenziato che il prednisone orale assunto per 5 giorni ha un'efficacia sovrapponibile al naprossene sulla riduzione del dolore a 90 ore [ES (95% CI): -0,06 (-0,42, 0,31)] e sulla disabilità [ES: 0,01 (-0,37, 0,35)] (58); analogamente lo studio di Man ha evidenziato l'equivalenza del trattamento con prednisone somministrato per 5 giorni rispetto all'indometacina in termini di riduzione del dolore nelle prime due ore [ES: 0,33 (-0,09, 0,74)] e una superiorità del cortisone dopo 2 settimane [ES: 0,70 (0,25, 1,14)] (57).

Uno studio più recente, realizzato su 200 pazienti, ha confrontato l'efficacia del triamcinolone rispetto al trattamento con anticorpo monoclonale umanizzato anti-IL 1 (59). È stata osservata un'efficacia lievemente inferiore per lo steroide sulla riduzione della VAS dolore a 72 ore [ES: -0,42 (-0,73, -0,10)] e ad una settimana

[ES: -0,33 (-0,64, -0,02)]. In termini di sicurezza, complessivamente non sono state riportate differenze nel numero degli eventi avversi registrati nei pazienti in trattamento con corticosteroidi rispetto ad altro trattamento (FANS, canakinumab), benché la tossicità a breve termine sia stata tendenzialmente inferiore nei pazienti sottoposti a trattamento con steroide [RR: 0,53 (0,23, 1,19)].

Conclusioni. In conclusione, la colchicina orale, i FANS (tradizionali o COX-2 inibitori specifici) e i corticosteroidi possono essere efficaci nell'alleviare i sintomi dell'attacco gottoso acuto (*livello Ib*). La colchicina ad alto dosaggio può causare diarrea, mentre i FANS tradizionali sono associati ad un aumentato rischio di tossicità gastrointestinale. Nei casi di intolleranza o controindicazione all'utilizzo di colchicina o FANS, lo steroide *per os* rappresenta un'alternativa terapeutica efficace e sicura.

La colchicina a basse dosi (fino a 2 mg/die) è efficace e sicura per alcuni pazienti con gotta acuta.

Forza della raccomandazione (95% CI): 86 (81, 91)

Commento. L'efficacia del trattamento dell'attacco acuto di gotta con colchicina è dimostrata dalla presenza in letteratura di due RCT (16, 53).

Lo studio di Ahern del 1987 compara l'efficacia del trattamento con colchicina (1 mg, seguito da 0,5 mg ogni 2 ore fino alla completa risposta clinica o alla tossicità) al placebo, mentre lo studio di Terkeltaub del 2010 confronta basse dosi (fino a un massimo di 1,8 mg) ed alte dosi (fino a un massimo di 4,8 mg) di colchicina sia tra di loro che con il placebo. Lo studio di Ahern dimostra l'efficacia della colchicina rispetto al placebo nel ridurre il 50% del dolore dell'attacco acuto di gotta (73% dei pazienti in colchicina vs 32% dei pazienti in placebo a 36 ore; 73% dei pazienti in colchicina vs 36% dei pazienti in placebo a 48 ore).

Lo studio di Terkeltaub, oltre a confermare la superiorità del trattamento con colchici-

na rispetto al placebo, evidenzia l'efficacia sia del trattamento con basse dosi che di quello con alte dosi con un OR (95% CI) *versus* il placebo rispettivamente di 3,31 (1,41, 7,77) e di 2.64 (1,06, 6,62) nella riduzione del 50% del dolore a 24 ore. Ambedue gli studi descrivono un elevato rischio di effetti collaterali (dal 76,9% al 100%) in seguito all'utilizzo di colchicina ad alto dosaggio, con un OR di 9,0 (3,8, 21,2) rispetto al placebo (16, 53). Lo studio di Terkeltaub dimostra, inoltre, che la colchicina a basso dosaggio ha un profilo di sicurezza nettamente superiore a quella ad alto dosaggio e paragonabile a quella del placebo [OR eventi avversi colchicina a basso dosaggio verso il placebo di 1,5 (0,7, 3,2)] (60).

Lo studio randomizzato controllato del 2010 ha conferito evidenza scientifica a quello che nelle raccomandazioni EULAR del 2006 si basava solo sul parere degli esperti e cioè che l'utilizzo di colchicina a basso dosaggio è ugualmente efficace all'utilizzo ad alto dosaggio, ma con significativi minori effetti collaterali. Combinando i dati provenienti dai due studi attraverso una meta-analisi si sono osservati i seguenti NNT per la riduzione di più del 50% del dolore: 4,34 (2,77, 11,11) per colchicina ad alto dosaggio verso placebo, 4,54 (2,70, 12,50) per colchicina a basso dosaggio verso placebo e 20 (4,45, ∞) per colchicina a basso dosaggio verso alto dosaggio. I dati combinati di sicurezza hanno evidenziato un elevato rischio di tossicità gastro-intestinale per colchicina ad alto dosaggio vs placebo [RR: 43,04 (2,78, 667,15)], e quindi significativamente inferiore per il basso dosaggio rispetto all'alto dosaggio [RR: 0,33 (0,22, 0,51)].

Per contestualizzare nella realtà farmaceutica italiana, essendo disponibile esclusivamente la formulazione 1 mg, è stato definito basso un dosaggio di colchicina fino 2 mg/die.

Conclusioni. La colchicina sia a basse che ad alte dosi è efficace nel trattamento dell'attacco acuto di gotta rispetto al placebo (*livello Ib*). La colchicina a basse dosi è più sicura rispetto alla colchicina ad alte dosi nell'attacco acuto (*livello Ib*).

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

Forza della raccomandazione (95% CI): 86 (78, 94)

Commento. Non sono state apportate modifiche alla raccomandazione originale. Gli esperti italiani hanno voluto sottolineare che prima di eseguire un'infiltrazione con corticosteroide è sempre necessario escludere la presenza o la concomitanza di un'artrite infettiva.

