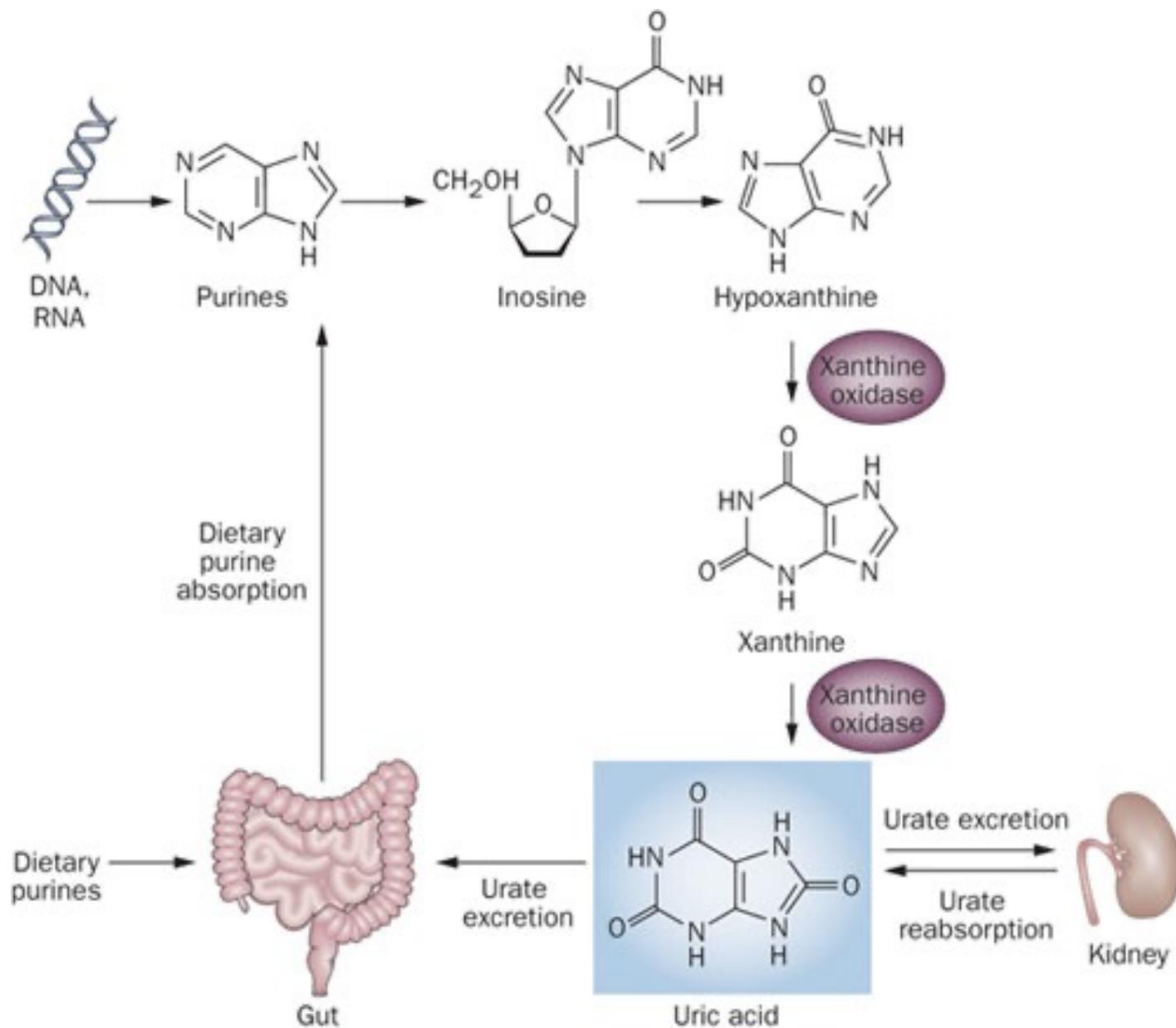


Terapia della gotta

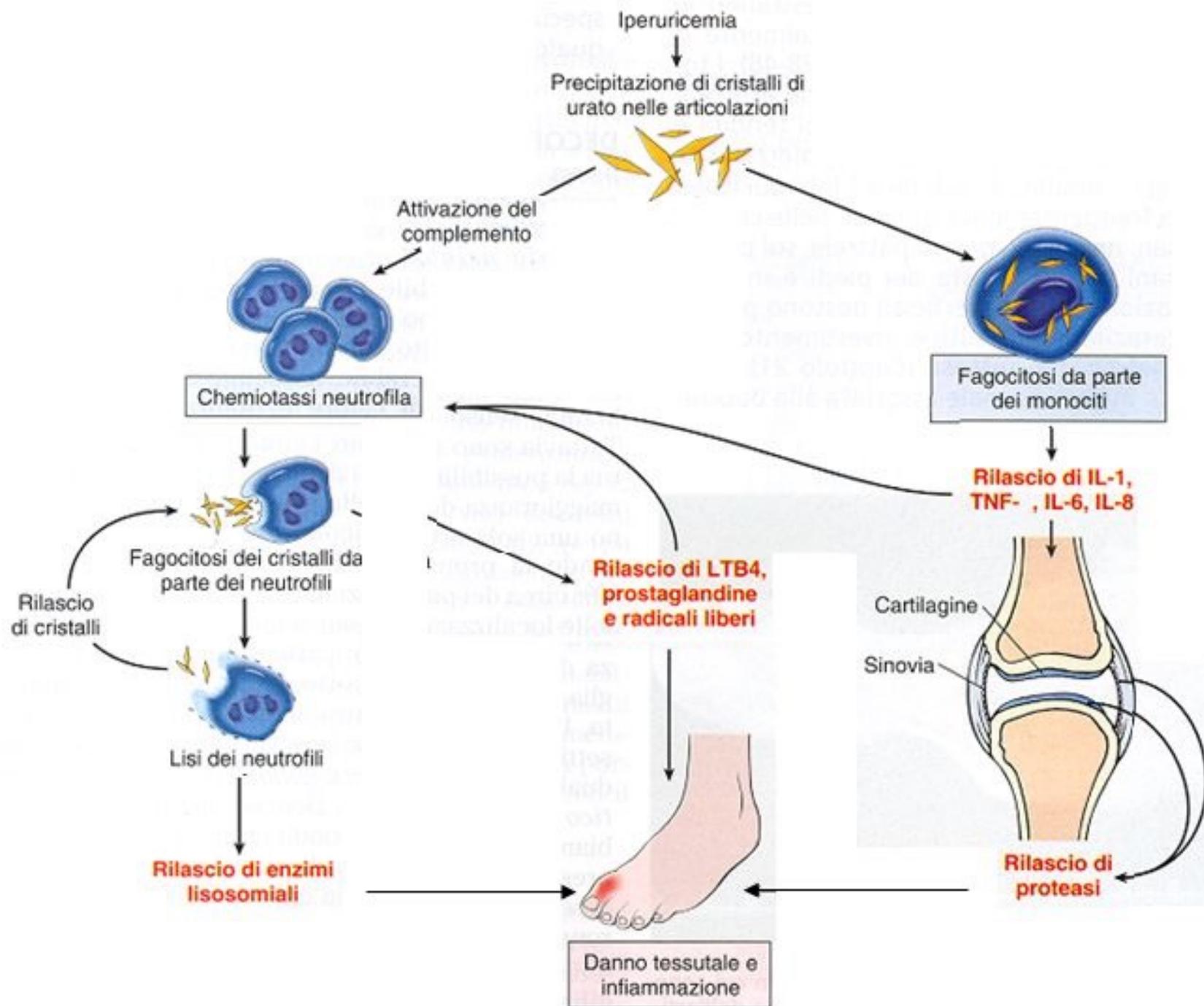


Burbury 809 Del.

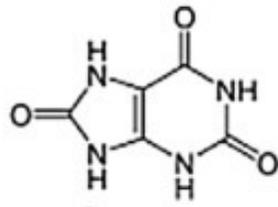
Origin of the Gout



Si definisce iperuricemico il soggetto che presenta una uricemia superiore a 7 mg/dl se uomo e a 6,5 mg/dl se donna, dopo 5 giorni di dieta ipopurinica e senza assunzione di farmaci che influiscono sull'uricemia.



Uric acid



NLRP3

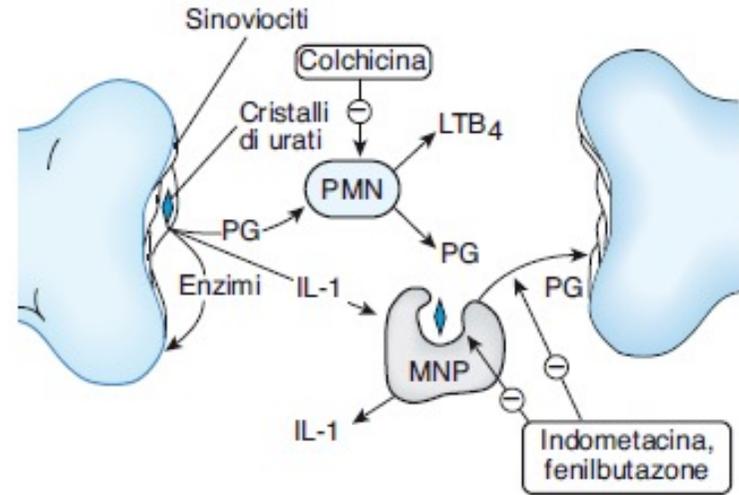
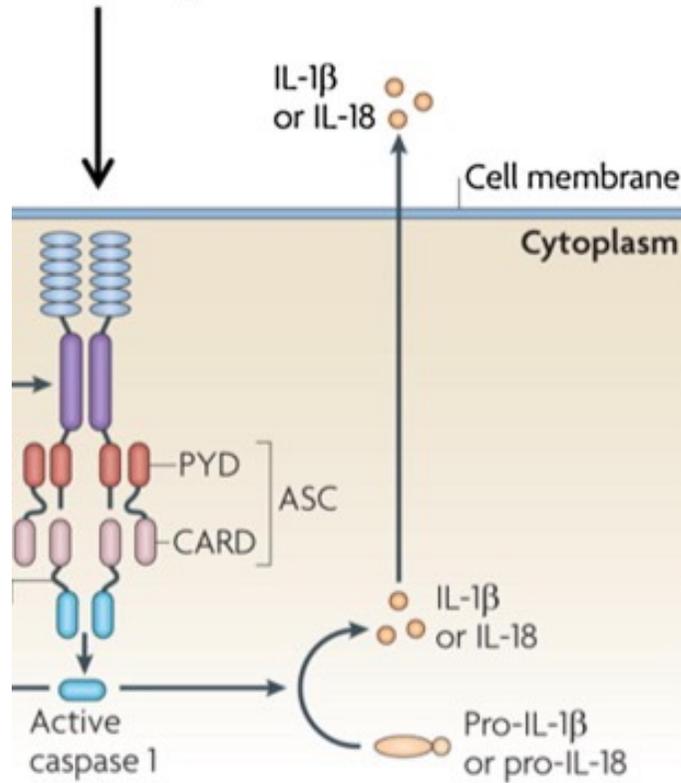


Figura 36-5. Eventi fisiopatologici a livello articolare nella gotta. I sinoviociti fagocitano i cristalli di urato e liberano successivamente mediatori della flogosi, che attraggono ed attivano leucociti polimorfo-nucleati (PMN) e fagociti mono-nucleati (MNP) (macrofagi). Farmaci attivi nella gotta bloccano la fagocitosi dei cristalli di urato ed inibiscono il rilascio di mediatori della flogosi da parte dei leucociti polimorfonucleati e dei macrofagi (PG, prostaglandine; IL-1, interleuchina-1; LTB₄, leucotriene B₄).



