

# REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR Fondato nel 1949



Sede Redazione "Reumatismo" Via Turati, 40 - 20121 Milano Tel. 02 65 56 06 77 Fax 02 87 15 20 33

e-mail: redazione@reumatismo.org Direttore Responsabile: L. Punzi (Padova) © Copyright 2019 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl Div. EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia Via Riviera, 39 - 27100 Pavia Tel. 0382/526253 r.a. Fax 0382/423120

E-mail: edint.edimes@tin.it

Autorizzazione Tribunale Milano n. 1735 del 23.11.1949 - Registro Nazionale della Stampa: registrazione in corso IT ISSN 0048-7449 - Spedizione in abbonamento postale 70% - Filiale di Milano

Disegno anatomico di Leonardo da Vinci dalla Collezione Windsor®. Riprodotto per la gentile concessione di S.M. la Regina Elisabetta II.

# Consiglio Direttivo SIR

# **Presidente**

Luigi Sinigaglia

## **Past President**

Mauro Galeazzi

#### **Presidente Eletto**

Roberto Gerli

## Vice Presidente

Guido Valesini

# Segretario Generale

Gian Domenico Sebastiani

# Consiglieri

Antonella Maria Vittoria Afeltra • Gianluigi Bajocchi Mario Bentivegna • Salvatore D'Angelo • Andrea Doria Marco Gabini • Serena Guiducci • Florenzo Iannone Luca Quartuccio • Fausto Salaffi • Monica Todoerti

# Segretario alla Presidenza

Roberto Caporali

## **Tesoriere**

Sergio Castellini

# Collegio dei Presidenti Emeriti

Presidente
Silvano Todesco
Vice Presidente
Stefano Bombardieri
Segretario
Umberto Ambanelli

Bianca Canesi • Marco Mautucci Cerinic • Giovanni Minisola Carlomaurizio Montecucco • Giampiero Pasero

# Collegio dei Revisori dei Conti

Presidente
Carlo Leopoldo Lumi
Revisore
Oriana Baglieri
Revisore
Maurizio Pin

# Rubriche (responsabili)

## Reumatologia dell'età evolutiva

Valeria Gerloni e-mail: gerloni@gpini.it

# Dalla ricerca alla pratica

Piercarlo Sarzi Puttini e-mail: sarzi@tiscali.it

# Vignetta radiologica

Walter Grassi e-mail: walter.grassi@univpm.it

# La Reumatologia nella letteratura, nella storia e nell'arte

Piero Marson e-mail: piero.marson@sanita.padova.it

#### Un occhio in laboratorio

Giandomenico Sebastiani e-mail: gsebastiani@scamilloforlanini.rm.it

# La semeiotica rivisitata

Carlo Salvarani e-mail: salvarani.carlo@asmn.re.it

# Corsi e Congressi

Francesca Oliviero e-mail: francesca.oliviero@unipd.it

# **REUMATISMO**

# Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

#### Direttore Scientifico (Editor in Chief)

M.A. Cimmino (Genova)

#### Condirettori (Coeditors)

R. Caporali (Pavia), P.C. Sarzi-Puttini (Milano)

#### Vicedirettori (Associate Editors)

W. Grassi (Ancona), C. Montecucco (Pavia), C. Salvarani (Reggio Emilia)

#### Comitato Esecutivo (Executive Committee)

A. Cauli (Cagliari), V. Gerloni (Milano), M. Govoni (Ferrara), F. Iannone (Bari), P. Marson (Padova), G.D. Sebastiani (Roma)

# Redattori Aggregati (Junior Editors)

L. Cavagna (Pavia), E. Giardina (Palermo), G. Cuomo (Napoli), S. Guiducci (Firenze)

#### **Comitato Scientifico**

A. Alunno (Perugia)	M. Doherty (Nottingham, England)	R. Meliconi (Bologna)
B. Amor (Paris, France)	A. Doria (Padova)	P.L. Meroni (Milano)
L. Andreoli (Brescia)	G.F. Ferraccioli (Roma)	P. Migliorini (Pisa)
F. Atzeni (Messina)	C. Ferri (Modena)	G. Minisola (Roma)
G.F. Bagnato (Messina)	D. Filippini (Milano)	F. Oliviero (Padova)
T. Bardin (Paris, France)	G. Filippou (Ferrrara)	C. Palazzi (Potenza)
M. Benucci (Firenze)	A. Fioravanti (Siena)	E. Pascual (Alicante, Espana)
S. Bombardieri (Pisa)	B. Frediani (Siena)	G. Passiu (Sassari)
A. Bortoluzzi (Ferrara)	M. Galeazzi (Siena)	N. Pipitone (Reggio Emilia)
M. Botto (London, England)	D. Gatti (Verona)	C. Pitzalis (London, England)
A. Brucato (Bergamo)	M. Gattorno (Genova)	L. Quartuccio (Udine)
S. Bugatti (Pavia)	R. Gerli (Perugia)	H. Roux (Marseille, France)
E. Cacace (Cagliari)	E. Gremese (Roma)	A. Ruffatti (Padova)
D. Camellino (Genova)	L. Iaccarino (Padova)	F. Salaffi (Ancona)
F.P. Cantatore (Foggia)	A. Iagnocco (Roma)	R. Scarpa (Napoli)
F. Cantini (Prato)	F. Ingegnoli (Milano)	C. Scirè (Ferrara)
F. Ciccia (Palermo)	R. La Corte (Ferrara)	L. Sinigaglia (Milano)
F. Conti (Roma)	G. Lapadula (Bari)	J. Smolen (Wien, Österreich)
M. Cutolo (Genova)	E. Lubrano (Campobasso)	S. Stisi (Benevento)
S. D'Angelo (Potenza)	M. Manara (Milano)	A. Sulli (Genova)
J.M. Dayer (Genève, Suisse)	A. Mannoni (Firenze)	R. Talotta (Milano)
S. De Vita (Udine)	A.T. Masi (Peoria, USA)	A. Tincani (Brescia)
A. Delle Sedie (Pisa)	A. Mathieu (Cagliari)	G. Triolo (Palermo)
O. Di Munno (Pisa)	M. Matucci Cerinic (Firenze)	G. Valesini (Roma)
P.A. Dieppe (Bristol, England)	Q. Mela (Cagliari)	S. Zeni (Milano)



#### **Editoriale**

Il progetto ADAPTE della Società Italiana di Reumatologia per l'aggiornamento delle linee guida per la pratica clinica nelle malattie reumatiche

Providing updated guidelines for the management of rheumatic diseases in Italy with the ADAPTE methodology: a project by the Italian Society for Rheumatology

M. Manara, N. Ughi, A. Ariani, A. Bortoluzzi, S. Parisi, I. Prevete,

G. Carrara, A. Zanetti, F. Rumi, C.A. Scirè

#### Rassegne

- Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla diagnosi e trattamento dell'artrosi di ginocchio, anca e mano *The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis* A. Ariani, M. Manara, A. Fioravanti, F. Iannone, F. Salaffi, N. Ughi, I. Prevete, A. Bortoluzzi, S. Parisi, C.A. Scirè
- Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia per l'artrite reumatoide
   *The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for rheumatoid arthritis* S. Parisi, A. Bortoluzzi, G.D. Sebastiani, F. Conti, R. Caporali, N. Ughi, I. Prevete, A. Ariani, M. Manara, G. Carrara, C.A. Scirè
- Le linee guida per la pratica clinica della Società Italiana di Reumatologia sulla diagnosi e sul trattamento della gotta
   The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of gout
   N. Ughi, I. Prevete, R. Ramonda, L. Cavagna, G. Filippou, M. Manara, A. Bortoluzzi, S. Parisi, A. Ariani, C.A. Scirè

# Il progetto ADAPTE della Società Italiana di Reumatologia per l'aggiornamento delle linee guida per la pratica clinica nelle malattie reumatiche

Providing updated guidelines for the management of rheumatic diseases in Italy with the ADAPTE methodology: a project by the Italian Society for Rheumatology

M. Manara<sup>1,2</sup>, N. Ughi<sup>1,2</sup>, A. Ariani<sup>1,3</sup>, A. Bortoluzzi<sup>1,4</sup>, S. Parisi<sup>1,5</sup>, I. Prevete<sup>1,6</sup>, G. Carrara<sup>1</sup>, A. Zanetti<sup>1</sup>, F. Rumi<sup>1</sup>, C.A. Scirè<sup>1,4</sup>

¹Centro Studi, Società Italiana di Reumatologia, Milano; ²Dipartimento di Reumatologia, Centro Specialistico Ortopedico-Traumatologico Gaetano Pini - CTO, Milano; ³Dipartimento di Medicina, Unità di Medicina Interna e Reumatologia, Ospedale Universitario di Parma; ⁴Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna di Cona, Ferrara; ⁵Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino; 6 Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

#### **■ INTRODUZIONE**

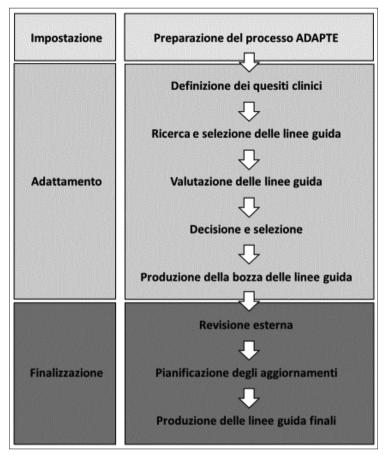
Produrre *ex novo* raccomandazioni e linee guida per la pratica clinica richiede tempo e comporta un notevole dispendio di risorse umane ed economiche. Spesso inoltre diverse società scientifiche producono linee guida sullo stesso argomento, con una sovrapposizione di lavoro. D'altro lato, la richiesta nella pratica clinica di linee guida aggiornate rende necessario il continuo rinnovamento delle raccomandazioni esistenti, basato sulle evidenze che emergono da nuovi studi (1).