I dati sui quali si basavano le raccomandazioni EULAR del 2006 rilevavano che, sebbene l'artrocentesi e l'infiltrazione siano manovre terapeutiche comunemente utilizzate nella pratica clinica, non vi sono studi clinici controllati a confermare l'efficacia e la sicurezza di tali trattamenti. Veniva riportato un solo studio non controllato di 19 pazienti nel quale una singola dose di triamcinolone acetone 10 mg intra-articolare risultava efficace nel ridurre il dolore senza dimostrati effetti collaterali (61).

Conclusioni: L'infiltrazione con corticosteroide a lento rilascio è efficace nel ridurre il dolore nell'attacco acuto (*livello IIb*).

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

Forza della Raccomandazione (95% CI): 91 (87, 95)

Commento. Il modello di malattia della gotta considera il deposito tissutale di cristalli di UMS responsabile degli attacchi acuti e della malattia cronica. L'obiettivo del trattamento è quindi quello di ridurre l'acido urico sierico al di sotto del punto di saturazione e di rimuovere i depositi di UMS. Gli interventi sugli stili di vita, in particolare quelli dietetici, sono spesso insufficienti per raggiungere questo obiettivo per cui si ricorre a terapie ipouricemizzanti.

Non esistono dati scientifici che indichino quando iniziare il trattamento. Gli esperti suggeriscono di iniziare un trattamento ipouricemizzante in pazienti con gotta con attacchi acuti ricorrenti, artropatia gottosa, alterazioni radiologiche tipiche all'*imaging* e in presenza di tofi.

Gli esperti italiani indicano che ogni decisione clinica sulla scelta dell'inizio della terapia deve essere individualizzata sulla base delle caratteristiche del paziente e del rapporto rischio/beneficio del trattamento (raccomandazione 1).

Conclusioni. In conclusione, gli esperti indicano il trattamento ipouricemizzante nei pazienti con attacchi acuti ricorrenti, artropatia cronica, tofi e alterazioni radiologiche tipiche della gotta (*livello IV*).

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'urato monosodico ($\leq 360 \mu\text{mol/L}$ o 6 mg/dL).

Forza della Raccomandazione (95% CI): 91 (87, 95)

Commento. La gotta è una malattia da deposito di cristalli di UMS. Il meccanismo di deposizione tissutale dipende da fattori locali articolari e dalla concentrazione di acido urico articolare, motivo per cui non tutti i soggetti con iperuricemia sviluppano la gotta. La terapia della gotta si propone di mantenere livelli articolari di acido urico al di sotto del punto di saturazione al fine di prevenire la formazione di nuovi depositi e di riassorbire quelli già formati. I livelli ematici di acido urico sono un buon indicatore dei livelli articolari, per cui rappresentano un buon bio-marcatore del processo patologico intra-articolare e un target pratico della terapia. Un livello sierico di uricemia $\leq 6 \text{ mg/dL}$ riflette un livello tissutale che è probabilmente inferiore al punto di saturazione.

Diversi studi hanno dimostrato i benefici e i vantaggi del mantenimento di questi livelli di uricemia (62, 63).

Uno studio retrospettivo su 5.942 pazienti con gotta e un'analisi su banche dati amministrative su 18.243 pazienti con gotta hanno mostrato che i livelli di uricemia $>6 \text{ mg/dL}$ sono associati con un rischio significativamente aumentato di attacco acuto, con un OR di 1,59 (95% CI: 1,21, 2,09) e 1,29 (1,07, 1,56), rispettivamente (64, 65). Un altro studio osservazionale condotto su 2.237 pazienti di età superiore ai 65 anni, ha evidenziato un incremento medio del rischio di attacchi acuti pari a circa il 12% per ogni unità di incremento dei livelli di uricemia al di sopra di 6 mg/dL (66). La riduzione dei livelli di acido urico è stata inoltre associata alla riduzione delle dimensioni dei tofi (62); sulla base di queste evidenze, come obiettivo terapeutico temporaneo per il trattamento aggressivo della gotta tofacea sono stati anche proposti livelli di uricemia inferiori a 4 mg/dL (63).

Conclusioni. Lo scopo della terapia ipouricemizzante è quello di promuovere la dissoluzione e di prevenire la formazione dei cristalli di UMS tessutali. Al tal fine, i livelli sierici di uricemia devono essere mantenuti al di sotto di 6 mg/dL , valore che riflette una concentrazione tissutale inferiore al punto di saturazione dell'UMS (*livello III*).

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 essere adattato nei pazienti con insufficienza renale. Opzioni terapeutiche alternative in caso di tossicità da allopurinolo includono l'uso di farmaci uricosurici (laddove disponibili) o di altro inibitore della xantina-ossidasi.

Forza della Raccomandazione (95% CI): 88 (82, 94)

Commento. Nonostante l'allopurinolo sia il farmaco più frequentemente impiegato nella terapia ipouricemizzante della gotta, la sua efficacia è stata dimostrata da un RCT contro placebo per la prima volta

nel 2008, nel corso di un trial di efficacia su febuxostat (67). In questo trial il trattamento con allopurinolo 300 mg si associava ad un ES pari a 2,34 (95% CI: 2,07, 2,60) sulla riduzione dell'uricemia e a un NNT per raggiungimento del target terapeutico pari a 2,63 (2,27, 3,12).

Risultati derivanti da studi non controllati riportati nelle raccomandazioni EULAR (10, 11) dimostrano una risposta dose-dipendente pari alla riduzione di 1 mg di uricemia per incremento di 100 mg di dosaggio di allopurinolo. Questo risultato supporta la necessità di una titolazione lenta del dosaggio di allopurinolo fino al raggiungimento del target. Uno studio di 'dose-escalation' ha dimostrato che l'incremento del dosaggio da 300 a 600 mg/die si associava con il raggiungimento di livelli di acido urico <5,5 mg/dL nel 78% dei pazienti (68, 69).