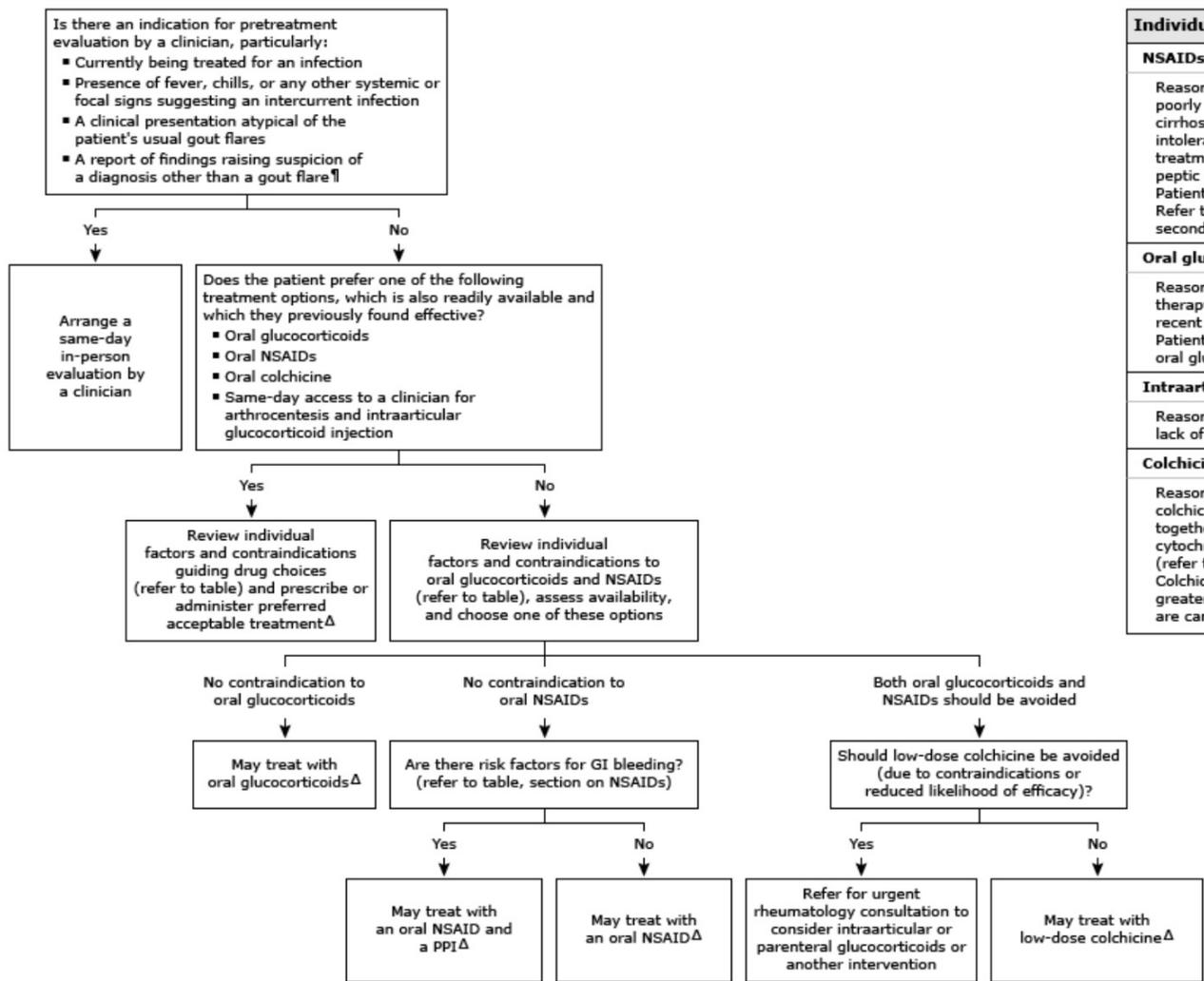
- Obiettivo del trattamento
 - Diminuire i sintomi dell'attacco acuto
 - Ridurre il rischio di attacchi ricorrenti
 - Diminuire i livelli sierici di urato
- Farmaci disponibili
 - Farmaci che danno sollievo all'infiammazione e al dolore (FANS, colchicina, glucocorticoidi)
 - Farmaci che agiscono inibendo la formazione di urato (allopurinolo e febuxostat)
 - *Farmaci che aumentano l'escrezione renale degli urati (probenecid)*

- Scarsissima aderenza alla terapia, soprattutto nei pazienti più giovani (18 - 26%)

Attacco acuto

- Iniziare la terapia prima possibile, preferibilmente entro ore dall'inizio dei sintomi, a dosaggio pieno, che poi può essere ridotto quando si ha una riduzione dei sintomi.
- Sospensione della terapia 2 - 3 giorni dopo la risoluzione completa dell'attacco (più lenta con i glucocorticoidi)
- I farmaci che riducono gli urati non devono essere iniziati durante un attacco acuto (ma dovrebbero essere continuati se il paziente era già in terapia)

Initial management of gout flare for patients with known diagnosis of gout*



Individual factors and contraindications guiding drug choices ^Δ
<p>NSAIDs</p> <p>Reasons to avoid NSAIDs include eGFR <60, hyperkalemia, duodenal or gastric ulcer, poorly controlled hypertension, moderate to severe or uncompensated heart failure, cirrhosis, unmodifiable drug interaction (eg, anticoagulation), known NSAID allergy or intolerance. Risk factors for GI bleeding on NSAIDs include expectation of a prolonged treatment course (eg, from a flare of long duration [eg, >48 hours]), history of peptic ulcer or GI bleeding, age >65, and concurrent use of aspirin or glucocorticoids. Patients at increased risk of NSAID gastropathy may require a concurrent PPI. Refer to UpToDate topics on primary prevention of gastroduodenal toxicity and secondary prevention of gastroduodenal toxicity in patients on NSAIDs.</p>
<p>Oral glucocorticoids</p> <p>Reasons to avoid oral glucocorticoids or that convey increased risk with a short course of therapy include brittle diabetes mellitus, history of glucocorticoid intolerance, recent surgery with a wound that has not yet healed, and suspected concurrent infection. Patients on oral anticoagulants unable to take NSAIDs safely are candidates for oral glucocorticoids.</p>
<p>Intraarticular glucocorticoids</p> <p>Reasons to avoid intraarticular injection include more than two affected joints, lack of expertise, and suspected joint infection.</p>
<p>Colchicine</p> <p>Reasons to avoid colchicine include history of allergy or severe adverse reaction to colchicine; combined renal and hepatic impairment; renal or hepatic impairment, together with concurrent or very recent use of a drug that is a strong inhibitor of cytochrome P450 3A4 or an inhibitor of the P-glycoprotein multidrug resistance transporter (refer to the UpToDate topic on treatment of gout flares for examples of such medications). Colchicine may be less effective when used after an attack has been ongoing for greater than 24 to 36 hours. Patients on oral anticoagulants unable to take NSAIDs safely are candidates for colchicine.</p>

NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drug; GI: gastrointestinal; PPI: proton pump inhibitor; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

* This algorithm is applicable to nonpregnant adult gout patients who do not have an organ transplant.

¶ For additional information, refer to the UpToDate topic on the clinical manifestations and diagnosis of gout.

Attacco acuto

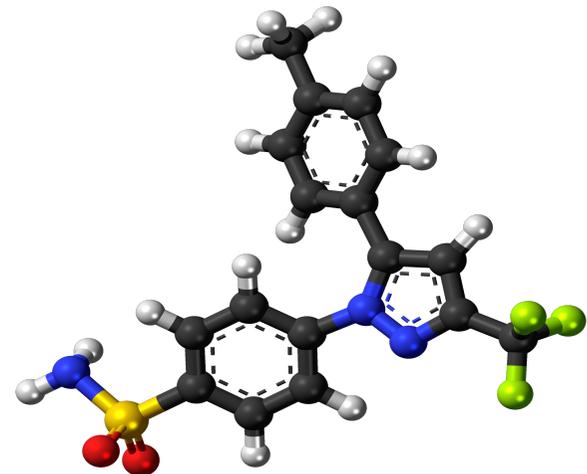
- FANS
 - Inibitori delle cicloossigenasi
 - Inibiscono anche la fagocitosi dei cristalli di acido urico
- Glucocorticoidi
- Colchicina