La ADAPTE collaboration, un gruppo internazionale di produttori di linee guida, ricercatori e clinici, ha sviluppato una metodologia ben definita che permette la creazione di linee guida per la pratica clinica attraverso l'adattamento di linee guida già esistenti, consentendo un risparmio di risorse e tempo (2, 3). Il metodo ADAPTE è definito come un approccio sistematico di adattamento di linee guida prodotte in un determinato contesto, per l'utilizzo in un contesto culturale e organizzativo differente. Il processo che permette di ottenere linee guida adattate implica infatti non solo l'estrapolazione e la sintesi delle evidenze che emergono da linee guida precedenti, ma anche l'adattamento ad un contesto differente, preservando l'evidenza su cui sono basate le raccomandazioni originali quando vengono adattate alle necessità locali. La descrizione dettagliata di ogni passaggio garantisce la trasparenza e la riproducibilità del processo e la validità delle linee guida adattate, mentre il processo di validazione esterna ne assicura l'applicabilità e l'accettabilità a livello locale.

Nell'aprile 2017 il Centro Studi della Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha deciso di utilizzare la metodologia ADAPTE con lo scopo di produrre linee guida adattate per la gestione di patologie di interesse per i membri della SIR. Il Centro Studi ha pianificato lo sviluppo di linee guida adattate riguardanti patologie selezionate e il periodico aggiornamento di ogni area tematica. Il progetto è stato approvato dal Consiglio Direttivo della SIR.

# ■ LA METODOLOGIA ADAPTE UTILIZZATA PER LO SVILUPPO DELLE LINEE GUIDA SIR

Il processo di adattamento secondo il metodo ADAPTE si svolge in tre fasi: una fase Indirizzo per la corrispondenza:
Maria Manara
Dipartimento di Reumatologia
Centro specialistico
ortopedico-traumatologico
Gaetano Pini CTO
Piazza Cardinal Ferrari, 1
20122 Milano
E-mail: maria.manara@gmail.com



**Figura 1** - Riassunto del processo ADAPTE. (Riprodotto e adattato con permesso da: The ADAPTE collaboration (2009). The ADAPTE process: resource toolkit for guideline adaptation. Version 2.0. Available from: http://www.g-i-n.net).

di impostazione, una fase di adattamento e una fase di finalizzazione (Figura 1). Di seguito dettagliamo la metodologia seguita dal gruppo di lavoro del Centro Studi della SIR.

#### Fase di impostazione

Inizialmente è stata effettuata una revisione della letteratura esplorativa, per valutare la fattibilità del processo di adattamento relativamente agli argomenti indicati dal Consiglio Direttivo della SIR, ovvero l'esistenza di linee guida internazionali recenti come supporto per l'adattamento (4).

Per ogni argomento clinico proposto dal Consiglio Direttivo della SIR è stato definito un gruppo di lavoro e due membri del Centro Studi sono stati indicati come responsabili dello sviluppo delle linee guida, sotto la supervisione del coordinatore del progetto. Il gruppo di lavoro ha preparato il protocollo del processo di adattamento, definendone le fasi e le tempistiche.

Per ogni argomento è stato identificato un *panel* di esperti, composto dai membri del Centro Studi della SIR per le competenze metodologiche e da tre clinici, identificati dal Consiglio Direttivo della SIR per l'esperienza riconosciuta nel campo. Ogni componente del *panel* ha compilato una dichiarazione di conflitti di interesse.

#### Fase di adattamento

In seguito alla definizione dell'argomento di ogni linea guida da adattare, il gruppo di lavoro ha proposto un elenco di quesiti clinici che affrontassero tutte le aree di interesse relative alla tematica. I quesiti sono stati inviati ad ogni membro del *panel* per eventuali modifiche ed infine approvati dall'intero gruppo.

Il gruppo di lavoro ha quindi effettuato una revisione sistematica della letteratura per identificare tutte le linee guida riguardanti l'argomento clinico oggetto del processo di adattamento, pubblicate in un lasso di tempo predefinito. La ricerca è stata effettuata su almeno due database (inclusi Medline ed Embase) e integrata con una ricerca della letteratura grigia su database online di linee guida (come per esempio l'Agency of Healthcare Research and Quality database, https://www.guideline.gov/) e su motori di ricerca generici (Google). Per ogni linea guida è stata definita una strategia di ricerca, utilizzando parole chiave che identificassero da un lato la patologia oggetto della raccomandazione, dall'altro il disegno degli studi, ovvero linee guida, raccomandazioni e consensus.

I criteri di inclusione delle linee guida sono stati predefiniti nel protocollo, riguardo a popolazione, anno di pubblicazione, linguaggio e autori delle linee guida. Il *panel* ha concordato di includere solo linee guida basate sull'evidenza prodotte da società scientifiche nazionali o internazionali di rilievo, implicate nella gestione della patologia oggetto dell'adattamento (come innanzitutto l'American College of Rheumatology e l'European League Against Rheu-

matism). L'identificazione e la selezione delle linee guida corrispondenti ai criteri di inclusione è stata effettuata da due revisori indipendenti e in caso di disaccordo un terzo membro del panel è stato coinvolto per risolvere la controversia. Tutte le fasi del processo sono state registrate e riportate in una flow-chart.

Per ogni linea guida, due membri del panel hanno effettuato in modo indipendente una valutazione della qualità, utilizzando l'ultima versione dell'Appraisal of Guidelines Research and Evaluation instrument (AGREE II) (5). Lo strumento AGREE II permette una valutazione globale della qualità, sia in termini di metodologia del processo di sviluppo che di scrittura della linea guida, ma non ne valuta il contenuto clinico. Lo strumento è costituito da 23 item organizzati in 6 domini; ogni item viene valutato su una scala a 7 punti e questo permette di calcolare un punteggio per ogni dominio. Al termine del processo viene chiesto al valutatore di fornire un giudizio globale sulla qualità della linea guida e di indicare se ne raccomanderebbe l'utilizzo nella pratica clinica.

Ogni valutatore ha effettuato un training per l'utilizzo dello strumento AGREE II sul sito internet di AGREE prima di iniziare il processo di valutazione della qualità per il progetto ADAPTE (www.agreetrust. org). Gli score AGREE di entrambi i valutatori sono stati registrati per ogni linea guida; il *panel* non ha stabilito un punteggio soglia per l'inclusione della linea guida nel processo di adattamento, ma la qualità è stata un criterio considerato durante la fase di estrapolazione e adattamento delle raccomandazioni finali dalle linee guida originali.

Nelle fasi successive per ogni quesito clinico è stata creata una matrice di raccomandazioni, ovvero una tabella contenente tutte le raccomandazioni pertinenti al quesito clinico, riportate nelle linee guida originali. Nella matrice per ogni raccomandazione estratta sono stati indicati il nome della società scientifica, l'anno di pubblicazione, lo score AGREE e il livello di evidenza, così come riportato nelle linee guida originarie. Tutte le raccomandazioni che rispondevano allo stesso quesito clinico sono state riportate nella stessa matrice, per permetterne il confronto e facilitare la discussione e la risoluzione di eventuali disaccordi.

Per il processo di adattamento è stata valutata la consistenza delle raccomandazioni relativamente alla strategia di ricerca, alle evidenze a supporto di ogni raccomandazione e alla coerenza tra l'interpretazione dell'evidenza e la formulazione delle raccomandazioni. È stato inoltre fornito un giudizio sull'accettabilità e l'applicabilità delle raccomandazioni nel contesto italiano, considerando la disponibilità dei trattamenti e l'organizzazione del sistema sanitario nazionale.

Al termine del processo di revisione e valutazione, i membri del panel si sono riuniti in meeting via web e di persona per creare una proposta di raccomandazioni adattate. Le proposizioni originali sono state adottate nella loro interezza, rigettate o riformulate considerando la consistenza, lo stato di aggiornamento, la qualità e l'applicabilità delle raccomandazioni originali. Per standardizzare i diversi sistemi di valutazione delle evidenze utilizzati nelle differenti linee guida si è scelto di classificare i livelli di evidenza secondo lo schema degli Oxford Levels of Evidence (6). La proposta delle raccomandazioni adattate è stata approvata da tutti i membri del panel ed infine è stata preparata una bozza del manoscritto, contenente i dettagli del processo di adattamento e le raccomandazioni adattate.

#### Fase di finalizzazione

Nella fase di finalizzazione ogni linea guida adattata è stata revisionata da alcuni potenziali utilizzatori delle raccomandazioni. Il gruppo di revisori esterni era costituito da reumatologi con esperienza nel campo della patologia oggetto delle linee guida, da altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare della condizione clinica, da un medico di medicina generale, da professionisti sanitari e da autori delle linee guida originali. La lista dei revisori esterni è stata definita dal Consiglio Direttivo della SIR. I revisori esterni sono stati coinvolti in una consultazione online, durante la quale è stato loro chiesto di valutare ogni racco-

mandazione in termini di contenuto scientifico e di applicabilità, ovvero del potenziale utilizzo nella pratica clinica. I risultati della valutazione sono stati riportati nel documento finale.

È stato infine concordato con la SIR un piano di disseminazione tramite pubblicazione delle linee guida nella rivista ufficiale della SIR, *Reumatismo*, ed il piano di aggiornamento delle linee guida, riportato nel documento finale.

#### **■ CONCLUSIONI**

La metodologia ADAPTE è una valida alternativa allo sviluppo *de novo* di linee guida aggiornate, poichè permette di ottimizzare le risorse preservando la qualità, la consistenza e l'applicabilità delle raccomandazioni adattate. L'implementazione del processo di adattamento delle linee guida da parte della SIR potrebbe consentire una maggior diffusione di linee guida per la pratica clinica nel contesto della reumatologia italiana, venendo incontro alla necessità di raccomandazioni aggiornate

nella gestione quotidiana dei pazienti affetti da patologie reumatologiche.