Allopurinolo può causare reazioni avverse potenzialmente serie come la sindrome da ipersensibilità, che consiste in desquamazione cutanea, febbre, epatite, eosinofilia e peggioramento della funzionalità renale, che può avere esito fatale fino ad un 20% dei casi (68, 70).

Sebbene in casi di ipersensibilità non grave la desensibilizzazione possa essere efficace, questa non è raccomandabile in quanto ritenuta una pratica obsoleta e potenzialmente dannosa.

Essendo allopurinolo principalmente escreto nelle urine, il suo metabolita ossipurinolo può accumularsi fino a raggiungere dosi tossiche nei pazienti con insufficienza renale, per cui in questi soggetti è indicato iniziare il trattamento a dosaggi più bassi (50-100 mg) (71).

Sulla base dei dati di efficacia e di sicurezza, si raccomanda di iniziare il trattamento con allopurinolo a basse dosi, da incrementare gradualmente nell'arco di 2-4 settimane.

Nonostante non sia supportata da dati sperimentali, questa modalità ridurrebbe la frequenza di attacchi acuti all'inizio del trattamento e l'incidenza di reazioni avverse e consentirebbe di determinare la dose minima individualmente sufficiente per raggiungere livelli di uricemia ottimali.

Tabella II - Farmaci ipouricemizzanti disponibili in Italia.

Principio attivo	Posologia
Allopurinolo 100 mg 300 mg	100-300 mg, fino a 800 mg in 2-3 somministrazioni al giorno. In base ai valori della ClCr: - ClCr >20 mL/min: 300 mg/die - ClCr tra 10-20 mL/min: 100-200 mg/die - ClCr <10 mL/min: 100 mg/die o a più lunghi intervalli.
Febuxostat 80 mg 120 mg	80-120 mg
Sulfipirazone (off label) 400 mg	400 mg/die, fino a 800 mg

Tra le altre possibili opzioni terapeutiche le raccomandazioni EULAR 2006 riportavano probenecid e benzbromarone, che tuttavia non sono in commercio in Italia. Riguardo a sulfipirazone, non esistono dati di efficacia in pazienti con gotta, ma per la sua azione ipouricemizzante rappresenta una possibile opzione di trattamento *off label*, in pazienti in cui altra terapia ipouricemizzante sia controindicata o in eventuale associazione con inibitori della xantina-ossidasi nei casi resistenti al trattamento (Tab. II).

Conclusioni. In conclusione, allopurinolo è efficace nel trattamento a lungo termine della gotta cronica (*livello Ib*) con un effetto ipouricemizzante dose-dipendente (*livello IIb*). Sebbene non siano disponibili dati sperimentali, iniziare il trattamento al dosaggio di 100 mg/die, in particolare nei pazienti con insufficienza renale, con successivi incrementi fintanto che non venga raggiunto il target terapeutico, è da preferirsi al dosaggio fisso (*livello IV*). Trattamenti ipouricemizzanti alternativi possono essere considerati, specie per i pazienti con ipersensibilità ad allopurinolo (*livello IV*).

Il febuxostat, come trattamento ipouricemizzante, costituisce una valida alternativa all'allopurinolo, rispetto al quale risulta più efficace e con minori effetti indesiderati. La somministrazione an-

rebbe iniziata a basse dosi e aumentata, se necessario.

Forza della Raccomandazione (95% CI): 82 (76, 89)

Commento. Febuxostat è un farmaco ipouricemizzante orale a struttura non purinica di recente introduzione in commercio in Italia, che agisce inibendo selettivamente la xantina-ossidasi e rappresenta un'alternativa all'allopurinolo.

I dati di efficacia e sicurezza di febuxostat sono stati raccolti principalmente mediante una revisione sistematica *ad hoc* e a meta-analisi di RCT che confrontassero qualsiasi dosaggio di febuxostat con allopurinolo. Gli outcomes di efficacia analizzati sono stati relativi al target terapeutico (*disease-oriented*) e al rischio di flare (*patient-oriented*), mentre quelli di sicurezza relativi agli eventi avversi seri.

Un RCT in doppio cieco della durata di 52 settimane che includeva 760 pazienti che ricevevano febuxostat 80 mg o 120 mg o allopurinolo 300 mg, ha evidenziato che, al termine del follow-up, un numero significativamente maggiore di pazienti tra quelli che ricevevano febuxostat rispetto a quelli che ricevevano allopurinolo raggiungevano livelli di uricemia $\leq 6,0$ mg/dL (72), con un NNT di 4 (95% CI: 3,3, 5) per febuxostat 80mg e di 2,2 (1,8, 2,6) per febuxostat 120 mg. Parallelamente veniva evidenziato un lieve incremento non statisticamente significativo del rischio di attacchi acuti nel gruppo trattato con febuxostat 120 mg.

Un secondo RCT di fase III ha valutato ef-

ficacia e sicurezza di febuxostat 80, 120 e 240 contro allopurinolo 300 mg in 1.072 pazienti con gotta e uricemia $\geq 8,0$ mg/dL, inclusi pazienti con insufficienza renale moderata. I pazienti con insufficienza renale (livelli di creatinemia 1,5-2,0 mg/dL) ricevevano dosi fisse di febuxostat 80, 120 e 240 mg ma dosi ridotte di allopurinolo (100 mg).

Una proporzione significativamente maggiore di pazienti trattati con febuxostat raggiungeva l'endpoint primario, definito come persistenza alle ultime 3 visite di livelli di uricemia $\leq 6,0$ mg/dL [NNT (95% CI): 2,22 (1,81, 2,63)].

L'entità dell'effetto risultava crescere in proporzione al dosaggio (NNT 2,85, 2,17 e 1,88 per febuxostat 80, 120 e 240 mg rispettivamente). Questo studio riporta anche un incremento del rischio di flare dose dipendente statisticamente significativo per il dosaggio di 240 mg rispetto ad allopurinolo (67).