Attacco acuto

- FANS

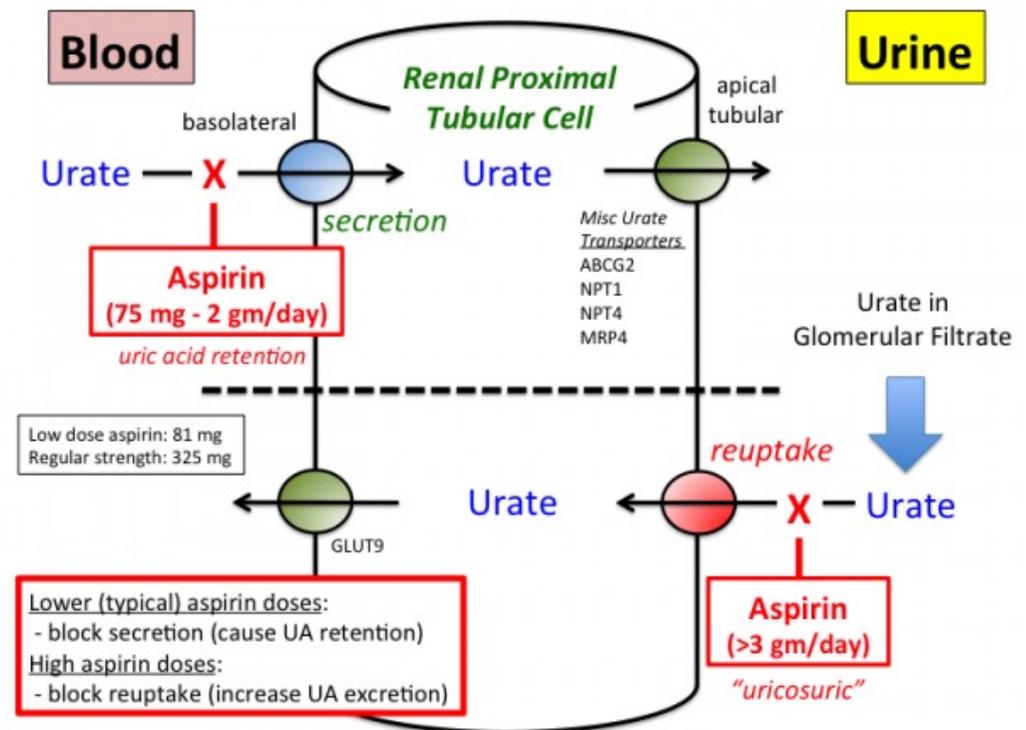
- Naprossene (Synflex) 500 mg 2 x al giorno
- Indometacina 50 mg 3 x al giorno (se risposta positiva ridurre a 25 mg 3 x al giorno per 5 - 7 giorni)
- Un'alternativa ai FANS tradizionali è il celecoxib (200 mg 2 x al dì)

celecoxib



Attacco acuto

- Aspirina (< 2-3 g/die) riduce l'eliminazione renale dell'urato EVITARE!!!
- Non occorre sospendere l'aspirinetta



Attacco acuto

- FANS e Coxib
- Iniziare la terapia prima possibile (meglio entro 24 ore)
- Sospendere la terapia 2 o 3 giorni dopo completa scomparsa dei sintomi (durata usuale della terapia 5-7 giorni)
- I FANS sono un'alternativa particolarmente appropriata nei pazienti più giovani (di età inferiore ai 60 anni) che non hanno malattie renali, cardiovascolari o gastrointestinali attive. Diversi FANS sembrano ugualmente efficaci se usati a dosi piene e la disponibilità di diversi FANS senza prescrizione medica può favorire il loro uso in alcuni pazienti.

Controindicazioni all'uso di FANS e Coxib

Individual factors and contraindications guiding drug choices^Δ

NSAIDs

Reasons to avoid NSAIDs include eGFR <60, hyperkalemia, duodenal or gastric ulcer, poorly controlled hypertension, moderate to severe or uncompensated heart failure, cirrhosis, unmodifiable drug interaction (eg, anticoagulation), known NSAID allergy or intolerance. Risk factors for GI bleeding on NSAIDs include expectation of a prolonged treatment course (eg, from a flare of long duration [eg, >48 hours]), history of peptic ulcer or GI bleeding, age >65, and concurrent use of aspirin or glucocorticoids. Patients at increased risk of NSAID gastropathy may require a concurrent PPI. Refer to UpToDate topics on primary prevention of gastroduodenal toxicity and secondary prevention of gastroduodenal toxicity in patients on NSAIDs.

Attacco acuto

- FANS
 - Inibitori delle cicloossigenasi
 - Inibiscono anche la fagocitosi dei cristalli di acido urico
- Glucocorticoidi
- Colchicina

Attacco acuto

- *Glucocorticoidi*
 - Rapido sollievo in poche ore
 - Studi recenti hanno dimostrato efficacia simile ai FANS, ma meno effetti collaterali

Attacco acuto

- **Glucocorticoidi intraarticolari**
 - Uno o due articolazioni interessate - artrocentesi seguita dall'iniezione intraarticolare di glucocorticoidi in pazienti che non possono assumere FANS o colchicina.
 - **Escludere infezione e esperienza con la tecnica**
 - Triamcinolone acetone alla dose di 40 mg/1 mL per grandi articolazioni, 30 mg per articolazioni di medie dimensioni, e 10 mg per le piccole.

Attacco acuto

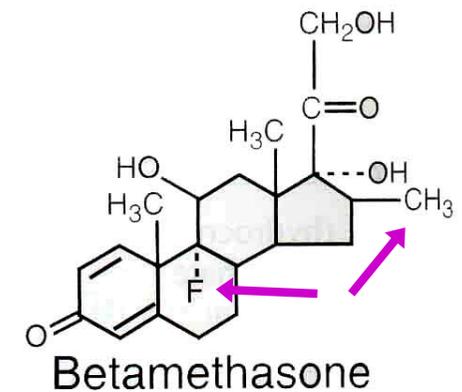
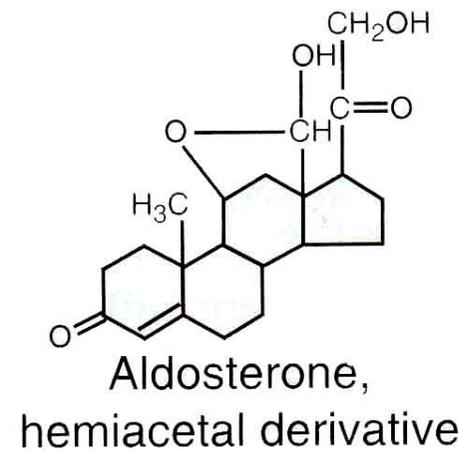
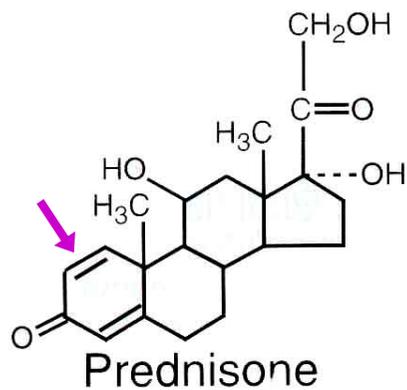
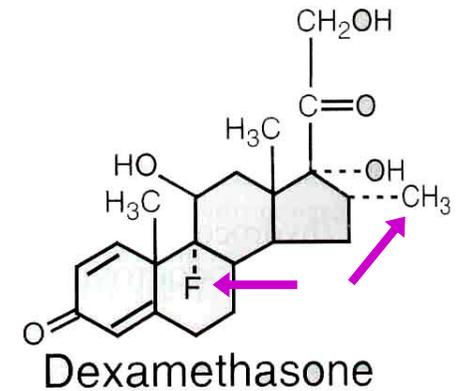
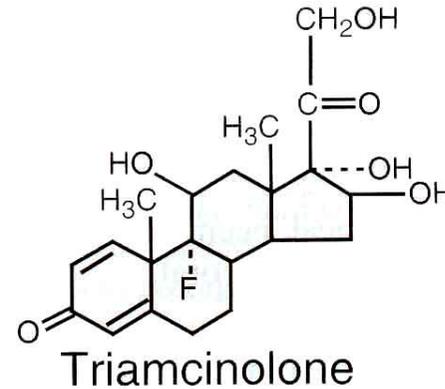
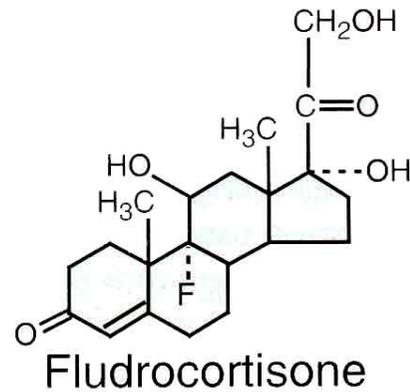
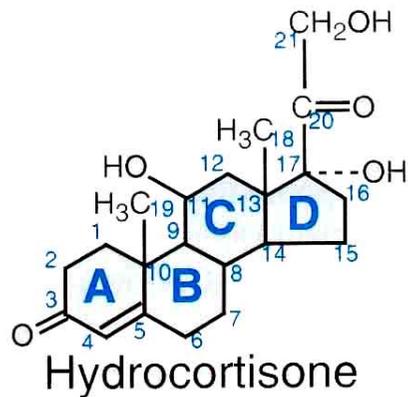
- **Glucocorticoidi**
 - **Terapia orale:** Si inizia con dosi elevate che vengono progressivamente ridotte (prednisone 30 -40 mg/die fino a che i sintomi non iniziano a ridursi, poi scalo progressivo nell'arco di 7-10 giorni)

Attacco acuto

- Glucocorticoidi

- Preferire altre opzioni nei pazienti con infezione, scompenso, ipertensione non controllata, diabete e coloro che si trovano in un periodo postoperatorio in cui i glucocorticoidi possono aumentare il rischio di compromissione della guarigione della ferita.
- Possono essere utilizzati nei pazienti con insufficienza renale.
- FANS o la colchicina a basso dosaggio possono essere preferiti rispetto ai glucocorticoidi nei pazienti con episodi di gotta ricorrenti per evitare un'eccessiva dose totale di glucocorticoidi nel tempo.