#### **■ BIBLIOGRAFIA**

- Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? JAMA. 2001; 286: 1461-7.
- Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, et al. The ADAPTE collaboration. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilization. BMJ Qual Saf. 2011; 20: 228-36.
- The ADAPTE collaboration. The ADAPTE process: resource toolkit for guideline adaptation; 2009. Version 2.0. Available from: http:// www.g-i-n.net
- Peters MD, Godfrey CM, Khalil H, et al. Guidance for conducting systematic scoping reviews. Int J Evid Based Healthc. 2015; 13: 141-6.
- Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. 2010; 182: E839-842.
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence; March 2009. Available from: http://www.cebm.net/?o=1116

# Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla diagnosi e trattamento dell'artrosi di ginocchio, anca e mano

The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis

A. Ariani<sup>1,2</sup>, M. Manara<sup>1,3</sup>, A. Fioravanti<sup>4</sup>, F. Iannone<sup>5</sup>, F. Salaffi<sup>6</sup>, N. Ughi<sup>1,3</sup>, I. Prevete<sup>1,7</sup>, A. Bortoluzzi<sup>1,8</sup>, S. Parisi<sup>1,9</sup>, C.A. Scirè<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Centro Studi, Società Italiana di Reumatologia, Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina, Unità di Medicina Interna e Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; <sup>3</sup>Reumatologia Clinica, Centro Specialistico Ortopedico-Traumatologico Gaetano Pini CTO, ASST Gaetano Pini, Milano; <sup>4</sup>Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Siena; <sup>5</sup>Dipartimento di Emergenza e Trapianti d'Organo, Unità di Reumatologia, Università di Bari; <sup>6</sup>Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN); <sup>7</sup>Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; <sup>8</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna di Cona, Ferrara; <sup>9</sup>Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino

#### **SUMMARY**

Osteoarthritis (OA) is the most common musculoskeletal disease leading to functional decline and loss in quality of life. Knees, hands and hips are frequently affected joints with a relevant clinical and socio-economic burden. An evidence-based approach to OA management is essential in order to improve patients' health and to decrease social burdens. Since new international clinical practice guidelines (CPGs) focused on diagnosis or pharmacological/non-pharmacological treatment have become available in the last ten years, the Italian Society for Rheumatology (SIR) was prompted to revise and customize them for a multidisciplinary audience of specialists involved in the management of OA.

The framework of the Guidelines International Network Adaptation Working Group was adopted to identify, appraise (AGREE II), synthesize, and customize the existing CPGs on OA to the needs of the Italian healthcare context. The task force, consisting of rheumatologists from the SIR epidemiology research unit and a committee with experience of OA, identified key health questions to guide a systematic review of published guidelines. The target audience included physicians and health professionals who manage OA. An external panel of stakeholders rated the guidelines.

From a systematic search in databases (Pubmed/Medline, Embase) and grey literature, 11 CPGs were selected and appraised by two independent raters. Combining evidence and statements from these CPGs and clinical expertise, 16 guidelines were developed and graded according to the level of evidence. Agreement and potential impact on clinical practice were assessed.

These revised guidelines are intended to provide guidance for diagnosis and treatment of OA and to disseminate best evidence-based strategies management of the disease.

Reumatismo, 2019; 71 (S1): 5-22

#### **■ INTRODUZIONE**

artrosi (OA) è la più comune patologia muscolo-scheletrica che si associa ad una significativa diminuzione della qualità di vita (1). La prevalenza, stimata attorno al 20-30% della popolazione del-

le nazioni sviluppate, è destinata ad aumentare per il progressivo allungamento dell'aspettativa di vita (1, 2). La OA, dopo le malattie cardiovascolari, rappresenta la più frequente causa di disabilità e riduzione della capacità lavorativa (1). Inoltre, è associata ad altre patologie croniche (ad

Indirizzo per la corrispondenza:
Alarico Ariani
Dipartimento di Medicina,
Unità di Medicina Interna
e Reumatologia, Azienda Ospedaliero
Universitaria di Parma
Via Gramsci, 14 - 43100 Parma
E-mail: aariani@ao.pr.it

es. obesità, ipertensione arteriosa, diabete mellito) e può spesso essere un fattore che riduce la possibilità di prevenire o trattare le malattie cardiovascolari e metaboliche (3). L'impatto economico è rilevante sia per i costi indiretti (perdita di giorni lavorativi, peggioramento delle condizioni generali, necessità di assistenza) che diretti. La prescrizione inappropriata di indagini di laboratorio e strumentali, l'accesso incongruo alle cure specialistiche e il trattamento (farmacologico e non farmacologico) inefficace comportano un aumento della spesa sanitaria (4). Di conseguenza, la produzione, diffusione ed applicazione di linee guida (CPGs) per la gestione dell'OA di ginocchio, anca e mano ha pertanto un ruolo fondamentale nel razionalizzare l'impiego di risorse del sistema sanitario.

La Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha deciso di affrontare questa situazione complessa tramite la produzione di linee guida sulla gestione del paziente affetto da OA di ginocchio, anca e mano rispettivamente nel 2004, 2006 e 2013 (5-7). Dal momento della pubblicazione di queste CPGs sono emerse nuove prove scientifiche riguardo la terapia e la diagnosi dell'OA, che andrebbero considerate nella pratica clinica quotidiana. Le CPGs più recenti sono state sviluppate da società scientifiche internazionali o nazioni con sistemi sanitari diversi da quello italiano. La semplice trasposizione di tali CPGs nel nostro contesto nazionale non è auspicabile.

L'aggiornamento di raccomandazioni di elevata qualità comporta un consumo sostanziale di tempo e risorse. Sono necessari investimenti per promuoverne l'applicazione nei contesi locali. La metodologia ADAPTE, basata su linee guida già esistenti, rappresenta una valida alternativa allo sviluppo de novo di CPGs (8, 9).

#### **Obiettivo**

Queste linee guida hanno lo scopo di offrire raccomandazioni aggiornate, basate su prove scientifiche ed adattate al contesto nazionale, riguardanti la diagnosi ed il trattamento di pazienti affetti da OA di ginocchio, anca e mano (sia primaria che secondaria) in Italia.

#### Popolazione target

Pazienti adulti (età ≥18 anni) con diagnosi presunta o certa di OA di ginocchio, anca e/o mano.

#### Destinatari delle raccomandazioni

Medici (specialisti in reumatologia, fisiatria, geriatria, medicina interna, ortopedia e medici di medicina generale) e professionisti sanitari che si occupano di pazienti con OA di ginocchio, anca o mano nell'ambito delle cure primarie e del territorio, in contesti ospedalieri e/o accademici. I pazienti, i responsabili delle politiche e coloro i quali sono responsabili dell'organizzazione delle cure dei pazienti con OA nel Sistema Sanitario Nazionale (SSN) Italiano.

#### Aree coperte

Queste raccomandazioni sono focalizzate sulle diverse fasi della gestione dei pazienti con OA, inclusa la diagnosi, il trattamento farmacologico e non farmacologico. Tali fasi sono introdotte da precise domande cliniche di interesse, identificate a priori, sulla base delle quali sono state sviluppate le raccomandazioni. Le articolazioni considerate sono ginocchio, anca e mano.

#### Aree non coperte

Non sono oggetto di trattazione di queste raccomandazioni la gestione chirurgica e la riabilitazione postoperatoria dei pazienti con OA.

## Finanziamenti

Per la realizzazione di queste raccomandazioni non è stato ricevuto alcun finanziamento da enti pubblici, dal settore commerciale od organizzazioni no-profit. Il supporto non economico, quali gli spazi per i meeting e i servizi di segreteria, sono stati forniti dalla SIR con la finalità di permettere lo svolgimento dei lavori descritti.

#### **■ MATERIALI E METODI**

#### Approccio allo sviluppo delle linee guida

Lo sviluppo *de novo* di linee guida è costoso in termini di tempo e richiede importanti risorse (finanziamenti, competenze, risorse umane). Alla luce delle diverse linee guida sull'OA recentemente pubblicate da società scientifiche rilevanti, è stato adottato un approccio sistematico basato sulla metodologia del *Guidelines International Network Adaptation Working Group* (http://www.g-i-n.net) e dell'*ADAPTE collaboration* (8, 9) al fine di identificare, valutare, sintetizzare e adattare le linee guida esistenti alle necessità del contesto sanitario italiano.

## Composizione del gruppo di lavoro

A nome della SIR è stato formato un gruppo di lavoro composto da 10 reumatologi, di cui 6 membri (A.A., M.M., N.U., I.P., A.B, S.P.) e un coordinatore di progetto (C.A.S.) del Centro Studi SIR, in qualità di responsabili della metodologia di sviluppo delle raccomandazioni. Tre clinici reumatologi, esperti

nella gestione dell'OA, sono stati nominati dal Consiglio Direttivo della SIR (A.F., F.I., F.S.) e coinvolti in ogni fase dello sviluppo delle linee guida tramite consultazione e discussione in occasione del 54° Congresso nazionale SIR, via e-mail e web-meeting.

## Coinvolgimento degli stakeholder

La bozza delle raccomandazioni è stata rivista e valutata da una commissione esterna multidisciplinare composta da 7 reumatologi, un medico di medicina generale, un fisiatra, un ortopedico, un infermerie professionale e un rappresentante delle associazioni dei pazienti, su invito della SIR. Queste raccomandazioni sono state realizzate senza alcun contributo diretto, o collaborazione, di aziende farmaceutiche.

Tabella I - Quesiti clinici su diagnosi e trattamento del paziente affetto da artrosi. I quesiti clinici hanno guidato la revisione sistematica e la realizzazione delle raccomandazioni adattate.