Un RCT della durata di 6 mesi ha valutato efficacia e sicurezza di febuxostat 40 e 80 mg rispetto ad allopurinolo 300/200 mg in 2.269 pazienti con gotta e uricemia ≥ 8 mg/dL, reclutati mediante campionamento stratificato, finalizzato ad includere almeno 35% di soggetti con insufficienza renale di grado lieve o moderato (73). La proporzione di soggetti che raggiungevano un valore di uricemia $\leq 6,0$ mg/dL all'ultima valutazione non risultava significativamente diversa nel confronto febuxostat 40 mg rispetto ad allopurinolo 300 mg [NNT: 33,33 (12,50, ∞)], mentre si evidenziava una efficacia maggiore per febuxostat 80

Tabella III - Meta-analisi di outcome di efficacia e sicurezza su dati provenienti da RCT di confronto tra febuxostat ed allopurinolo in pazienti con gotta.

Outcome	Misura di associazione	Febuxostat			
		40 mg	80 mg	120 mg	240 mg
Target <6 mg/dL	NNT (95% IC)	20 (11,1, ∞)*	3,2 (2,9, 3,6)*	2,3 (2,1, 2,6)*	1,9 (1,6, 2,2)*
Flare	RR (95% IC)	-	1,06 (0,93, 1,21)*	1,29 (0,87, 1,91) ^o	2,26 (1,72, 2,98)*
Eventi avversi seri	RR (95% IC)	0,65 (0,41, 1,03)*	0,74 (0,51, 1,06)*	1,11 (0,61, 2,02)*	-

*Fixed model; ^orandom effect model. NNT: number needed to treat; RR: risk ratio; IC: intervallo di confidenza.

mg [NNT: 4,00 (3,33, 5,00)]. Lo studio non riporta misure di associazione relative al rischio di *flares*.

Dall'analisi sistematica della letteratura sono inoltre emersi 2 studi di piccole dimensioni, che sono stati inclusi nelle meta-analisi sui 2 outcomes prespecificati (74, 75).

Dai dati derivanti dalla prima meta-analisi si evidenzia un maggiore effetto sulla probabilità di raggiungimento del target terapeutico per dosaggi di febuxostat maggiori o uguali a 80 mg rispetto ad allopurinolo 300 mg (Tab. III). Dai dati relativi alla seconda meta-analisi emerge un maggior rischio di attacco acuto per febuxostat rispetto ad allopurinolo per dosaggi superiori a quelli comunemente impiegati, mentre non si osservano differenze statisticamente significative per i dosaggi abituali di 80 e 120 mg.

La valutazione combinata dei dati di sicurezza di febuxostat in confronto con allopurinolo derivanti dagli RCT non evidenzia differenze statisticamente significative tra febuxostat e allopurinolo 300 mg per ogni singolo dosaggio, ma un RR combinato per tutti i dosaggi lievemente a favore di febuxostat [RR: 0,76 (0,59, 0,98)].

Nell'interpretazione dei risultati dei *trials* clinici di confronto tra febuxostat e allopurinolo è opportuno tuttavia considerare l'inclusione di soggetti con pregresso fallimento di allopurinolo e il dosaggio di allopurinolo vincolato a 300 mg.

Ulteriori dati provenienti da sub-analisi di RCT, estensioni osservazionali di RCT o studi osservazionali forniscono ulteriori informazioni di efficacia e sicurezza di febuxostat.

Uno studio *open label* di estensione di un RCT di fase II ha valutato l'efficacia e la sicurezza di febuxostat a 5 anni su 116 pazienti trattati, evidenziando una probabilità di raggiungimento di un'uricemia ≤ 6 mg/dL all'ultima valutazione pari all'83% e una risoluzione dei tofi nel 69% dei casi, in assenza di reazioni avverse gravi ascrivibili al farmaco.

Un ulteriore studio di estensione di un RCT ha valutato efficacia e sicurezza di febuxostat 80 e 120 mg contro allopurinolo

300 mg su una coorte iniziale di 1086 pazienti con gotta e iperuricemia. I risultati di efficacia hanno evidenziato un RR di raggiungimento del target terapeutico per febuxostat 80mg vs allopurinolo 300 mg pari a 1,76 (1, 46, 2,11) a 6 mesi, che si riduce progressivamente nel tempo, una riduzione delle dimensioni dei tofi per tutti i trattamenti ipouricemizzanti a lungo termine e una progressiva riduzione del rischio di *flare* in tutti i trattamenti (76). Uno studio retrospettivo su 13 pazienti ha indicato un buon profilo di sicurezza in pazienti con pregressa reazione severa ad allopurinolo (77).

L'evidenza di un incremento del rischio di eventi avversi cardiovascolari non è al momento supportata dai risultati degli RCT (78).

Conclusioni. Febuxostat è un farmaco ipouricemizzante efficace (*livello Ia*) nei pazienti con gotta, e a dosaggi pari o superiori a 80 mg ha dimostrato un'efficacia superiore ad allopurinolo al dosaggio massimo di 300 mg nel ridurre l'uricemia a breve termine (*livello Ia*).

La terapia con febuxostat si è dimostrata sicura rispetto ad allopurinolo anche in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (*livello Ib*).

Come profilassi dell'attacco acuto, nei primi mesi della terapia ipouricemizzante possono 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.

Forza della raccomandazione (95% CI): 87 (81, 93)

Commento. L'inizio del trattamento con farmaci ipouricemizzanti può precipitare un attacco gottoso in conseguenza della rapida riduzione dei livelli sierici di acido urico che si realizza in risposta al trattamento istituito. Su tale base un trattamento profilattico è parte integrante della terapia. Nelle raccomandazioni EULAR del 2006 gli esperti indicavano l'impiego di colchi-

cina orale e/o FANS quale prima opzione terapeutica da adottare nella profilassi delle riacutizzazioni.