Struttura dei corticosteroidi naturali e di alcuni derivati sintetici



Emivita plasmatica ed emivita biologica dei principali corticosteroidi

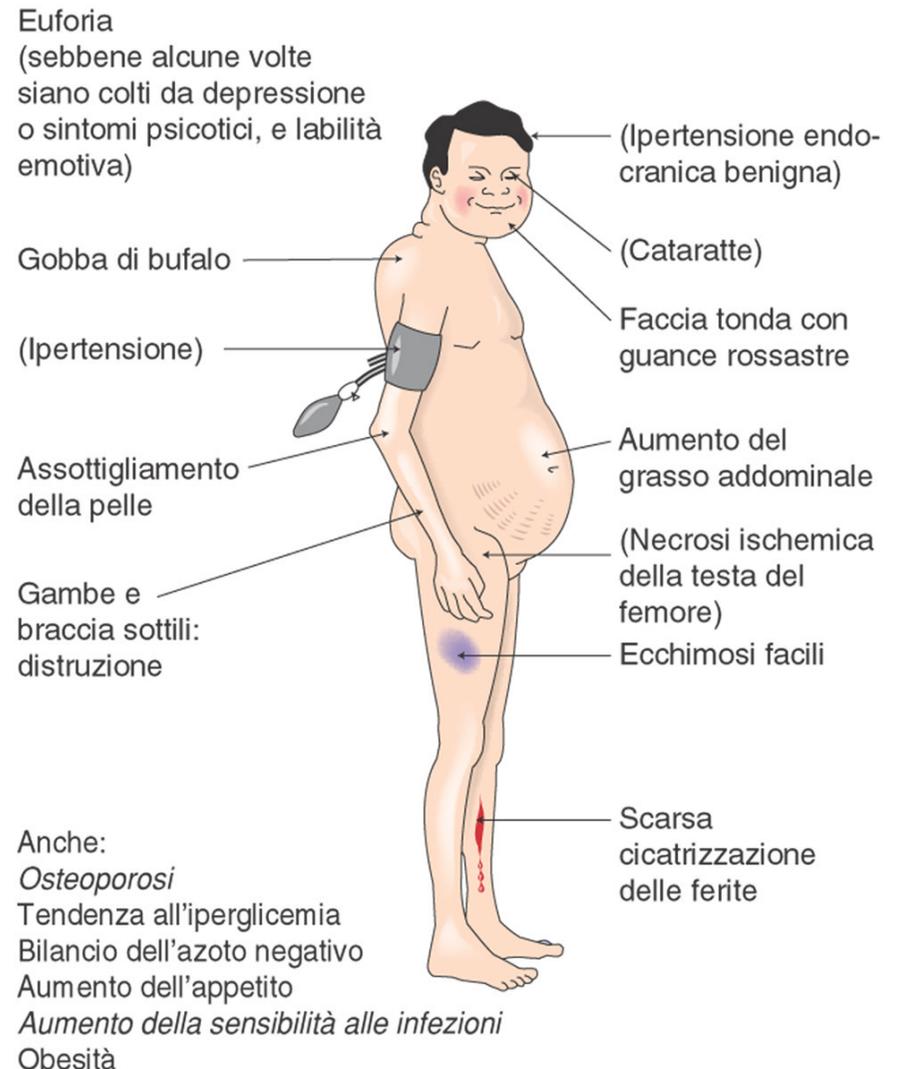
Composto	$t_{\frac{1}{2}}$ (min)	Durata d'azione (h)
Cortisolo (Flebocortid®)	90	B (8-12)
Cortisone (Cortone®)	80-118	B (8-12)
Prednisone (Deltacortene®)	60	I (18-36)
Prednisolone (Meticortelone®)	115-200	I (18-36)
Metilprednisolone (Urbason®)	180	I (18-36)
Triamcinolone (Ledercort®)	30	I (18-36)
Betametasone (Bentelan®)	200	L (36-54)
Desametasone (Decadron®)	300	L (36-54)

Potenze relative e dosi equivalenti dei principali corticosteroidi

Composto	Potenza anti infiamm.	Potenza Na ⁺ ritentrica	Dose equiv. (mg)
Cortisolo	1	1	20
Cortisone	0.8	0.8	25
Prednisone	4	0.8	5
Prednisolone	4	0.8	5
Metilprednisolone	5	0.5	4
Betametasone	25	0	0.75
Desametasone	25	0	0.75

Glucocorticoidi effetti collaterali

- Disturbi dell'umore
- Iperglicemia
- Aumento della PA
- Ritenzione idrica
- In genere i pazienti li tollerano molto bene



Attacco acuto

- FANS
 - Inibitori delle cicloossigenasi
 - Inibiscono anche la fagocitosi dei cristalli di acido urico
- Glucocorticoidi
- Colchicina

Oral glucocorticoids

Reasons to avoid oral glucocorticoids or that convey increased risk with a short course of therapy include brittle diabetes mellitus, history of glucocorticoid intolerance, recent surgery with a wound that has not yet healed, and suspected concurrent infection. Patients on oral anticoagulants unable to take NSAIDs safely are candidates for oral glucocorticoids.

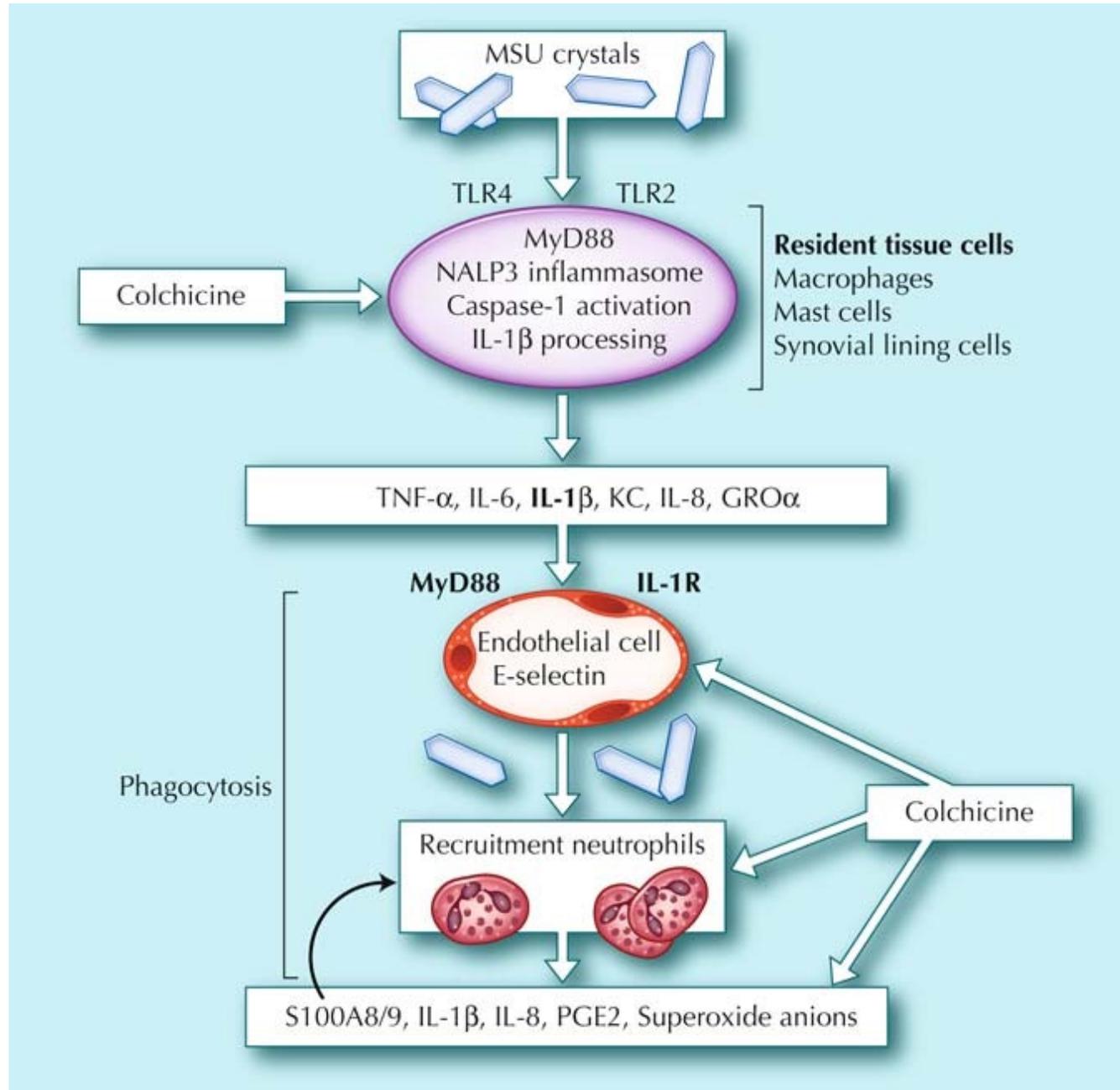
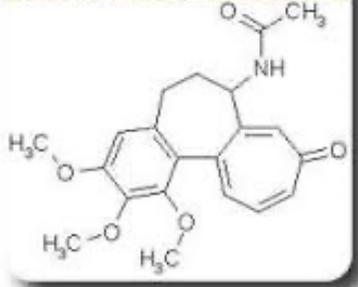
Intraarticular glucocorticoids

Reasons to avoid intraarticular injection include more than two affected joints, lack of expertise, and suspected joint infection.

Colchicina

- Colchicina solo nei pazienti che non tollerano i FANS e glucocorticoidi
- In alternativa a FANS e glucocorticoidi nei pazienti che sono stati già trattati con successo con colchicina. Se usata molto precocemente può far abortire l'attacco acuto.