N.	Testo del quesito clinico	N. raccomandazioni			
DIAC	DIAGNOSI				
1.	Quali sono i sintomi, i segni e le caratteristiche anamnestiche tipiche dei soggetti affetti da OA?	I			
2.	Quando è utile la radiologia?	II			
3.	Qual è l'esame radiologico di prima linea?	III			
4.	Quando dovrebbe essere effettuato l'esame del liquido sinoviale?	IV			
5.	Quali esami di laboratorio dovrebbero essere effettuati?	V			
DON	IANDE GENERALI				
6.	Il trattamento ottimale dell'artrosi richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici?	VI			
7.	Sulla base di quali fattori deve essere personalizzato il trattamento dei pazienti?	VII			
TER	APIA ANTALGICA				
8.	Quali analgesici dovrebbero essere impiegati in prima linea? Ed in caso di loro inefficacia?	VIII			
9.	Quando e per quanto tempo dovrebbero essere assunti i FANS?	IX			
10.	Quali trattamenti farmacologici topici dovrebbero essere impiegati?	Х			
TRA	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO				
11.	11. Quali sono le indicazioni per le infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico, steroidi e cellule staminali mesenchimali/gel piastrinico?				
12.	Quali sono le indicazioni al trattamento orale con SYSADOA (condroprotettori)?	XII			
TRA	TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO				
13.	L'informazione (educazione) del paziente, il cambiamento dello stile di vita e l'esercizio terapeutico sono utili?	XIII			
14.	Qual è l'utilità degli ausili e delle ortesi (sia dal punto di vista del trattamento che della prevenzione)?	XIV			
15.	Quando si dovrebbero usare la TENS, l'agopuntura, la balneoterapia e gli esercizi in acqua, il trattamento manuale ed il taping patellare?	XV			
MON	MONITORAGGIO				
16.	Quando il trattamento ortopedico è indispensabile nel paziente con OA?	XVI			

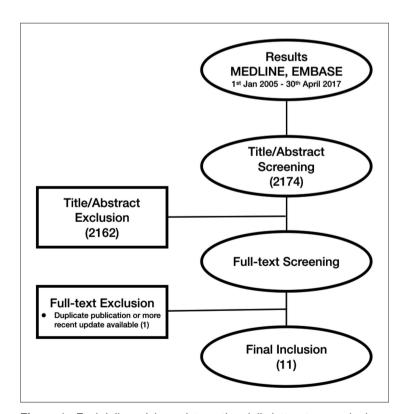
#### Definizione delle finalità

Il gruppo di lavoro ha definito l'obiettivo delle linee guida e sviluppato una lista di quesiti di rilevanza clinica sulla gestione dell'OA, a cui le raccomandazioni dovessero rispondere. Sono stati definiti per consenso sedici quesiti clinici (Tabella I), che hanno guidato la ricerca sistematica delle CPGs da sottoporre all'adattamento.

#### Criteri di inclusione ed esclusione

Sono state incluse le CPGs e le dichiarazioni di consenso contenenti raccomandazioni sull'OA di ginocchio, anca e mano promosse dalla SIR, da società scientifiche appartenenti all'ILAR (ACR, AFLAR, APLAR, PANLAR, EULAR) o costituite da membri con diverse specialità, finalizzate alla gestione dell'OA (OARSI e AAOS), pubblicate in Inglese o in Italiano tra il 1° gennaio 2005 e il 30 aprile 2017.

Sono state escluse le pubblicazioni che non fossero linee guida o dichiarazioni di con-



**Figura 1** - Fasi della revisione sistematica della letteratura per la ricercar delle linee guida sulla diagnosi e il trattamento dell'OA di ginocchio, anca e mano.

senso, gli studi clinici randomizzati controllati (RCT) e non controllati, gli studi osservazionali, gli editoriali, i commenti agli articoli, gli abstract congressuali e le revisioni narrative/sistematiche. Inoltre, sono state escluse le CPG o le dichiarazioni di consenso in lingue diverse dall'inglese e dall'italiano, nella forma di documenti non originali (i.e. duplicati, adattamenti o aggiornamenti di CPGs), nelle quali fosse riportata una metodologia non definita e/o che non rispondessero ai quesiti clinici d'interesse.

#### Strategia di ricerca

I criteri di ricerca sistematica sono stati verificati dai membri del Centro Studi e la ricerca è stata condotta da A.A. in Pubmed/ Medline ed Embase combinando differenti parole chiave per l'OA, i nomi dei farmaci, le linee guida e le dichiarazioni di consenso (Appendice). Tutti i risultati sono stati valutati e selezionati da due revisori indipendenti (A.A., M.M.) e i disaccordi sono stati risolti per consenso. Nella Figura 1 è rappresentato il flusso dei risultati di ricerca.

# Valutazione della qualità delle linee guida

La qualità delle CPG incluse nei risultati finali è stata valutata da due revisori (A.A., M.M.) attraverso lo strumento on-line dell'*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* (AGREE) II (10). Il punteggio finale della valutazione non è stato considerato un criterio di esclusione.

# Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Le CPGs incluse adottavano differenti sistemi di classificazione dell'evidenza. Al fine di riconciliare queste differenze, il sistema di classificazione di ogni CPG è stato tradotto riportando il livello di evidenza e la forza della raccomandazione corrispondenti secondo gli Oxford Levels of Evidence (http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/) (Tabella II). In caso di discordanza tra classificazioni, il livello della raccomandazione basato sull'evidenza scientifica più recente è stato preso in considerazione.

**Tabella II** - Guida ai livelli di evidenza e forza della raccomandazione basata su *The Oxford Levels of Evidence*.

Livelli	Evidenza
1	Da meta-analisi di studi randomizzati controllati o da almeno uno studio randomizzato controllato
2	Da almeno uno studio controllato non randomizzato o da almeno uno studio di coorte
3	Da almeno uno studio caso-controllo
4	Da serie di casi o da studi di coorte e caso-controllo di bassa qualità
5	Da report oppure opinioni di commissioni di esperti e/o dall'esperienza clinica di personalità autorevoli

## Sviluppo delle nuove raccomandazioni

Le caratteristiche delle CPGs incluse (società scientifica, argomento, nazione, lingua, anno di pubblicazione, data di termine della ricerca bibliografica, sistema di classificazione dell'evidenza) e i punteggi AGREE sono stati sintetizzati in tabelle. Per ogni quesito clinico, sono state realizzate le tabelle contenenti le caratteristiche delle linee guida, le raccomandazioni, i punteggi finali AGREE e il livello di evidenza e la forza della raccomandazione in riferimento al sistema di classificazione originale. È stata quindi sviluppata la raccomandazione in italiano attraverso l'endorsement o l'adattamento e la riformulazione delle raccomandazioni originali. Queste raccomandazioni sono state realizzate in linea con la AGREE reporting checklist (11). Ulteriori dettagli metodologici possono essere trovati nell'articolo introduttivo a questa pubblicazione (12).

#### Revisione esterna

Le raccomandazioni preliminari, definite dal gruppo di lavoro, sono state inviate a revisori esterni (n=18) per ottenere commenti e una valutazione. Un sondaggio on-line è stato realizzato tramite *Google Forms* tra il 30 giugno e il 15 luglio 2018 e le rispo-

ste (n=12, tasso di risposta 68%) sono state considerate per la finalizzazione del testo delle raccomandazioni.

#### **■ RISULTATI**

# Indicazioni per la lettura delle linee guida

Ogni raccomandazione viene presentata insieme al livello dell'evidenza e alla forza della raccomandazione ed è accompagnata da un testo a supporto della comprensione con la seguente struttura:

Sintesi delle linee guida. Una sintesi delle raccomandazioni incluse nelle CPGs originali sull'OA identificate nella revisione sistematica.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. Dettagli sulle linee guida utilizzate per l'adattamento.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Discussione del gruppo di lavoro sull'evidenza scientifica e l'esperienza clinica con riferimento a ulteriori specifiche utilizzate per sviluppare la raccomandazione.

#### Raccomandazioni

Undici CPGs originali (7, 13-22) sono state selezionate e utilizzate per realizzare le 16 raccomandazioni finali (Tabella III).

Tabella III - Le 16 raccomandazioni finali per la gestione della OA di ginocchio, anca e mano con i relativi livelli di evidenza.

N.	Raccomandazione	Livello
1	Sono indicativi di OA: Sintomi: dolore esacerbato dal movimento, con possibile limitazione ed instabilità dolorosa regionale. Il dolore persistente e notturno può manifestarsi nelle forme avanzate di OA o in corso di OA erosiva. Tali sintomi hanno carattere episodico di gravità variabile.  Segni: scrosci articolari, deformità ossee, minimi o assenti segni di flogosi, anchilosi e rigidità mattutina di breve durata.  Anamnesi prossima, remota e familiare: genere femminile, età > 40 anni, menopausa, familiarità per OA, obesità, lassità articolare, pregressi traumi manuali, sovraccarico da occupazione, disallineamento e presenza di noduli di Heberden.	1-4