Due studi clinici controllati hanno valutato e dimostrato l'efficacia della profilassi con colchicina (79,80). Un primo studio condotto in pazienti gottosi che iniziavano un trattamento con allopurinolo ha comparato l'efficacia della colchicina (0.6 mg/die) rispetto al placebo, osservando una significativa riduzione nel numero di attacchi acuti nei primi tre mesi di terapia nei pazienti per i quali era stata adottata la combinazione colchicina ed allopurinolo [7/21 vs 17/22, NNT 2(1-6)], a fronte di un aumentato numero di eventi avversi gastrointestinali (diarrea), [RR (95% CI): 8.38 (1,14, 61,38)]. Un altro studio condotto su 52 pazienti con gotta intercritica ha confrontato l'efficacia del probenecid (500 mg per 3 volte/die) in associazione alla colchicina a basso dosaggio (0,5 mg/die) rispetto alla sola monoterapia con probenecid. Per entrambi i trattamenti è stata riportata un'efficacia simile sulla riduzione dei livelli sierici di acido urico, a fronte però di un numero di attacchi acuti significativamente inferiore nel primo gruppo di trattamento [ES: 0,74 (0,08, 1,4)]. Il profilo di sicurezza, peraltro, è risultato analogo tra i due gruppi di trattamento.

Anche i FANS possono essere impiegati come trattamento profilattico delle recidive di attacco gottoso acuto nei primi mesi di terapia con ipouricemizzante. A tal proposito due RCT hanno dimostrato come nei pazienti in terapia con allopurinolo l'azapropazone, un FANS con effetto uricosurico, somministrato al dosaggio di 600 mg per 2 volte al dì, esercitasse un effetto profilattico verso le recidive di attacchi acuti (81); d'altra parte però il numero di eventi avversi gastrointestinali riportati risultava superiore nel gruppo in trattamento con FANS.

Relativamente alla durata della profilassi i dati disponibili sono frammentari. L'inizio di un trattamento prolungato con FANS necessita di un corretto bilanciamento del rapporto rischio-beneficio in cui si tenga conto dei limiti prescrittivi correlati alla presenza di intolleranza gastrointestinale o

di insufficienza renale oltre che della possibile tossicità cardiovascolare e gastrointestinale associata a terapie prolungate. In questi casi l'impiego di corticosteroidi a basso dosaggio per un periodo di 3-6 mesi può rappresentare una valida alternativa terapeutica. Tuttavia l'efficacia del trattamento con corticosteroidi non è stata direttamente determinata e mancano studi in cui si valutino efficacia e sicurezza a lungo termine del trattamento profilattico con steroidi nei pazienti in terapia con ipouricemizzante.

Conclusioni. Le evidenze disponibili a supporto dell'impiego della colchicina orale nella profilassi di recidiva di attacco gottoso acuto nei primi mesi di trattamento con farmaci ipouricemizzanti sono solide (*livello Ib*), mentre i dati relativi all'impiego dei FANS non conclusivi (*livello IIa*). L'efficacia dell'impiego di steroidi a basso dosaggio non è stata direttamente determinata e la raccomandazione si basa, pertanto, sul parere degli esperti (*livello IV*).

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

Forza della raccomandazione (95% CI): 87 (82, 92)

Commento. Su questa raccomandazione vi è stata un'unanimità di giudizio da parte del gruppo di esperti, che non ha ritenuto di doverne modificare il testo, procedendo solo alla sua traduzione.

I diuretici, ampiamente prescritti nella popolazione generale, sono un noto fattore di rischio per la gotta [OR (95% CI): 1,72 (1,67, 1,76)] (82). A seconda dell'indicazione, si potrebbe interrompere la terapia diuretica in un paziente che sviluppi la gotta, o cambiare trattamento utilizzando un regime terapeutico che non preveda diuretici. Per i pazienti affetti da gotta e ipertensione, si dovrebbe considerare un trattamento antipertensivo che non conten-

ga diuretici tiazidici. Il losartan, antagonista del recettore II dell'angiotensina, in virtù del suo effetto uricosurico, potrebbe ridurre sia i valori pressori che i livelli di uricemia (50-52).

Oltre all'ipertensione, l'iperlipidemia e altre manifestazioni della sindrome metabolica possono associarsi alla gotta. Un RCT sul farmaco ipolipemizzante fenofibrato ha dimostrato che esso ha un effetto uricosurico e ipouricemizzante: il trattamento si associava a una riduzione dei livelli di uricemia del 20% (95% CI: 14%, 26%) con un ES di 1,13 (0,18, 2,07); la riduzione dell'uricemia era accompagnata da un aumento del 30% della clearance dell'acido urico (47). Tuttavia non vi sono RCT che abbiano valutato direttamente l'utilizzo di losartan e fenofibrati come ipouricemizzanti nella gotta, perciò la loro efficacia nel trattamento della gotta rimane da dimostrare.

Conclusioni. Nei pazienti affetti da gotta la terapia diuretica andrebbe interrotta, se possibile (*livello IV*) e un trattamento antipertensivo alternativo senza diuretici andrebbe considerato (*livello IV*). Un effetto uricosurico e ipouricemizzante è stato dimostrato per il farmaco antipertensivo losartan (*livello IIb*) e per il farmaco ipolipemizzante fenofibrato (*livello Ib*); pertanto potrebbe essere auspicabile il loro utilizzo nei pazienti affetti da gotta e, rispettivamente, ipertensione o iperlipidemia, sebbene il ruolo clinico e la costo-efficacia di questi farmaci nel trattamento della gotta siano ancora sconosciuti.

■ DISCUSSIONE

In questo documento sono presentate le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia per il trattamento dei pazienti con gotta formulate a partire dalle raccomandazioni EULAR del 2006 (Tab. IV).

Recentemente sono state pubblicate anche altre raccomandazioni (60, 83, 84). Le raccomandazioni italiane rispondono, tuttavia, principalmente all'esigenza di contestualizzare le evidenze rispetto alle opzio-

ni terapeutiche attualmente disponibili in Italia. Il metodo utilizzato dalla *task force* italiana rispecchia quello adottato da EULAR e ne conserva gli elementi di forza.