Colchicina: meccanismo d'azione

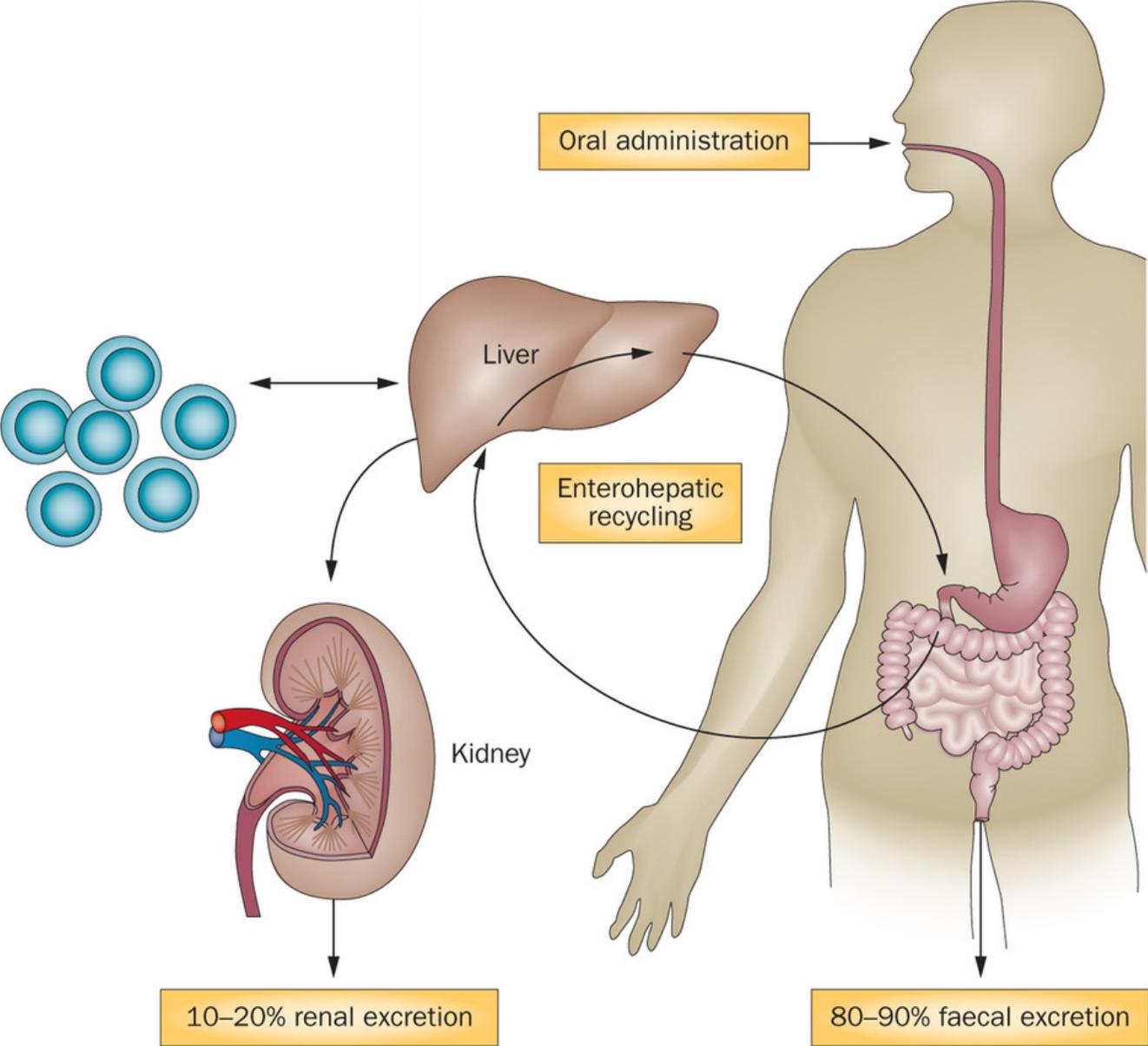


Colchicina: meccanismo d'azione

- Si lega alla tubulina, prevenendo la polimerizzazione nei microtubuli e portando a inibizione della migrazione dei leucociti e della fagocitosi.
- Inibisce anche la produzione di leucotriene B_4 e $IL-1\beta$

Colchicina

$t_{1/2}$: 9 h



Colchicina

- Somministrare prima possibile (più efficace se somministrata entro 12 - 24 ore dall'inizio dei sintomi)
- 1,2 mg + 0,6 mg dopo un ora*
- Continuare la terapia per la durata dell'attacco, a dosi basse (0,6 mg 1 o 2 volte al giorno).
- Ridurre il dosaggio in pazienti con $ClCr < 45$ ml/min
- * in Italia compresse divisibili da 1 mg

Colchicina

- Lasciare 3 (meglio 7-14 giorni) di intervallo tra i cicli di colchicina (tossicità cumulativa!!!)

Colchicina effetti collaterali

- Diarrea frequente
- Nausea e vomito
- Dolore addominale
- Sospendere il farmaco alla comparsa di questi sintomi
- Leucopenia, alopecia, mielosoppressione, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia aplastica

Colchicina: interazioni

- Interazioni farmacologiche con inibitori del CYP3A4 e con inibitori della P-glicoproteina
- Inibitori di P-gp: ciclosporine, tacrolimus, amiodarone, quinidine, antifungini azolici, verapamil, alcaloidi della vinca, eritromicina, claritromicina....
- Inibitori del CYP3A4: inibitori delle proteasi, claritromicina, antifungini azolici.
- Molti farmaci inibiscono sia la P-gp che il CYP3A4.

Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

ITEM LIST

Clear List

Analyze

– [Colchicine](#)

– [Clarithromycin](#)

Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.

X Avoid combination	C Monitor therapy	A No known interaction
D Consider therapy modification	B No action needed	<i>More about Risk Ratings</i> ▼

2 Results

Filter Results by Item [Print](#)

D [Colchicine](#)
[Clarithromycin \(CYP3A4 Inhibitors \(Strong\)\)](#)

D [Colchicine](#)
[Clarithromycin \(P-glycoprotein/ABCB1 Inhibitors\)](#)

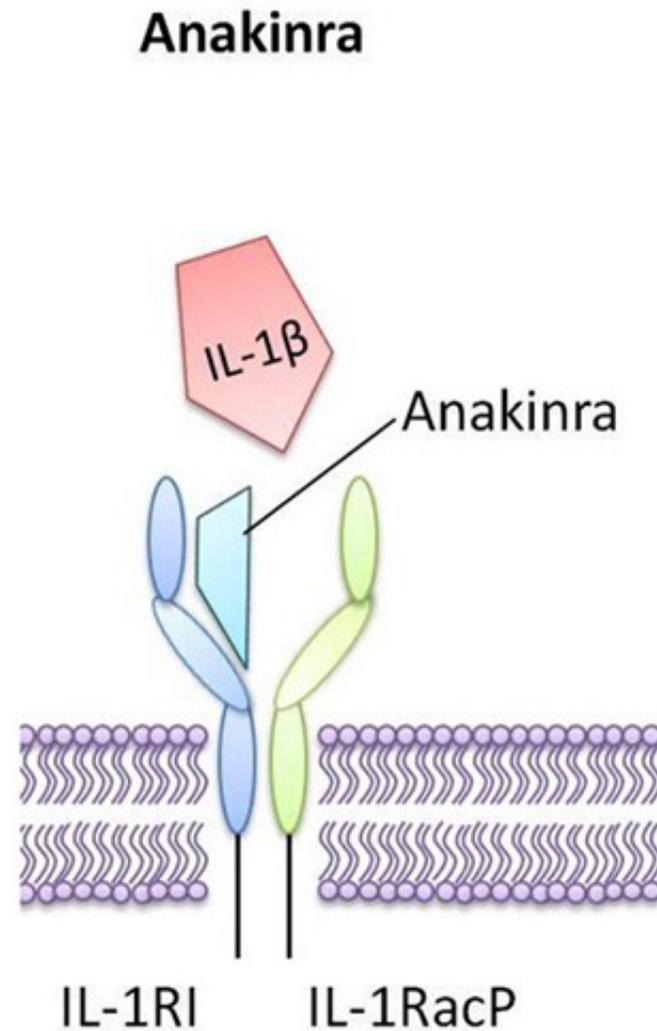
DISCLAIMER: Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in the literature and manufacturer's most current product information), and changing medical practices.

Colchicine

Reasons to avoid colchicine include history of allergy or severe adverse reaction to colchicine; combined renal and hepatic impairment; renal or hepatic impairment, together with concurrent or very recent use of a drug that is a strong inhibitor of cytochrome P450 3A4 or an inhibitor of the P-glycoprotein multidrug resistance transporter (refer to the UpToDate topic on treatment of gout flares for examples of such medications). Colchicine may be less effective when used after an attack has been ongoing for greater than 24 to 36 hours. Patients on oral anticoagulants unable to take NSAIDs safely are candidates for colchicine.

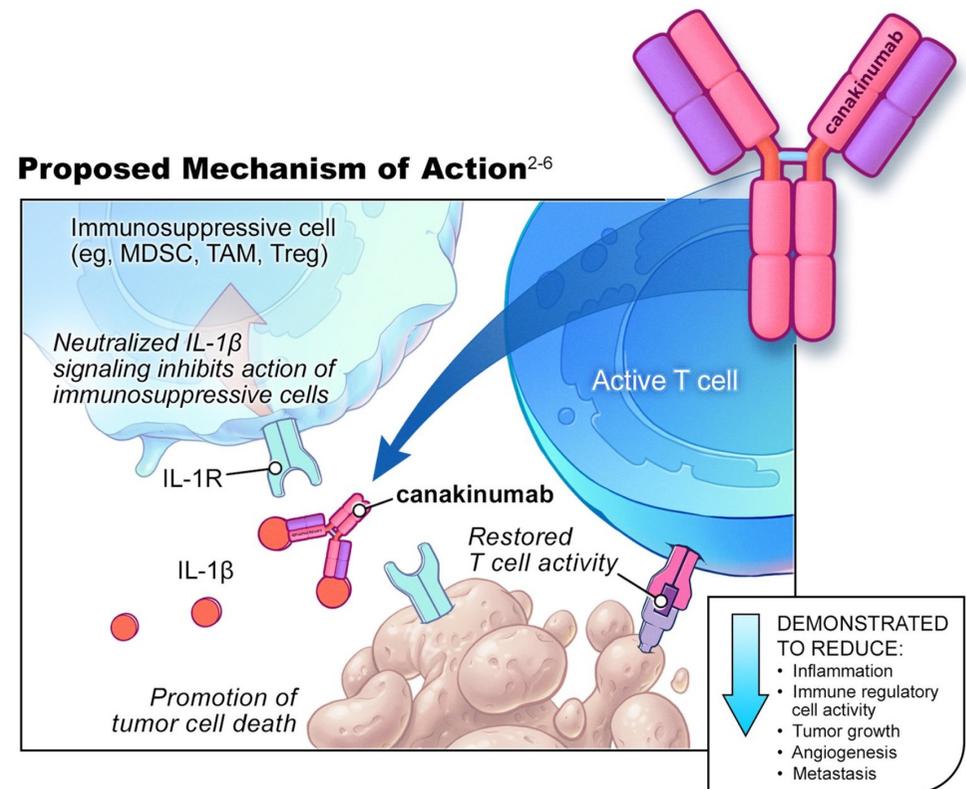
Farmaci sperimentali

- Anakinra (Kineret, 100 mg/die s.c. fino a scomparsa dei sintomi)



Farmaci sperimentali

- Canakinumab (Ilaris, 150 mg ogni 8 settimane s.c. per il trattamento di pazienti che hanno almeno tre attacchi acuti all'anno e che non rispondono ai farmaci tradizionali)



Prevenzione degli attacchi acuti

- Dieta
- Evitare gli alcolici
- Diuretici tiazidici aumentano l'uricemia
- Losartan ha azione uricosurica
- Tutti i farmaci che riducono gli urati (< 6 mg/dl) non devono essere iniziati durante gli attacchi acuti (attendere 2 settimane dalla risoluzione)

Prevenzione degli attacchi acuti

- I farmaci che riducono gli urati devono essere utilizzati nei pazienti con storia di gotta i caso di:
 - Attacchi frequenti e gravi
 - Segni clinici o radiografici di malattia cronica articolare
 - Depositi tofacei nei tessuti molli
 - Gotta con insufficienza renale ($\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)
 - Nefrolitiasi urica ricorrente nonostante idratazione e alcalinizzazione urinaria, anche senza altre indicazioni all'uso dei farmaci che riducono gli urati o presenza di nefrolitiasi ricorrente da acido urico o calcio ossalato in pazienti con iperuricosuria (acido urico urinario giornaliero $> 800 \text{ mg}$ nell'uomo o 750 mg nella donna)

Obiettivo della terapia

- Uricemia < 6 mg/dl
- Nei pazienti con tofi, uricemia < 5 mg/dl
- Valutazione dell'uricemia dopo 2 - 4 settimane dall'inizio della terapia, e poi dopo 3 mesi se il livello desiderato è stato raggiunto, in seguito ogni 6 mesi

Prevenzione degli attacchi acuti

- Un brusco calo delle concentrazioni sieriche di urati può precipitare un attacco acuto.
- Attendere 2 settimane dopo la risoluzione dell'attacco acuto
- Non sospendere la terapia nel caso di attacco acuto.