Segue >>>

N.	Raccomandazione	Livello
2	La radiologia non è indispensabile nel porre la diagnosi di OA in pazienti con manifestazioni tipiche. Nei casi atipici la radiologia è utile nel confermare la diagnosi di OA o nella diagnostica differenziale. La radiologia non permette di predire l'esito del trattamento non chirurgico.	2-4
3	Nel caso in cui sia necessaria la radiologia, la radiografia convenzionale dovrebbe essere impiegata prima di tutte le altre modalità poiché è considerata il <i>gold standard</i> per la valutazione morfologica della OA. In particolare si raccomandano: A) per il ginocchio, la radiografia sotto carico e la vista patello-femorale; B) per la mano, la vista antero-posteriore di entrambe le mani nello stesso radiogramma. Caratteristiche tipiche sono la riduzione asimmetrica della rima articolare, gli osteofiti, la sclerosi dell'osso subcondrale e le cisti subcondrali. Onde confermare ulteriormente la diagnosi, lo studio dei tessuti molli può essere condotto con l'ecografia o la Risonanza Magentica (RM), mentre quello dell'osso con la TC e la RM.	1-4
4	Se è presente un versamento intra-articolare, il liquido sinoviale dovrebbe essere aspirato ed analizzato onde escludere una malattia infiammatoria e per identificare cristalli di urato o pirofosfato di calcio. Il liquido sinoviale nella OA è tipicamente non infiammatorio con meno di 2000 leucociti / mm^3; se appositamente ricercati possono essere presenti cristalli di pirofosfato di calcio.	2
5	Il trattamento ottimale dell'artrosi richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici da individualizzare a seconda del paziente.	5
6	Il trattamento dell'OA di mano, ginocchio ed anca dovrebbe essere personalizzato sulla base di: i) le aspettative e i desiderata del soggetto, ii) sede, danno anatomico e tipo di OA, iii) fattori di rischio (come età, sesso, obesità e fattori meccanici sfavorenti), iv) presenza di segni di flogosi attiva, v) comorbidità e trattamenti farmacologici concomitanti, vi) presenza di multiple localizzazioni dell'OA.	1-4
7	Esami ematici, delle urine o del liquido sinoviale non sono indispensabili per la diagnosi di OA ma possono essere dirimenti per la diagnostica differenziale. In un paziente con OA con marcati segni di flogosi, in particolare se coinvolte sedi atipiche, gli esami di laboratorio dovrebbero essere condotti per indagare la presenza di artrite.	1-2
8	Il paracetamolo (fino a 3 g/die) è una iniziale ed efficace terapia orale per soggetti con dolore lieve-medio.  Negli anziani dovrebbe essere preferito anche per il relativo grado di sicurezza rispetto a quello dei FANS.  Si raccomanda l'impiego di oppioidi deboli in caso di dolore marcato, inefficacia, perdita della risposta, intolleranza o controindicazione all'uso dei FANS. In casi eccezionali si può ricorrere ad oppioidi più forti.  La duloxetina può essere d'aiuto nell'OA di ginocchio (e verosimilmente di anca) associata a dolore cronico.	1-4
9	I FANS orali sono raccomandati alla minima dose efficace e per il minimo tempo necessario in tutti quei pazienti che rispondono in modo non adeguato al paracetamolo. FANS (come l'ibuprofene, naprossene e diclofenac) ed inibitori della COX2 (compreso sia etoricoxib che celecoxib) sono indicati nel dolore di grado medio. Dosi maggiori sono da impiegare in caso di dolore più rilevante.  Nei pazienti con rischio gastro-intestinale incrementato dovrebbero essere impiegati i FANS non selettivi in associazione ad un inibitore di pompa, oppure un inibitore selettivo della COX2.  In pazienti con elevato rischio cardiovascolare dovrebbe essere usato il naprossene; gli inibitori della COX2 sono controindicati mentre gli altri FANS dovrebbero essere usati con cautela.	1
10	I trattamenti farmacologici topici sono da preferirsi a quelli sistemici, in particolare nel caso di dolore lieve- moderato e quando sono colpite solo poche articolazioni. I FANS topici e i gel a base di capsaicina sono trattamenti sicuri ed efficaci. Pazienti con più di 75 anni dovrebbero preferire formulazioni topiche piuttosto che FANS per via orale, anche se l'effetto del trattamento topico tende a scemare dopo il primo anno di utilizzo.	1-2
11	In generale la precisione delle infiltrazioni intra-articolari dipende dall'articolazione e dall'abilità di chi la effettua.  La guida ecografica può migliorare la precisione ed è particolarmente raccomandata per le articolazioni di difficile accesso per posizione, stadio anatomico od obesità.  Acido ialuronico: le infiltrazioni di acido ialuronico di diverso peso molecolare possono portare a benefici sintomatici con minima tossicità e possono ridurre l'uso dei FANS.  Steroidi: infiltrazioni intra-articolari con corticosteroidi possono essere di beneficio perché portano ad un rapido controllo dei sintomi nei soggetti che sono affetti da riacutizzazioni dolorose e che non rispondono o hanno controindicazioni all'uso di analgesici o di FANS.  Cellule staminali mesenchimali e gel piastrinico: non è chiaro se le infiltrazioni intra-articolari di cellule staminali mesenchimali o gel piastrinico possano contribuire ad alleviare il dolore associato all'OA del ginocchio.	1-5
12	Nei pazienti con OA del ginocchio sintomatica la glucosamina solfato e il condroitin solfato potrebbero avere effetti benefici sui sintomi; restano da definire i loro effetti strutturali, i pazienti idonei al trattamento e la convenienza farmaco-economica della terapia.	1-2

N.	Raccomandazione	Livello
13	Riguardo ad educazione del paziente, stile di vita ed esercizio terapeutico:  Educazione del paziente Si dovrebbero fornire ai pazienti informazioni, educazione ed un programma individualizzato, comprendente obiettivi a breve e lungo termine, piani di intervento ed azioni per ridurre il danno da degenerazione della OA. Soggetti con OA di ginocchio ed anca dovrebbero adottare un regime regolare di esercizi giornalieri individualizzati e partecipare a programmi di autogestione, rafforzamento, esercizi aerobici a basso impatto e rieducazione neuromuscolare.  Stile di vita  Pazienti con OA di anca o ginocchio che siano sovrappeso dovrebbero essere incoraggiati a perdere stabilmente peso. Soggetti con OA di ginocchio ed anca a rischio di disabilità in ambito lavorativo dovrebbero avere accesso ad adeguata riabilitazione, comprese consulenze per modificare fattori correlati al lavoro.  Esercizio terapeutico  Le modalità e le strutture utilizzate per l'esercizio terapeutico dovrebbero essere selezionate secondo le preferenze del soggetto con OA di ginocchio o anca e le disponibilità locali. Soggetti con OA del ginocchio dovrebbero partecipare ad esercizi aerobici e/o di resistenza, sia a terra che in acqua.	1-3
14	Le ortesi prevengono la progressione del danno anatomico e migliorano la funzionalità dell'articolazione. Nell'OA di anca e ginocchio, l'impiego di ausili come il bastone d'appoggio, il deambulatore o le stampelle è consigliato come misura preventiva. Si raccomanda l'impiego di calzature comode ed appropriate. Nell'OA di mano, la combinazione di splint per la base del pollice, ortesi ed esercizi attenua il dolore e migliora la funzionalità nel breve e lungo periodo, prevenendo o correggendo l'inclinazione laterale e la deformità in flessione.	1-2
15	Riguardo a TENS, agopuntura, balneoterapia ed esercizi in acqua, trattamento manuale e "taping" patellare: TENS: la Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) può contribuire alla riduzione nel breve periodo del dolore in alcuni pazienti con OA dell'anca o del ginocchio.  Agopuntura: resta da definire l'utilità in pazienti con OA sintomatica del ginocchio e dell'anca.  Balneoterapia ed esercizi in acqua sono efficaci nell'alleviare i sintomi nell'OA di anca, ginocchio e mano.  Terapia manuale e taping: non è chiaro se possa essere utile nei pazienti con OA del ginocchio sintomatica. L'uso di bende elastiche (taping) può contribuire a ridurre il dolore in pazienti affetti da OA del ginocchio ed instabilità articolare	1-4
16	La chirurgia ortopedica dovrebbe essere considerata nei soggetti con evidenza radiografica di OA, che presentano disabilità marcata, ridotta qualità della vita o dolore refrattario ad altri trattamenti.	5

#### **RACCOMANDAZIONE 1**

Sono indicativi di OA:

- Sintomi: dolore esacerbato dal movimento, con possibile limitazione ed instabilità dolorosa regionale. Il dolore persistente e notturno può manifestarsi nelle forme avanzate di OA o in corso di OA erosiva. Tali sintomi hanno carattere episodico di gravità variabile.
- Segni: scrosci articolari, deformità ossee, minimi o assenti segni di flogosi, anchilosi e rigidità mattutina di breve durata, disallineamento e presenza di noduli di Heberden.
- Anamnesi prossima, remota e familiare: genere femminile, età >40 anni, menopausa, familiarità per OA, obesità, lassità articolare, pregressi traumi manuali, sovraccarico da occupazione.

(Livello di evidenza: 1-4)

Sintesi delle line guida. La maggior parte dei segni e sintomi sono in comune con tutte le forme di OA. Tuttavia alcune sedi sono caratterizzate da alterazioni specifiche (*i.e.* noduli di Heberden nell'OA della mano) o molto frequenti (deviazione in varo/valgo nell'OA di ginocchio o deviazione laterale delle articolazioni interfalangee, sublussazione e adduzione della base del pollice nell'OA della mano) (livello 1a-3). I noduli di Heberden sono fattori di rischio per lo sviluppo di OA in altre sedi, soprattutto al ginocchio (livello 1a, 2b) e all'anca (2a, 2b).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2010, EULAR 2009.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel ha suggerito alcune lievi modifiche alle raccomandazioni originali. Si è scelto di utilizzare segni di flogosi al posto di versamento articolare per marcare la differenza dall'artrite infiammatoria. Il panel tuttavia sottolinea che segni più evidenti di infiammazione articolare si possono raramente osservare anche in corso di OA nelle sedi tipiche. Si è deciso di eliminare incremento della densità ossea e maggior

forza muscolare degli arti superiori perché, sebbene questi segni si associno ad un rischio aumentato di OA (23), la relazione tra queste condizioni è più verosimilmente condizionata dalla presenza di covariate (24).

*Voto mediano dei revisori esterni*: 10/10 (100% dei voti ≥7).

#### RACCOMANDAZIONE 2

La radiologia non è indispensabile nel porre la diagnosi di OA in pazienti con manifestazioni tipiche. Nei casi atipici la radiologia è utile nel confermare la diagnosi di OA o nella diagnostica differenziale. La radiologia non permette di predire l'esito del trattamento non chirurgico.

(Livello di evidenza: 2-4)

Sintesi delle line guida. Secondo le raccomandazioni EULAR, i pazienti con manifestazioni cliniche tipiche di OA (in qualsiasi sede) non necessitano di indagini radiologiche specifiche (livello 3). L'imaging è utile solo nei pazienti in cui le manifestazioni cliniche non siano interamente riconducibili all'OA o nei quali si sospetti una sovrapposizione con altre patologie (livello 4). Il quadro radiologico non fornisce informazioni sulla risposta al trattamento non chirurgico (livello 2-3), pertanto non andrebbero effettuate radiografie con questo proposito.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2017.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel concorda sul ruolo dell'imaging (radiografie, TC, ecografia e risonanza magnetica) nelle forme di OA tipica e atipica indicate dalle linee guida EULAR. Il panel ritiene tuttavia che l'indagine radiografica abbia un ruolo fondamentale nella stadiazione dell'OA, soprattutto di ginocchio e anca (25). I revisori esterni hanno mostrato una minore concordanza con questo punto di vista generale, dal momento che molti specialisti ritengono che l'utilizzo dell'imaging possa costituire un valore aggiunto nella pratica clinica.

Voto mediano dei revisori esterni: 8/10 (67% dei voti ≥7).