Il pannello di esperti che ha preso parte alla realizzazione delle raccomandazioni italiane rappresenta lo spettro dei professionisti della salute che possono essere coinvolti nella gestione dei pazienti con gotta.

Il risultato di questa scelta potrebbe tradursi in un'ampia adesione alle raccomandazioni da parte di clinici con formazione diversa e complementare, migliorando la gestione del paziente e delle sue comorbidità in maniera armonica.

La metodologia applicata presenta diverse caratteristiche di rigore, che si traducono nell'affidabilità dei risultati. I temi su cui ricercare nuove evidenze sono stati definiti a priori dagli esperti, mediante un processo di consenso, allo scopo di rispondere a domande ritenute rilevanti dal punto di vista clinico e quindi per il paziente affetto da gotta.

La raccolta sistematica di nuove evidenze su tali temi è stata effettuata mediante la metodologia Cochrane ripercorrendo le strategie di ricerca bibliografica già seguite per le raccomandazioni EULAR e integrandole con quelle derivanti da revisioni sistematiche Cochrane (85, 86). Questo approccio garantisce da una parte la continuità con la raccolta delle evidenze precedentemente effettuata e dall'altra l'esigenza di sistematicità necessaria per l'aggiornamento delle evidenze disponibili.

La forza della raccomandazione è stata valutata attraverso la metodologia proposta da EULAR, che assegna un grado all'evidenza sulla base di una scala analogica visiva e di una scala ordinale.

Questo approccio consente una sintesi dei dati di efficacia e sicurezza filtrati sulla base dell'esperienza clinica, coniugando evidenza e fattibilità, anziché fornire semplicemente gradi di raccomandazioni derivanti dal disegno degli studi disponibili. Le raccomandazioni italiane presentano diverse limitazioni.

In primo luogo sono state effettuate revisioni di aggiornamento solo per alcuni

dei temi identificati dal gruppo di esperti, per cui alcune domande con livello di priorità inferiore al livello prestabilito non sono state affrontate. Tra queste vi sono, per esempio, i quesiti che riguardano l'efficacia e la sicurezza di antiaggreganti diversi dall'aspirina, l'efficacia e la sicurezza degli steroidi a basso dosaggio nella

Tabella IV - Raccomandazioni e relativa forza della raccomandazione.

Raccomandazione	VAS (95% IC)	A-B%
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)	86 (79-93)	100
Sono aspetti fondamentali del trattamento l'educazione del paziente ed uno stile di vita appropriato (sana alimentazione e moderato consumo di bevande contenenti fruttosio ed alcol, in particolar modo di birra)	83 (75-91)	86
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	85 (78-93)	93
Colchicina e/o FANS, inclusi i COX-2 inibitori, sono farmaci di prima linea per il trattamento degli attacchi acuti di gotta. I corticosteroidi possono essere considerati un'opzione utile ed accettabile. La proposta terapeutica dovrà comunque tener conto delle comorbidità e delle controindicazioni	93 (90-97)	100
La colchicina a basse dosi (fino a 2 mg/die) è efficace e sicura per alcuni pazienti con gotta acuta	86 (81-91)	93
L'artrocentesi e l'infiltrazione intra-articolare con corticosteroidi a lento rilascio sono un trattamento efficace e sicuro dell'attacco acuto	86 (78-94)	93
La terapia ipouricemizzante è indicata nei pazienti con attacchi acuti ricorrenti, artropatia cronica, depositi tofacei o alterazioni radiologiche tipiche della gotta.	91 (87-95)	100
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'urato monosodico ($\leq 360 \mu\text{mol/L}$ o 6 mg/dL)	91 (87-95)	100
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 essere adattato nei pazienti con insufficienza renale. Opzioni terapeutiche alternative in caso di tossicità da allopurinolo includono l'uso di farmaci uricosurici (laddove disponibili) o di altro inibitore della xantina-ossidasi	88 (82-94)	93
Il febuxostat, come trattamento ipouricemizzante, costituisce una valida alternativa all'allopurinolo, rispetto al quale risulta più efficace e con minori effetti indesiderati. La somministrazione andrebbe iniziata a basse dosi e aumentata, se necessario	82 (76-89)	87
Come profilassi dell'attacco acuto, nei primi mesi della terapia ipouricemizzante possono 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	87 (81-93)	93
Quando la gotta si associa a terapia diuretica è opportuno sospendere, se possibile, il diuretico; per il trattamento dell'ipertensione e l'iperlipidemia occorre considerare l'uso rispettivamente di losartan e fenofibrati, in considerazione del loro modesto effetto uricosurico	87 (82-92)	100

Tabella V - Agenda Futura.

1	Il farmaco ottimale (colchicina o FANS o steroide), la dose e la durata per la profilassi di attacchi acuti quando si inizia il trattamento ipouricemizzante, e se questo dovrebbe variare in differenti contesti clinici (per esempio, in presenza di tofi) deve essere determinato.
2	Sono necessari ulteriori studi per determinare il target di uricemia ottimale nei diversi contesti clinici: induzione, mantenimento a breve e a lungo termine.
3	Sono necessari ulteriori studi di confronto tra allopurinolo e nuovi inibitori delle xantino-ossidasi in termini di efficacia, sicurezza e costo.
4	L'efficacia dei programmi educativi per la modifica dello stile di vita (perdita di peso, ridotta assunzione di alcol, restrizione delle purine alimentari) in pazienti con gotta deve essere valutato.
5	I possibili benefici della terapia ipouricemizzante sulle complicanze cardiovascolari devono essere ulteriormente dettagliati da verifiche sperimentali.
6	Il profilo di efficacia e sicurezza di diverse terapie antiaggreganti in pazienti iperuricemici dovrebbe essere sottoposta a studio.
7	Il significato clinico del riscontro di depositi tessutali di acido urico mediante metodiche di imaging deve essere formalmente ancora valutato.
8	L'efficacia e la sicurezza della terapia a lungo termine con inibitori della xantino-ossidasi deve essere studiata.

profilassi in corso di trattamento ipouricemizzante, l'utilità delle metodiche di imaging nella stratificazione prognostica e nel monitoraggio della malattia, l'effetto della sospensione del trattamento con ipouricemizzanti in pazienti con malattia in controllo ottimale persistente, l'influenza di diversi livelli di uricemia come target della terapia ipouricemizzante.