Prevenzione degli attacchi acuti

- Nei pazienti che iniziano una terapia con farmaci che riducono gli urati vanno somministrate basse dosi di colchicina (0,5 mg 1 o 2 volte al giorno) o FANS (ad esempio naprossene 250 mg 2 x die)(di solito per 3-6 mesi).
- Nei pazienti con tofi la profilassi con colchicina o FANS va in genere protratta per almeno 12 mesi.

Prevenzione degli attacchi acuti

- In genere la terapia con farmaci che riducono gli urati va continuata indefinitamente al fine di mantenere livelli di urati al di sotto del limite di saturazione
- Nella maggior parte dei pazienti in caso di sospensione delle terapie si osserva una riacutizzazione
- Problemi di compliance!!!

Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial



Michael Doherty, Wendy Jenkins, Helen Richardson, Aliya Sarmanova, Abhishek Abhishek, Deborah Ashton, Christine Barclay, Sally Doherty, Lelia Duley, Rachael Hatton, Frances Rees, Matthew Stevenson, Weiya Zhang



Summary

Background In the UK, gout management is suboptimum, with only 40% of patients receiving urate-lowering therapy, usually without titration to achieve a target serum urate concentration. Nurses successfully manage many diseases in primary care. We compared nurse-led gout care to usual care led by general practitioners (GPs) for people in the community.

Methods Research nurses were trained in best practice management of gout, including providing individualised information and engaging patients in shared decision making. Adults who had experienced a gout flare in the previous 12 months were randomly assigned 1:1 to receive nurse-led care or continue with GP-led usual care. We assessed patients at baseline and after 1 and 2 years. The primary outcome was the percentage of participants who achieved serum urate concentrations less than 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) at 2 years. Secondary outcomes were flare frequency in year 2, presence of tophi, quality of life, and cost per quality-adjusted life-year (QALY) gained. Risk ratios (RRs) and 95% CIs were calculated based on intention to treat with multiple imputation. This study is registered with www.ClinicalTrials.gov, number NCT01477346.

Findings 517 patients were enrolled, of whom 255 were assigned nurse-led care and 262 usual care. Nurse-led care was associated with high uptake of and adherence to urate-lowering therapy. More patients receiving nurse-led care had serum urate concentrations less than 360 $\mu\text{mol/L}$ at 2 years than those receiving usual care (95% vs 30%, RR 3.18, 95% CI 2.42–4.18, $p < 0.0001$). At 2 years all secondary outcomes favoured the nurse-led group. The cost per QALY gained for the nurse-led intervention was £5066 at 2 years.

Interpretation Nurse-led gout care is efficacious and cost-effective compared with usual care. Our findings illustrate the benefits of educating and engaging patients in gout management and reaffirm the importance of a treat-to-target urate-lowering treatment strategy to improve patient-centred outcomes.

Lancet 2018; 392:1403–12

See Comment page 1379

Division of Rheumatology,
Orthopaedics and Dermatology
(Prof M Doherty MD,

W Jenkins RGN, H Richardson BA,
A Sarmanova PhD,

A Abhishek PhD, D Ashton RGN,
C Barclay RGN, S Doherty RGN,

F Rees PhD, Prof W Zhang PhD)
and Nottingham Clinical Trials

Unit (Prof L Duley MD), School
of Medicine, University of

Nottingham, Nottingham, UK;
and Health Economics and

Decision Science, School of
Health and Related Research,

University of Sheffield,
Sheffield, UK (R Hatton MSc,

Prof M Stevenson PhD)

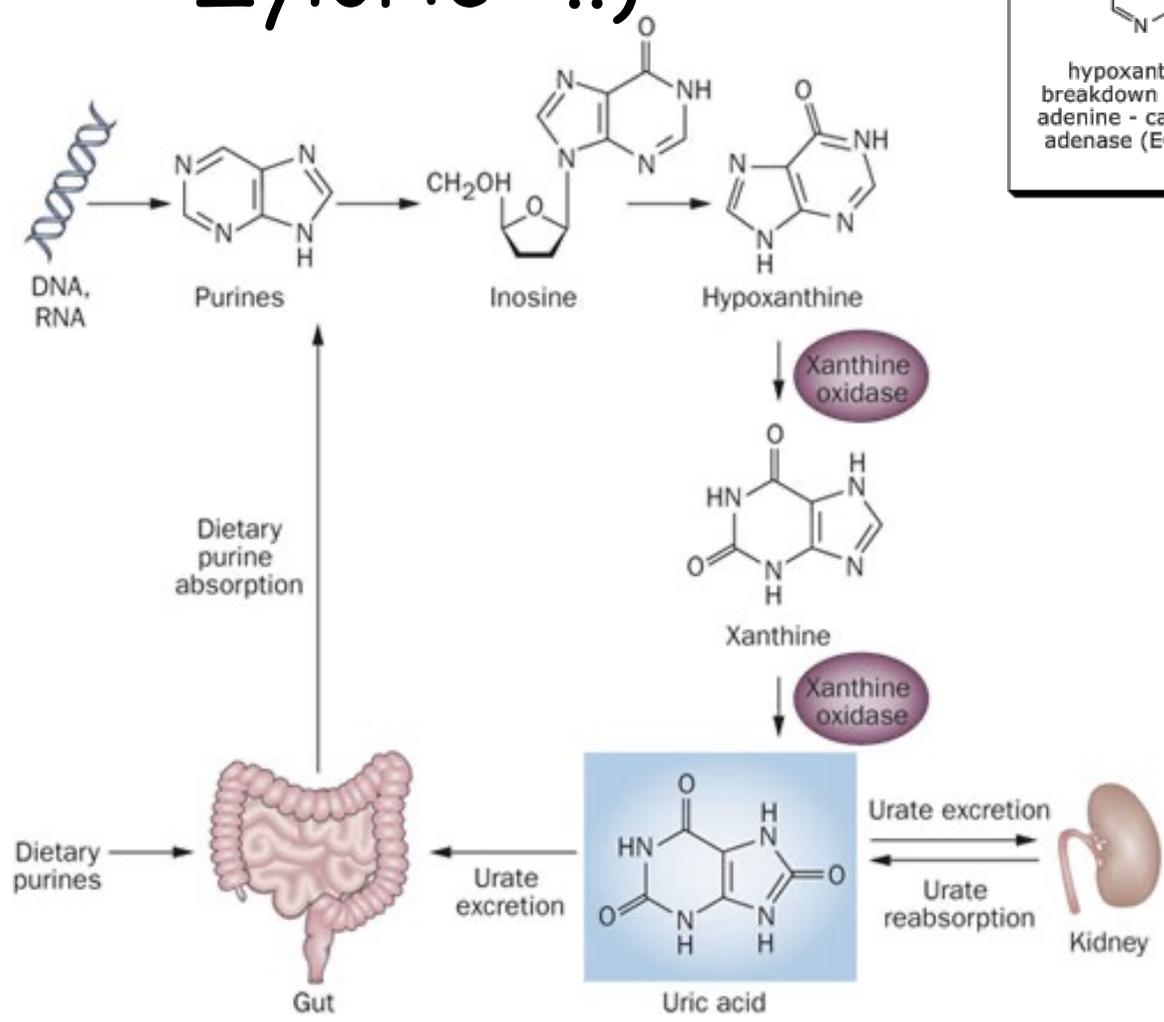
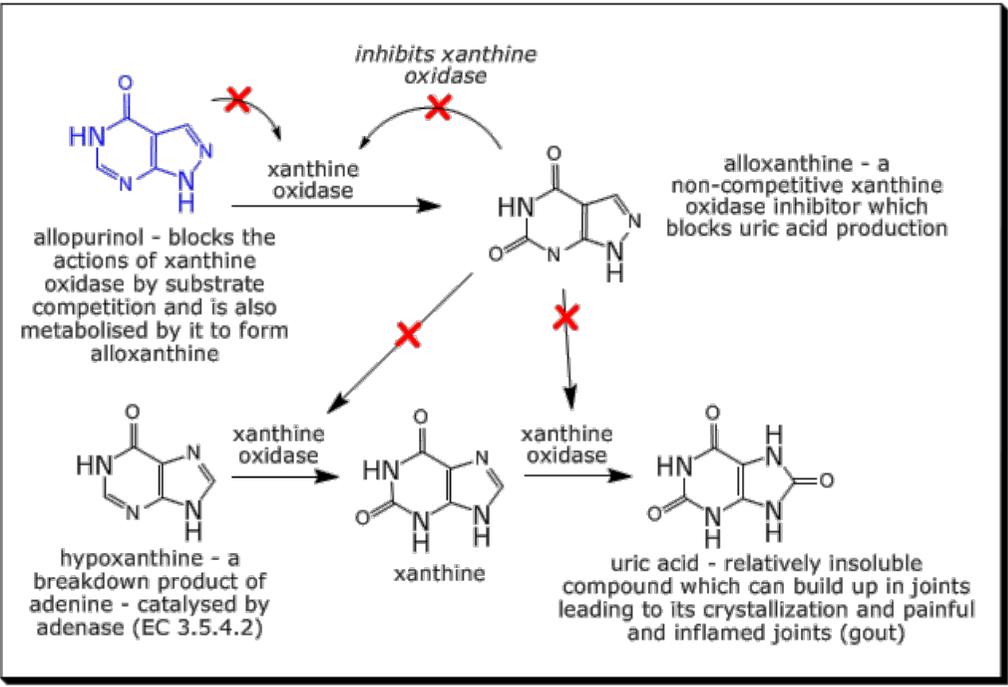
Correspondence to:
Prof Michael Doherty, Academic

Rheumatology, Clinical Sciences
Building, City Hospital,

Nottingham NG5 1PB, UK
michael.doherty@nottingham.

ac.uk

Allopurinolo (Allurit®, Zyloric®..)