#### RACCOMANDAZIONE 3

Nel caso in cui sia necessaria la radiologia, la radiografia convenzionale dovrebbe essere impiegata prima di tutte le altre modalità poiché è considerata il gold standard per la valutazione morfologica della OA. In particolare si raccomandano:

- A) per il ginocchio, la radiografia sotto carico e la vista patello-femorale;
- B) per la mano, la vista antero-posteriore di entrambe le mani nello stesso radiogramma.

Caratteristiche tipiche sono la riduzione asimmetrica della rima articolare, gli osteofiti, la sclerosi dell'osso subcondrale e le cisti subcondrali. Onde confermare ulteriormente la diagnosi, lo studio dei tessuti molli può essere condotto con l'ecografia o la Risonanza Magentica (RM), mentre quello dell'osso con la TC e la RM. (Livello di evidenza: 1-4)

Sintesi delle line guida. Quando richiesto, il primo esame radiologico da effettuarsi, indipendentemente dal distretto articolare coinvolto, è la radiografia (livello 1b, 2b).

Le lesioni elementari sono comuni a tutte le forme; nell'OA di mano vanno cercate anche le cisti subcondrali. Le radiografie vanno effettuate nelle proiezioni convenzionali e sempre bilateralmente (livello 1b-3). Solo nel caso in cui vadano studiati ulteriormente l'osso o i tessuti periarticolari è possibile prendere in considerazione le altre modalità di *imaging* sopra descritte (livello 3-4).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2009, EULAR 2010, EULAR 2017.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel concorda sull'utilizzo di proiezioni radiografiche standard nell'OA di mano e ginocchio.

La proiezione radiografiche standard per l'anca includono quella antera-posteriore e laterale. Proiezioni diverse possono essere utilizzate per studiare meglio l'OA femore-patellare (26) o l'OA in fase precoce (27).

*Voto mediano dei revisori esterni:* 10/10 (100% dei voti ≥7).

#### **RACCOMANDAZIONE 4**

Se è presente un versamento intra-articolare, il liquido sinoviale dovrebbe essere aspirato ed analizzato onde escludere una malattia infiammatoria e per identificare cristalli di urato o pirofosfato di calcio. Il liquido sinoviale nella OA è tipicamente non infiammatorio con meno di 2000 leucociti/mm³; se appositamente ricercati possono essere presenti cristalli di pirofosfato di calcio.

(Livello di evidenza: 2)

Sintesi delle line guida. Questa raccomandazione è stata accettata senza modifiche rispetto all'originale.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2010.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel concorda sul fatto che l'analisi del liquido sinoviale andrebbe sempre effettuata nelle tumefazioni articolari di recente insorgenza o se la tumefazione non è chiaramente correlabile all'OA.

Voto mediano dei revisori esterni: 9/10 (75% dei voti ≥7).

# **RACCOMANDAZIONE 5**

Esami ematici, delle urine o del liquido sinoviale non sono indispensabili per la diagnosi di OA ma possono essere dirimenti per la diagnostica differenziale. In un paziente con OA con marcati segni di flogosi, in particolare se coinvolte sedi atipiche, gli esami di laboratorio dovrebbero essere condotti per indagare la presenza di artrite. (Livello di evidenza: 1-2)

Sintesi delle line guida. In generale gli esami di laboratorio (emocromo, indici di flogosi, esame delle urine o del liquido sinoviale) sono utilizzati per la diagnostica differenziale. In particolare sono utili per escludere artriti corniche o microcristalline.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2009, EULAR 2010.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel concorda sul ruolo degli esami di laboratorio nell'OA. Le indicazioni all'analisi del liquido sinoviale sono state precedentemente discusse (vedi raccomandazione 6). *Voto mediano dei revisori esterni:* 10/10 (100% dei voti ≥7).

#### **RACCOMANDAZIONE 6**

Il trattamento ottimale dell'artrosi richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici da individualizzare a seconda del paziente.

(Livello di evidenza: 5)

Sintesi delle line guida. La revisione ha permesso di identificare 3 CPGs riguardanti la gestione ottimale dell'OA. Secondo EULAR, SIR e OARSI, i medici dovrebbero combinare il trattamento farmacologico e non farmacologico nella gestione del paziente con OA. In particolare, SIR ed EULAR sottolineano l'opportunità di modulare il trattamento sulle necessità del singolo paziente affetto da OA della mano.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. SIR 2013, OARSI 2008, EULAR 2007.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel concorda sul ruolo del trattamento farmacologico e non farmacologico, individualizzato in base alle esigenze del paziente.

*Voto mediano dei revisori esterni:* 10/10 (100% dei voti ≥7).

#### **RACCOMANDAZIONE 7**

Il trattamento dell'OA di mano, ginocchio ed anca dovrebbe essere personalizzato sulla base di:

- 1) le aspettative e i desiderata del soggetto,
- 2) sede, danno anatomico e tipo di OA,
- 3) fattori di rischio (come età, sesso, obesità e fattori meccanici sfavorenti),
- 4) presenza di segni di flogosi attiva,
- 5) comorbidità e trattamenti farmacologici concomitanti,
- 6) presenza di multiple localizzazioni dell'OA.

(Livello di evidenza: 1-4)

Sintesi delle line guida. La revisione ha permesso di identificare 3 CPGs riguardanti il trattamento individualizzato dell'OA. I fattori descritti nella raccomandazione devono essere presi in considerazione soprattutto nella gestione dell'OA di ginocchio e anca (livello 1b). Si ritiene ragionevole estendere il concetto anche all'OA di mano (livello 3, 4). L'importanza di individualizzare il trattamento a seconda del tipo di lesioni anatomiche è particolarmente rilevante nell'OA di mano: i medici dovrebbero definire qual è il tipo di artrosi (nodale, erosiva o post traumatica) (livello 3, 4). Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2013, SIR 2013, EULAR 2007. Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel concorda sui fattori da considerare nell'individualizzare il trattamento dell'OA. Sono state fatte alcune modifiche minori rispetto alle CPGs originali per rendere l'elenco più chiaro e non ridondante. Voto mediano dei revisori esterni: 10/10 (100% dei voti ≥7).

#### **RACCOMANDAZIONE 8**

Il paracetamolo (fino a 3 g/die) è una iniziale ed efficace terapia orale per soggetti con dolore lieve-medio. Negli anziani dovrebbe essere preferito anche per il relativo grado di sicurezza rispetto a quello dei FANS.

Si raccomanda l'impiego di oppioidi deboli in caso di dolore marcato, inefficacia, perdita della risposta, intolleranza o controindicazione all'uso dei FANS. In casi eccezionali si può ricorrere ad oppioidi più forti.

La duloxetina può essere d'aiuto nell'OA di ginocchio (e verosimilmente di anca) associata a dolore cronico.

(Livello di evidenza: 1-4)

Sintesi delle line guida. L'uso del paracetamolo rimane controverso. Nella maggior parte delle CPGs prese in considerazione il paracetamolo dovrebbe essere l'analgesico di prima scelta (livello 1a-1b) ma la metanalisi dell'AAOS è risultata inconclusiva riguardo alla sua effettiva utilità (livello 4). Tutte le società scientifiche raccomandano l'uso di oppioidi deboli (in particolare tramadolo) quando il paracetamolo è inefficace e/o i FANS sono controindicati (per un incrementato rischio cardiovascolare e gastroenterologico o per perdita di efficacia) (livello 2).

La duloxetina dovrebbe essere considerata solo nei soggetti con OA di ginocchio (livello 2).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. PANLAR 2016, OARSI 2014, SIR 2013, ACR 2012, OARSI 2008, EULAR 2007.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel concorda sull'utilizzo del paracetamolo come analgesico di prima linea. Secondo la scheda tecnica italiana, la massima dose giornaliera consentita di paracetamolo è di 3 g/die.

Il panel ritiene che sia ragionevole supporre che la duloxetina abbia un effetto sull'OA di anca simile a quello sul ginocchio (28). Altri analgesici ad azione centrale potranno a breve essere inclusi tra le terapie per OA di ginocchio e anca (29).

Gli oppiodi forti non sono raccomandati nel trattamento della OA della mano.

Questa raccomandazione sostanzialmente ricalca l'algoritmo terapeutico raccomandato dall'ESCEO (30).

Voto mediano dei revisori esterni: 8/10 (92% dei voti ≥7).

#### **RACCOMANDAZIONE 9**

I FANS orali sono raccomandati alla minima dose efficace e per il minimo tempo necessario in tutti quei pazienti che rispondono in modo non adeguato al paracetamolo. FANS (come l'ibuprofene, naprossene e diclofenac) ed inibitori della COX2 (compreso sia etoricoxib che celecoxib) sono indicati nel dolore di grado medio. Dosi maggiori sono da impiegare in caso di dolore più rilevante.

Nei pazienti con rischio gastro-intestinale incrementato dovrebbero essere impiegati i FANS non selettivi in associazione ad un inibitore di pompa, oppure un inibitore selettivo della COX2.

In pazienti con elevato rischio cardiovascolare dovrebbe essere usato il naprossene; gli inibitori della COX2 sono controindicati mentre gli altri FANS dovrebbero essere usati con cautela.

Nei pazienti neuropatici gli inibitori della COX2 ed i FANS dovrebbero essere evitati.

(Livello di evidenza: 1)

Sintesi delle line guida. L'uso dei FANS è raccomandato in tutte le forme di OA. La valutazione del paziente deve essere effettuata inizialmente per valutare il rischio cardiovascolare, gastrointestinale e renale. I FANS hanno il livello di evidenza più alto (livello 1) nei soggetti che hanno fallito la terapia con paracetamolo.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. PANLAR 2016, AAOS 2013, SIR 2013, ACR 2012, OARSI 2008, EULAR 2007. Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel concorda sulla limitazione nell'uso dei FANS alla minima dose efficace. Nella scelta dei FANS occorre tenere in considerazione che il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) della European Medicines Agency (EMA) ha dichiarato che gli effetti del diclofenac sistemico sul cuore e la circolazione sono simili a quelli degli inibitori selettivi della COX2 [vedi l'EMA Safety Advice 592685/2013]. I medici devono prestare attenzione nel somministrare contemporaneamente acido acetilsalicilico (ASA) e ibuprofene nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. L'ibuprofene antagonizza l'effetto antiaggregante dell'ASA a basso dosaggio, con conseguente riduzione dell'effetto cardioprotettivo. Questa interazione è minima se l'ibuprofene è assunto occasionalmente 2 ore dopo la somministrazione di ASA. Perciò l'ASA dovrebbe essere somministrata 2 ore prima della prima dose giornaliera di ibuprofene, specialmente nei regimi terapeutici che implicano una triplice somministrazione giornaliera (31). Nei pazienti nefropatici l'uso di FANS e inibitori della COX-2 dovrebbe essere evitato (32). Il naprossene ha un profilo di sicurezza cardiovascolare migliore degli altri FANS; tuttavia nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare questo vantaggio è minimo (33, 34). Voto mediano dei revisori esterni: 10/10

#### RACCOMANDAZIONE 10

(92% dei voti ≥7).