Un'ulteriore limitazione è legata all'esecuzione delle revisioni da parte di un singolo revisore.

Per gli studi inclusi nelle revisioni è stata effettuata una valutazione della qualità utilizzando scale validate, ma non è stato formalmente dato un peso o effettuata una selezione sulla base della qualità.

Al di là dei risultati di sintesi dello sviluppo delle raccomandazioni italiane sono emerse rilevanti lacune di evidenza di sufficiente qualità a supporto di molteplici trattamenti abitualmente utilizzati e, di conseguenza, si è evidenziata un'ampia variabilità di comportamento nella pratica clinica da parte dei medici. Questa si traduce nella relativa scarsa precisione degli intervalli di confidenza della forza di raccomandazione ottenuta per ogni raccomandazione.

Gli esperti concordano nel ritenere che l'agenda futura deve prevedere approfondimenti su alcuni aspetti non ancora sufficientemente indagati (Tab. V).

■ CONCLUSIONI

La Società Italiana di Reumatologia ha sviluppato una versione aggiornata delle raccomandazioni EULAR per il trattamento dei pazienti con gotta, applicabile al contesto italiano.

Sono state infine formulate 12 raccomandazioni nelle diverse aree di gestione del paziente: comorbidità e stili di vita; terapia dell'attacco acuto; terapia cronica della gotta. Le raccomandazioni sulla terapia cronica della gotta sono state rimodulate rispetto alle originali sulla base di nuove evidenze e della disponibilità dei farmaci nel mercato italiano.

La presenza di un team multidisciplinare di clinici in fase di sviluppo delle raccomandazioni potrà assicurarne un'ampia diffusione e la loro implementazione nella pratica clinica potrà migliorare la gestione dei pazienti affetti da una malattia potenzialmente curabile come la gotta.

RIASSUNTO

Obiettivo: La gotta è la forma di artrite più frequente nella popolazione adulta. Nonostante siano disponibili valide opzioni terapeutiche, la gestione del paziente affetto da gotta è ancora non ottimale. La Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha deciso di adattare al contesto italiano, aggiornare e disseminare le raccomandazioni EULAR del 2006 sul trattamento della gotta.

Metodi: Il gruppo multidisciplinare di esperti includeva reumatologi, medici di medicina generale, internisti, geriatri, nefrologi, cardiologi ed esperti metodologi. È stata utilizzata la stessa metodologia riportata dal gruppo EULAR per essere consistenti con le raccomandazioni originali. Le proposizioni sono state tradotte in italiano e tramite il metodo Delphi sono stati identificati i quesiti di ricerca prioritari. È stata condotta una revisione sistematica della letteratura per i quesiti selezionati. I dati di efficacia e sicurezza riportati nei trial sono stati combinati in metanalisi, quando possibile. La forza delle raccomandazioni è stata misurata utilizzando la scala ordinale EULAR e una scala visuo-analogica.

Risultati: Le 12 proposizioni originali sono state tradotte e adattate al contesto italiano. Sono state raccolte nuove evidenze riguardo al ruolo della dieta nel trattamento non farmacologico della gotta e all'efficacia dei corticosteroidi orali e della colchicina a basso dosaggio nella gestione dell'attacco acuto di gotta. Le proposizioni riguardanti i farmaci uricosurici sono state eliminate e sostituite con una raccomandazione riguardante un trattamento ipouricemizzante recentemente introdotto in commercio, febuxostat. È stata sviluppata un'agenda di ricerca per identificare gli aspetti non ancora adeguatamente investigati riguardo alla gestione della gotta.

Conclusioni: La Società Italiana di Reumatologia ha sviluppato una versione aggiornata e adattata al contesto italiano delle raccomandazioni EULAR per il trattamento della gotta. È auspicabile che l'applicazione delle raccomandazioni nella pratica clinica possa migliorare la gestione del paziente affetto da gotta.

Parole chiave: Gout, treatment, recommendations.

Key words: Gotta, trattamento, raccomandazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun 26.
2. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3136-41.
3. Smith EU, az-Torne C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010; 24: 811-27.
4. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J Rheumatol.* 2009; 36: 1041-8.
5. Lottmann K, Chen X, Schadlich PK. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14: 195-203.
6. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug 3.
7. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 499-516.
8. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for Interna-
9. McCarthy GM, Barthelemy CR, Veum JA, Wortmann RL. Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1489-94.
10. Rundles RW, Metz EN, Silberman HR. Allopurinol in the treatment of gout. *Ann Intern Med.* 1966; 64: 229-58.
11. Yu TF. The effect of allopurinol in primary and secondary gout. *Arthritis Rheum.* 1965; 8: 905-6.
12. Rosenfeld JB. Effect of long-term allopurinol administration on serial GFR in normotensive and hypertensive hyperuricemic subjects. *Adv Exp Med Biol.* 1974; 41: 581-96.
13. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol.* 1999; 5: 49-55.
14. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 539-43.
15. Kullich W, Ulreich A, Klein G. [Changes in uric acid and blood lipids in patients with asymptomatic hyperuricemia treated with diet