Allopurinolo

- Facilita la dissoluzione dei tofi e previene lo sviluppo e la progressione dell'artrite gottosa acuta, portando la concentrazione di acido urico al di sotto dei limiti di solubilità
- Riduce drasticamente la formazione di calcoli di acido urico, prevenendo lo sviluppo di nefropatia
- Prolunga i periodi liberi da attacchi acuti, tuttavia l'incidenza di attacchi acuti può aumentare durante i primi mesi di terapia, come conseguenza della mobilizzazione dei depositi tissutali di acido urico (+ colchicina o FANS)

Allopurinolo farmacocinetica

- Assorbimento
 - Buona biodisponibilità orale
- Metabolismo
 - Epatico
 - Metabolita attivo ossipurinolo (alloxantina)
- Eliminazione renale
 - Aggiustamento della dose in IR
- Emivita
 - Allopurinolo 1-3 h
 - Alloxantina (ossipurinolo) 18-30 h

Allopurinolo

- Dose iniziale 100 mg 1 x die, aumentare (100 mg) la dose ogni 2 - 4 settimane fino a raggiungere l'effetto desiderato (di solito 300 mg/die).
- Nei pazienti con $ClCr < 60$ ml/min la dose va aggiustata.

Allopurinolo

- Obiettivo della terapia è ridurre l'uricemia a < 6 mg/dl (meglio 5 mg/dl se presenza di tofi)
- Nella gotta primaria e secondaria e nell'iperuricemia in neoplasie (di solito richieste dosi maggiori, fino a 800 mg/die).

Allopurinolo

- Reazioni cutanee gravi in pazienti HLA-B*5801 positivi (cinesi Han, Tai e coreani)

Semin Arthritis Rheum. 2017 April ; 46(5): 594–600. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.10.009.

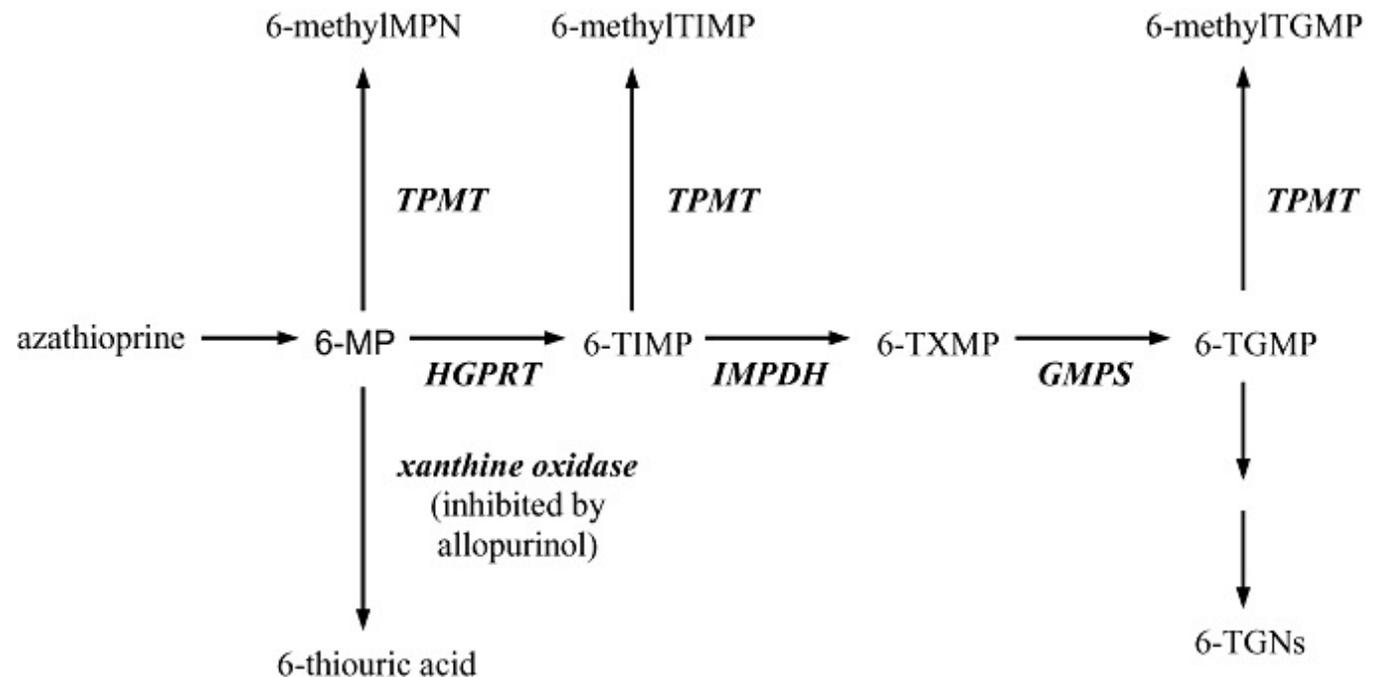
THE COST-EFFECTIVENESS OF *HLA-B*5801* SCREENING TO GUIDE INITIAL URATE-LOWERING THERAPY FOR GOUT IN THE UNITED STATES

Eric Jutkowitz, BA¹, Maureen Dubreuil, MD^{2,3}, Na Lu, MPH², Karen M. Kuntz, ScD¹, and Hyon K. Choi, MD, DrPH⁴

Conclusion—Testing for *HLA-B*5801* prior to allopurinol initiation is cost-effective for Asians and African Americans, but not for Caucasians or Hispanics in the US. Reducing AHS risk by other predictive measures could make *HLA-B*5801* testing not cost-effective even among Asians and Blacks.

Allopurinolo

- Sospendere immediatamente il trattamento in caso di reazioni cutanee anche lievi.
- Potenzia l'azione di azatioprina e 6-mercaptopurina
- Aumenta la frequenza di rash da ampicillina



Association of Chronic Kidney Disease With Allopurinol Use in Gout Treatment

Ana Beatriz Vargas-Santos, MD; Christine E. Peloquin, MPH; Yuqing Zhang, DSc; Tuhina Neogi, MD, PhD

IMPORTANCE Clinicians are often cautious about use of allopurinol in patients with gout when renal function declines.

OBJECTIVE To assess the association of allopurinol use in gout with the risk of developing chronic kidney disease stage 3 or higher.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A time-stratified propensity score–matched, population-based, prospective cohort study of individuals with newly diagnosed gout who initiated allopurinol (≥ 300 mg/d) compared with those who did not initiate allopurinol, using the Health Improvement Network (THIN), a United Kingdom general practitioner electronic health records database, was carried out. The data were analyzed using Cox proportional hazards regression. Among adults aged 18 to 89 years with newly diagnosed gout, we propensity score matched 4760 initiators of allopurinol (≥ 300 mg/d) to the same number of noninitiators of allopurinol, excluding those with chronic kidney disease stage 3 or higher or urate-lowering therapy use before their gout diagnosis.

EXPOSURES Allopurinol initiation at a dose of 300 mg or more per day.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Development of chronic kidney disease stage 3 or higher.

RESULTS Of the 4760 allopurinol initiators (3975 men, 785 women) and same number of noninitiators (3971 men, 789 women), 579 and 623, respectively, developed chronic kidney disease stage 3 or higher, with a mean follow-up time of 5 and 4 years, mean age of 57 years, and mean body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared) of 30 for both groups. Use of allopurinol of at least 300 mg/d was associated with lower risk of developing chronic kidney disease stage 3 or higher compared with nonusers, with a hazard ratio (HR) of 0.87 (95% CI, 0.77-0.97). Allopurinol initiation at less than 300 mg/d was not associated with renal function decline (HR, 1.00; 95% CI, 0.91-1.09).

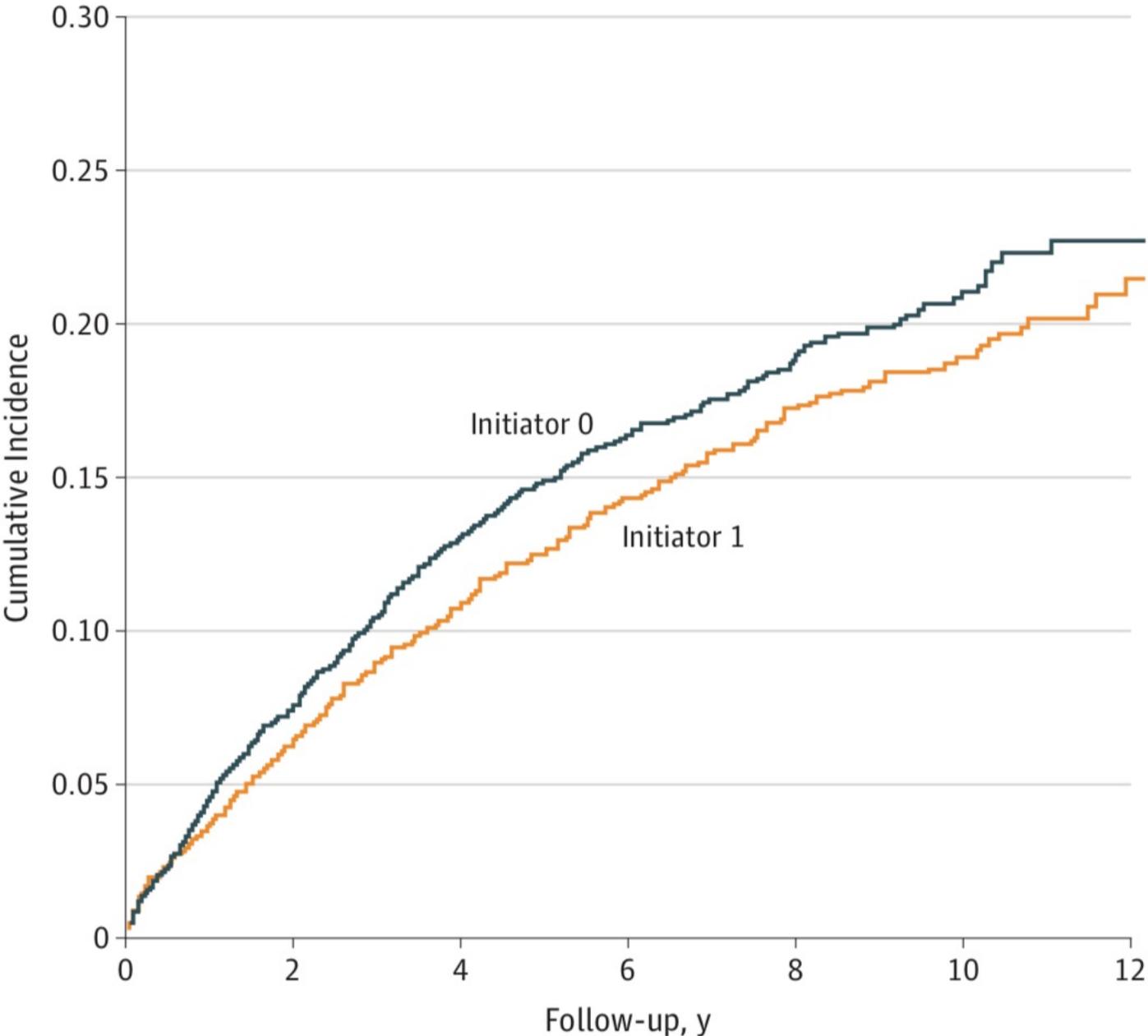
CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this large cohort, allopurinol initiation of at least 300 mg/d was associated with a lower risk of renal function deterioration. Because allopurinol does not appear to be associated with renal function decline, clinicians should consider evaluating other potential causes when patients with gout experience renal function decline.