I trattamenti farmacologici topici sono da preferirsi a quelli sistemici, in particolare nel caso di dolore lieve-moderato e quando sono colpite solo poche articolazioni. I FANS topici e i gel a base di capsaicina sono trattamenti sicuri ed efficaci.

Pazienti con più di 75 anni dovrebbero preferire formulazioni topiche piuttosto che FANS per via orale, anche se l'effetto del trattamento topico tende a scemare dopo il primo anno di utilizzo.

(Livello di evidenza: 1-2)

Sintesi delle line guida. La capsaicina topica è efficace nell'OA di ginocchio e di mano (livello 2b e 1a rispettivamente); i FANS topici sono ugualmente efficaci (livello 1a) anche se la loro efficacia tende a scemare nel tempo (livello 1a).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. PANLAR 2016, SIR 2013, ACR 2012, OARSI 2008, EULAR 2007.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel attende, nei prossimi anni, l'identificazione di predittori di buona risposta alla terapia topica (35).

Voto mediano dei revisori esterni: 8/10 (100% dei voti ≥7).

#### **RACCOMANDAZIONE 11**

In generale la precisione delle infiltrazioni intra-articolari dipende dall'articolazione e dall'abilità di chi la effettua. La guida ecografica può migliorare la precisione ed è particolarmente raccomandata per le articolazioni di difficile accesso per posizione, stadio anatomico od obesità.

Acido ialuronico: le infiltrazioni di acido ialuronico di diverso peso molecolare possono portare a benefici sintomatici con minima tossicità e possono ridurre l'uso dei FANS. Steroidi: infiltrazioni intra-articolari con corticosteroidi possono essere di beneficio perché portano ad un rapido controllo dei sintomi nei soggetti che sono affetti da riacutizzazioni dolorose e che non rispondono o hanno controindicazioni all'uso di analgesici o di FANS.

Cellule staminali mesenchimali e gel piastrinico: non è chiaro se le infiltrazioni intra-articolari di cellule staminali mesenchimali o gel piastrinico possano contribuire ad alleviare il dolore associato all'OA del ginocchio.

(Livello di evidenza: 1-5)

Sintesi delle line guida. La valutazione radiologica (in particolare quella ecografica), così come l'esperienza dell'esecutore, aumentano la probabilità di successo della procedura infiltrativa (livello 3-5).

L'effetto dell'acido ialuronico (HA) è stato verificato in soggetti con OA di ginocchio, mano e anca. Nonostante sia stata osservata una certa tendenza di un effetto benefico di questo trattamento, soprattutto sull'OA di ginocchio, e un possibile ritardo verso un eventuale protesi, gli studi condotti sono condizionati da piccoli *effect size* (livello 1-2).

L'infiltrazione con corticosteroidi ha un effetto analgesico rilevante ma transitorio in tutte le forme di OA (livello 2). L'uso di steroidi a lento rilascio è utile nel ridurre le riacutizzazioni dolorose, soprattutto nell'artrosi trapezio-metacarpale (livello 2).

La terapia infiltrativa con gel piastrinico e cellule mesenchimali va considerata solo nei casi di OA sintomatica del ginocchio (livello 2-3), data la necessità di confermare la sua efficacia con studi di buona qualità.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2017, PANLAR 2016, SIR 2013, AAOS 2013, EULAR 2007, OARSI 2008. Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel concorda sull'opportunità di considerare le iniezioni di acido ialuronico in pazienti selezionati con OA di ginocchia e anca. Tuttavia, non sono stati definiti precisamente i pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento. Inoltre non sono stati stabiliti gli effetti clinicamente rilevanti sulle alterazioni strutturali e il rapporto costo/beneficio. Sono in corso studi e meta-analisi finalizzati ad approfondire questo argomento. Un gruppo di esperti italiani ha stabilito che le iniezioni di acido ialuronico siano efficaci nell'OA moderata di anca e ginocchio (36). Il panel sottolinea il possibile diverso ruolo degli steroidi intra-articolari e dell'acido ialuronico sul dolore. I primi hanno un effetto rapido, specialmente quando sono presenti segni di infiammazione, mentre si ritiene che il secondo possa comportare un sollievo dal dolore a lungo termine.

Voto mediano dei revisori esterni: 9/10 (83% dei voti ≥7).

#### RACCOMANDAZIONE 12

Nei pazienti con OA del ginocchio sintomatica la glucosamina solfato e il condroitin solfato potrebbero avere effetti benefici sui sintomi; restano da definire i loro effetti strutturali, i pazienti idonei al trattamento e la convenienza farmacoeconomica della terapia.

(Livello di evidenza: 1-2)

Sintesi delle line guida. Un trattamento orale con glucosamina solfato e/o condroitin solfato può essere preso in considerazione nell'OA di ginocchio, anche se le raccomandazioni delle diverse società scientifiche sono discordanti (livello 1-2). I piccoli effect size contribuiscono a questa eterogeneità di giudizio, così come l'inconsistenza dei risultati tra gli studi sponsorizzati da industrie e i trial spontanei, e l'eterogeneità tra gli studi. È stato ipotizzato che i pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente siano i più giovani (livello 2) o quelli con sintomi più severi (livello 1a). Gli effetti attesi includono la riduzione del dolore e/o il miglioramento della funzionalità articolare (livello 1). I SYSA-DOA (Symptomatic Slow Acting Drugs in OA) dovrebbero essere sospesi se non si osserva un beneficio in 6 mesi (livello 1). Nell'OA di anca e mano, i risultati degli studi di efficacia mostrano ancora più eterogeneità, perciò le raccomandazioni sono ambigue (livello 1).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. PANLAR 2016, OARSI 2014, AAOS 2013, ACR 2012, OARSI 2008.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel concorda sul possibile effetto sintomatico della glucosamina e/o del condroitin solfato nella OA del ginocchio. Tuttavia, considera l'opinione del comitato OARSI 2014 la più bilanciata sull'argomento. Sia la glucosamina che il condroitin solfato hanno un effetto sintomatico sul dolore nella OA del ginocchio, ma le conoscenze riguardo il loro effetto strutturale e il rapporto costo/beneficio sono insufficienti. Poiché il dosaggio e la frequenza di somministrazione non sono standardizzati, il panel suggerisce di prendere in considera-

zione le informazioni contenute nel foglietto illustrativo.

Voto mediano dei revisori esterni: 9/10 (92% dei voti ≥7).

#### RACCOMANDAZIONE 13

Riguardo ad educazione del paziente, stile di vita ed esercizio terapeutico:

## Educazione del paziente

Si dovrebbero fornire ai pazienti informazioni, educazione ed un programma individualizzato, comprendente obiettivi a breve e lungo termine, piani di intervento ed azioni per ridurre il danno da degenerazione della OA. Soggetti con OA di ginocchio ed anca dovrebbero adottare un regime regolare di esercizi giornalieri individualizzati e partecipare a programmi di autogestione, rafforzamento, esercizi aerobici a basso impatto e rieducazione neuromuscolare.

#### Stile di vita

Pazienti con OA di anca o ginocchio che siano sovrappeso dovrebbero essere incoraggiati a perdere stabilmente peso. Soggetti con OA di ginocchio ed anca a rischio di disabilità in ambito lavorativo dovrebbero avere accesso ad adeguata riabilitazione, comprese consulenze per modificare fattori correlati al lavoro.

#### Esercizio terapeutico

Le modalità e le strutture utilizzate per l'esercizio terapeutico dovrebbero essere selezionate secondo le preferenze del soggetto con OA di ginocchio o anca e le disponibilità locali. Soggetti con OA del ginocchio dovrebbero partecipare ad esercizi aerobici e/o di resistenza, sia a terra che in acqua. (Livello di evidenza: 1-3)

Sintesi delle line guida. Le indicazioni riguardanti l'educazione del paziente si riferiscono principalmente ai soggetti con OA di ginocchio e anca (livello 1a). Il programma di educazione include la gestione di esercizi anche con appropriati ausili per la deambulazione (come bastoni da passeggio, stampelle e calzature adattate) e altre misure per prevenire la progressione del danno articolare (livello 1b).

Il cambiamento dello stile di vita consiste

non solo in una dieta bilanciata ma anche nella modulazione delle attività lavorative e domestiche (livello 1-3).

Le indicazioni riguardanti l'esercizio terapeutico riguardano esclusivamente l'OA di ginocchio e anca (livello 1). Prima di stabilire il piano di esercizi, è essenziale valutare l'abilità nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, istruire il paziente sulle tecniche di protezione articolare e fornire ausili strumentali, secondo quello che è necessario (livello 1a). Il calo ponderale dovuto ad attività aerobica in acqua o fuori dall'acqua dovrebbe essere programmato per soggetti sovrappeso od obesi (livello 1). I programmi devono essere flessibili e facilmente modificabili, a seconda delle esigenze dei pazienti e degli obiettivi che riescono a raggiungere nel tempo (livello 1).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. PANLAR 2016, AAOS 2013, EULAR 2013, OARSI 2008, ACR 2012.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel concorda sull'importanza dell'educazione del paziente, dell'esercizio e di un appropriato stile di vita. In particolare, la modificazione dei fattori legati al lavoro comprende i compiti svolti nelle ore lavorative, l'uso di tecnologie di supporto, il miglioramento dell'ambiente di lavoro, la riduzione del pendolarismo e il supporto dell'amministrazione, dei colleghi e della famiglia per favorire l'occupazione lavorativa.