- therapy in a rehabilitation procedure]. Rehabilitation (Stuttg). 1989; 28: 134-7.
16. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, et al. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med*. 1987; 17: 301-4.
 17. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002; 29: 331-4.
 18. Caraco Y, Putterman C, Rahamimov R, Ben-Chetrit E. Acute colchicine intoxication--possible role of erythromycin administration. *J Rheumatol*. 1992; 19: 494-6.
 19. Minetti EE, Minetti L. Multiple organ failure in a kidney transplant patient receiving both colchicine and cyclosporine. *J Nephrol*. 2003; 16: 421-5.
 20. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1093-103.
 21. Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 1480-7.
 22. Bhole V, de VM, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 1069-76.
 23. Cea SL, Rothenbacher D, Choi HK, Garcia Rodriguez LA. Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13: R39.
 24. Chang SJ, Ko YC, Wang TN, et al. High prevalence of gout and related risk factors in Taiwan's Aborigines. *J Rheumatol*. 1997; 24: 1364-9.
 25. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004; 363: 1277-81.
 26. Cohen SD, Kimmel PL, Neff R, et al. Association of incident gout and mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 2204-10.
 27. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol*. 2000; 27: 1045-50.
 28. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol*. 2000; 27: 1501-5.
 29. Lyu LC, Hsu CY, Yeh CY, et al. A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 690-701.
 30. Rothenbacher D, Primatesta P, Ferreira A, et al. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 973-81.
 31. Tikly M, Bellingan A, Lincoln D, Russell A. Risk factors for gout: a hospital-based study in urban black South Africans. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998; 65: 225-31.
 32. Zhang Y, Woods R, Chaisson CE, et al. Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks. *Am J Med*. 2006; 119: 800-8.
 33. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008; 336: 309-12.
 34. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*. 2010; 304: 2270-8.
 35. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 929-34.
 36. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 2049-55.
 37. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 922-7.
 38. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 502-7.
 39. Frank O. Observations concerning the incidence of disturbance of lipid and carbohydrate metabolism in gout. *Adv Exp Med Biol*. 1974; 41: 495-8.
 40. Jacobelli S, Arteaga A, Bidegain F. Cholesterol distribution among lipoprotein fractions in patients with gout and normal controls. *J Rheumatol*. 1986; 13: 774-7.
 41. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al. Increased concentrations of serum Lp(a) lipoprotein in patients with primary gout. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54: 90-3.
 42. Lin KC, Tsao HM, Chen CH, Chou P. Hypertension was the major risk factor leading to development of cardiovascular diseases among men with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2004; 31: 1152-8.
 43. Rapado A. Relationship between gout and arterial hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 1974; 41: 451-9.
 44. Grodzicki T, Palmer A, Bulpitt CJ. Incidence of diabetes and gout in hypertensive patients during 8 years of follow-up. The General Practice Hypertension Study Group. *J Hum Hypertens*. 1997; 11: 583-5.
 45. Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, et al. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol*. 1988; 127: 321-36.

46. Wetzels JJ, Kremers SP, Vitoria PD, de VH. The alcohol-tobacco relationship: a prospective study among adolescents in six European countries. *Addiction*. 2003; 98: 1755-63.
47. Bastow MD, Durrington PN, Ishola M. Hypertriglyceridemia and hyperuricemia: effects of two fibric acid derivatives (bezafibrate and fenofibrate) in a double-blind, placebo-controlled trial. *Metabolism*. 1988; 37: 217-20.
48. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, et al. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42: 321-5.
49. Liberopoulos E, Christides D, Elisaf M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens*. 2002; 20: 347.
50. Puig JG, Mateos F, Buno A, et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17: 1033-9.
51. Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, et al. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 572-5.
52. Wurzner G, Gerster JC, Chiolo A, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens*. 2001; 19: 1855-60.
53. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 1060-8.
54. Barclay CA, Traballi CA. Evaluation of tenoxicam in rheumatology--clinical trial results in Argentina and Brazil. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1987; 9: 26-50.
55. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 1993; 20: 111-3.
56. Siegel LB, Alloway JA, Nashel DJ. Comparison of adrenocorticotrophic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 1994; 21: 1325-7.
57. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2007; 49: 670-7.
58. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008; 371: 1854-60.
59. So A, De MM, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 3064-76.
60. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, III, et al. Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med*. 2011; 123: 3-36.
61. Fernandez C, Noguera R, Gonzalez JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intra-articular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol*. 1999; 26: 2285-6.
62. Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: ii9-ii14.
63. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6: 30-8.
64. Halpern R, Fuldeore MJ, Mody RR, et al. The effect of serum urate on gout flares and their associated costs: an administrative claims analysis. *J Clin Rheumatol*. 2009; 15: 3-7.
65. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12: 61-5.
66. Wu EQ, Patel PA, Mody RR, et al. Frequency, risk, and cost of gout-related episodes among the elderly: does serum uric acid level matter? *J Rheumatol*. 2009; 36: 1032-40.
67. Schumacher HR, Jr., Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 1540-8.
68. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep*. 2009; 11: 135-40.
69. Arroll B, Bennett M, Dalbeth N, et al. More allopurinol is needed to get gout patients <0.36 mmol/l: a gout audit in the form of a before-after trial. *J Prim Health Care*. 2009; 1: 315-8.
70. Gaffo AL, Saag KG. Febuxostat: the evidence for its use in the treatment of hyperuricemia and gout. *Core Evid*. 2010; 4: 25-36.
71. Conway N, Schwartz S. Diagnosis and management of acute gout. *Med Health R I*. 2009; 92: 356-8.
72. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2450-61.
73. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR,

- et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R63.
74. Singal K, Goyal S, Gupta P, Aggawal B. Comparison between Allopurinol and Febuxostat in management of gout patients - a prospective study. *Bangladesh J Med Sci.* 2012; 10: 257. Ref Type: Abstract.
75. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, et al. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17: S13-8.
76. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol.* 2009; 36: 1273-82.
77. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol.* 2011; 38: 1957-9.
78. White WB, Chohan S, Dabholkar A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *Am Heart J.* 2012; 164: 14-20.
79. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31: 2429-32.
80. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, et al. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum.* 1974; 17: 609-14.
81. Templeton JS. Azapropazone or allopurinol in the treatment of chronic gout and/or hyperuricaemia. A preliminary report. *Br J Clin Pract.* 1982; 36: 353-8.
82. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 267-72.
83. 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 gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 1447-61.
84. 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 Res (Hoboken).* 2012; 64: 1431-46.
85. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4): CD006190.
86. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2): CD005521.