[+ Invited Commentary](#)

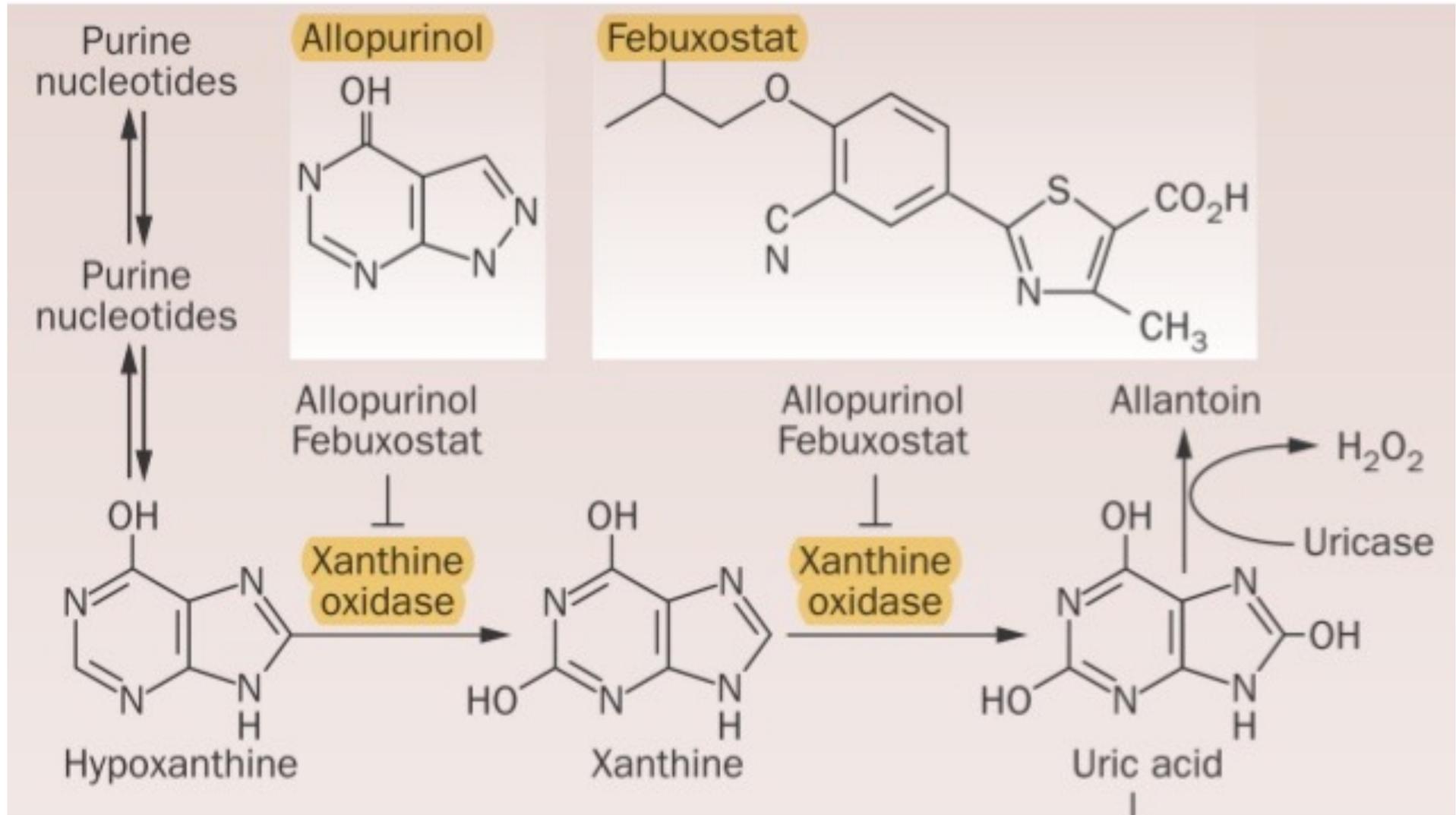
[+ Related article](#)

[+ Supplemental content](#)

Figure 3. Kaplan-Meier Curve of Risk of Chronic Kidney Disease (Stage ≥ 3) by Allopurinol Initiation (≥ 300 mg/d) vs Noninitiators



Febuxostat (Adenuric®)



Forma un complesso stabile con l'enzima xantina ossidasi ridotto e ossidato

Febuxostat (Adenuric)

- Dose iniziale 40 mg 1 x al dì, aumentare la dose dopo 2 - 4 settimane fino a 80 mg se non si raggiunge l'effetto desiderato.
- Potenzia l'azione di azatioprina e 6-mercaptopurina
- Nausea, artralgia e rash
- Effetti cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio (cardiopatía ischemica, scompenso)
- Nei pazienti intolleranti all'allopurinolo

Farmaco		Costo
Allopurinolo	30 cpr da 300 mg	2,27€
Febuxostat	28 cpr da 80 mg	16,97 €

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE
E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

27 Giugno 2019

ADENURIC (febuxostat): aumento del rischio di morte cardiovascolare e mortalità per qualsiasi causa nei pazienti trattati con febuxostat nell'ambito dello studio CARES

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Menarini International Operations Luxembourg S.A., in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e la l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera comunicarLe quanto segue:

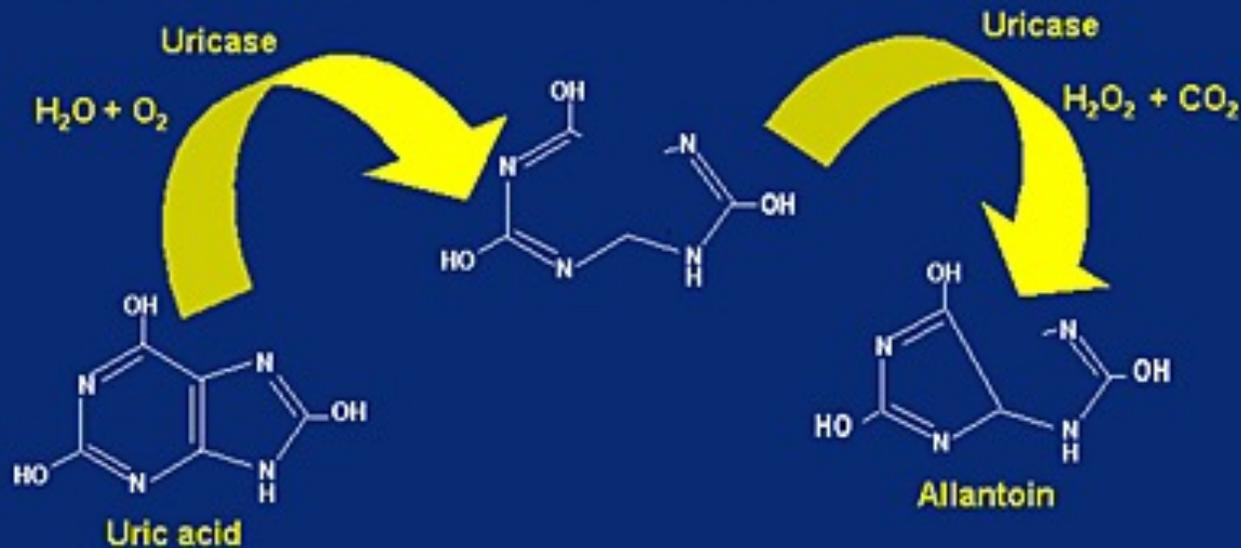
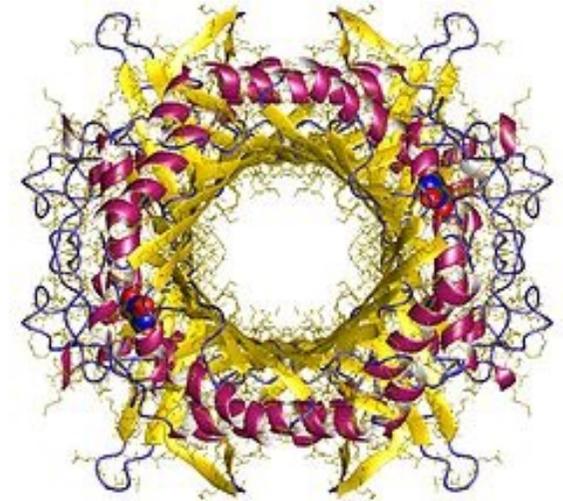
Riepilogo

- In uno studio clinico di fase IV (lo studio CARES) condotto su pazienti affetti da gotta con un'anamnesi di malattia cardiovascolare (CV) importante, è stato osservato un rischio significativamente maggiore di mortalità per qualsiasi causa e di morte per cause cardiovascolari nei pazienti trattati con febuxostat rispetto ai pazienti trattati con allopurinolo.
- Il trattamento con febuxostat nei pazienti con malattia CV importante preesistente (ad esempio infarto miocardico, ictus o angina instabile) deve essere evitato, tranne quando non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate .

- Losartan: modesto effetto uricosurico, utile nei pazienti ipertesi
- Atorvastatina: è l'unica statina ad avere un modesto effetto uricosurico

Uricase Enzymes

- **Uricase (uric acid oxidase)** catalyzes the conversion of uric acid to allantoin
 - A more soluble and readily excretable form



Enzima presente nella maggior parte dei mammiferi, non nell'uomo
Pegloticasi (Krystexxa®): uricasi di maiale, non più in commercio

Rasburicasi (Fasturtec)

- Urato ossidasi ricombinante prodotto da un ceppo modificato di *Saccharomyces cerevisiae*
- Per il trattamento iniziale dell'iperuricemia in pazienti pediatrici con leucemia, linfomi e tumori solidi sottoposti a chemioterapia che si ritiene possa dar luogo a lisi tumorale e iperuricemia
- 0,2 mg/kg come dose singola giornaliera per 5 giorni in infusione e.v. iniziando la chemioterapia 4 - 24 h dopo la prima dose di rasburicase
- Emolisi in pazienti con carenza di G6PD, insufficienza renale acuta, anafilassi

Farmaco		Costo
Rasburicasi	1 f 7,5 mg	786,50 €
Rasburicasi	3 f 1,5 mg	629 €