Voto mediano dei revisori esterni: 10/10 (100% dei voti ≥7).

#### **RACCOMANDAZIONE 14**

Le ortesi prevengono la progressione del danno anatomico e migliorano la funzionalità dell'articolazione. Nell'OA di anca e ginocchio, l'impiego di ausili come il bastone d'appoggio, il deambulatore o le stampelle è consigliato come misura preventiva. Si raccomanda l'impiego di calzature comode ed appropriate. Nell'OA di mano, la combinazione di *splint* per la base del pollice, ortesi ed esercizi attenua il dolore e migliora la funzionalità nel breve e lungo periodo, prevenendo o correggendo l'inclinazione laterale e la deformità in flessione.

(Livello di evidenza: 1-2)

Sintesi delle line guida. Negli anni il livello di evidenza di queste raccomandazioni si è alzato, rispetto ai primi pronunciamenti dell'OARSI. Questa raccomandazione si riferisce al trattamento non farmacologico e pre-chirurgico dell'OA. Le indicazioni date sono da ritenersi valide solo per gli ausili e le ortesi elencate. Il più alto livello di evidenza si osserva per l'uso delle calzature in soggetti con OA di ginocchio e anca e per le ortesi nell'OA della mano (rizoartrosi) (livello 1b).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. PANLAR 2016, AAOS 2013, SIR 2013, EULAR 2013, OARSI 2008, EULAR 2007. Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel sottolinea l'importanza di utilizzare in maniera appropriata il bastone da passeggio (nella mano controlaterale e con l'altezza aggiustata a livello del grande trocantere, e il gomito piegato con un angolo tra i 25 e 30 gradi). Voto mediano dei revisori esterni: 9/10

#### **RACCOMANDAZIONE 15**

(92% dei voti ≥7).

Riguardo a TENS, agopuntura, balneoterapia ed esercizi in acqua, trattamento manuale e *taping* patellare:

- \* TENS: la *Transcutaneous electrical ner-ve stimulation* (TENS) può contribuire alla riduzione nel breve periodo del dolore in alcuni pazienti con OA dell'anca o del ginocchio.
- \* Agopuntura: resta da definire l'utilità in pazienti con OA sintomatica del ginocchio e dell'anca.
- \* Balneoterapia ed esercizi in acqua sono efficaci nell'alleviare i sintomi nell'OA di anca, ginocchio e mano.
- \* Terapia manuale e *taping*: non è chiaro se possa essere utile nei pazienti con OA del ginocchio sintomatica. L'uso di bende elastiche (*taping*) può contribuire a ridurre il dolore in pazienti affetti da OA del ginocchio ed instabilità articolare.

(Livello di evidenza: 1-4)

Sintesi delle line guida. Le indicazioni relative alla TENS e al taping sono estensibili a tutte le forme di OA prese in considerazione da questa revisione (livello 1a-1b). L'agopuntura e la terapia manuale sono state oggetto di diversi studi, ma prevalgono le posizioni dell'ACR e dell'AAOS che ritengono inconcludenti i dati riguardo alla loro efficacia (livello 4).

L'efficacia della balneoterapia e degli esercizi in acqua è stata studiata nell'OA di ginocchio (livello 1a) e di anca (livello 1b solo per gli esercizi in acqua).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. PANLAR 2016, AAOS 2013, SIR 2013, ACR 2012, OARSI 2008.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel sottolinea che balneoterapia ed esercizi in acqua sono terapie complementari. La balneoterapia è definita come l'immersione in acqua minerale o termale senza esercizio; essa comprende l'utilizzo di acque termali, minerali e derivati (gas e peloidi). Gli esercizi in acqua (o idroterapia) sono una modalità terapeutica che va eseguita sotto la guida di un fisioterapista qualificato (37). La possibile efficacia della balneoterapia nell'OA di mano è supportata da una recente revisione sistematica (38).

Voto mediano dei revisori esterni: 9/10 (92% dei voti ≥7).

#### **RACCOMANDAZIONE 16**

La chirurgia ortopedica dovrebbe essere considerata nei soggetti con evidenza radiografica di OA, che presentano disabilità marcata, ridotta qualità della vita o dolore refrattario ad altri trattamenti.

(Livello di evidenza: 5)

Sintesi delle line guida. La presenza di uno o più dei fattori elencati rende necessario l'intervento chirurgico. Il tipo di intervento dipende dall'articolazione interessata e da eventuali altre lesioni (tendini, legamenti) (livello 5).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. PANLAR 2016, SIR 2013, AAOS 2013, OARSI 2008, EULAR 2007.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel è consapevole che al momento non vi sia un accordo generale su quali siano le condizioni che portano alla chirurgia ortopedica. Voto mediano dei revisori esterni: 10/10 (92% dei voti ≥7).

#### **■ DISCUSSIONE**

Sebbene in passato la SIR abbia prodotto delle linee guida sulla gestione dell'artrosi in diverse sedi, queste rappresentano il primo set di raccomandazioni adattate promosse dalla SIR che prendano in considerazione contemporaneamente l'artrosi di ginocchio, anca e mano. Le linee guida incluse nel processo di adattamento sono state prodotte da società internazionali di reumatologia appartenenti all'ILAR (ACR, AFLAR, APLAR, PANLAR, EULAR) o implicate principalmente nella gestione dell'artrosi (OARSI e AAOS). L'avere unito raccomandazioni riguardanti diverse articolazioni (con dimensione e sollecitazione meccanica differente) rende disomogenee le raccomandazioni adattate. Questa impostazione, che potrebbe apparire svantaggiosa data l'eterogeneità delle eziologie della OA di ginocchio, anca e mano, è comune a tutte le CPG pubblicate negli ultimi anni (13, 14, 16, 18). Riteniamo che questa impostazione renda possibile una visione olistica della gestione della OA.

L'artrosi rappresenta una delle più comuni patologie croniche e l'emissione di linee guida su tale argomento è continua. La principale limitazione del processo di adattamento è la disponibilità di linee guida recenti sull'argomento: le linee guida originali, incluse nelle nostre raccomandazioni adattate, sono state pubblicate in un lasso di tempo di 10 anni. Dopo il 30 aprile 2017 (data dell'ultimo aggiornamento della revisione sistematica effettuata per la ricerca delle linee guida incluse nel nostro processo di adattamento), Kloppenburg et al. hanno pubblicato le raccomandazioni EULAR aggiornate per il trattamento dell'artrosi di mano (39). In generale, c'è un accordo sostanziale tra le nuove linee guida EULAR e le nostre raccomandazioni adattate riguardo ai principi fondamentali e i testi delle raccomandazioni. Tuttavia sono presenti alcune differenze. La differenza principale riguarda l'utilizzo del paracetamolo come analgesico di prima linea per l'artrosi nelle raccomandazioni precedenti (e nelle nostre adattate), mentre le più recenti linee guida EULAR suggeriscono la prescrizione di

paracetamolo solo in pazienti selezionati (quando i FANS sono controindicati) per la limitata efficacia, emersa da studi recenti, associata ad alcune preoccupazioni riguardanti la sua sicurezza. Inoltre le ultime linee guida EULAR sottolineano in modo più deciso l'utilità del trattamento orale con condroitin solfato per ottenere sollievo dal dolore e miglioramento funzionale nell'artrosi di mano (livello di evidenza 1). Le condizioni che possono portare alla chirurgia possono essere cliniche (dolore non responsivo al trattamento conservativo) o strutturali (presenza di alterazioni che compromettono la funzione articolare) (livello di evidenza 5).

Per standardizzare la gestione dell'artrosi di ginocchio, anca e mano in Italia, la SIR programma di disseminare queste raccomandazioni attraverso congressi nazionali e corsi educazionali per operatori sanitari. Ci si aspetta che la applicazione e diffusione di queste linee guida possa migliorare il trattamento e la prognosi dei soggetti affetti da artrosi di ginocchio, anca e mano.

#### Piano di aggiornamento

Queste raccomandazioni sono state promosse dalla SIR solo come *guida* e non sostituiscono il giudizio individuale del clinic, dal momento che potrebbero non essere applicabili a tutti i pazienti e a tutte le situazioni cliniche. La SIR programma di aggiornare tali raccomandazioni in futuro quando necessario, al fine di includere trattamenti futuri e avanzamenti nell'ambito della gestione dell'artrosi di ginocchio, anca e mano.

Ringraziamenti: gli Autori ringraziano tutti i partecipanti alla revisione esterna (In ordine alfabetico coloro i quali hanno dato il consenso alla pubblicazione): Arioli G, Berruto M, Bianchi G, De Lucia O, Checchia GA, Mannoni A, Mascheroni G, Qarri D, Ramonda R, Sakellariu G, Tonolo S, Wolenski L. Si ringrazia Solazzo T. della Segreteria SIR per il supporto fornito nella gestione delle comunicazioni.

Contributo degli autori: tutti gli autori sono stati coinvolti nella realizzazione del manoscritto preliminare e nella revi-

sione critica dei contenuti e tutti gli autori hanno approvato la versione finale delle raccomandazioni e il manoscritto definitivo. Progettazione e disegno dello studio: C.A.S., A.A., M.M., N.U., I.P., A.B., S.P. Revisione sistematica e valutazione delle linee guida: A.A., M.M. Analisi e discus-

sione delle raccomandazioni: A.A., M.M., A.F., F.I., F.S., N.U., I.P., A.B., S.P., C.A.S.

**Conflitto di interesse:** AA, NU, SP dichiarano una sovvenzione da parte SIR. Tutti gli altri autori non hanno dichiarato alcun conflitto di interessi.

#### **APPENDICE**

#### STRATEGIA DI RICERCA

I risultati sono stati filtrati per lavori pubblicati negli ultimi 10 anni (gennaio 2017-luglio 2017).

Data di ricerca: luglio 2017.

#### ARTROSI

#### DATABASE: Medline via Pubmed (1)

"Osteoarthritis" [Mesh]

AND

("Practice Guideline" [Publication Type] OR "Practice Guidelines As Topic" [MeSH Terms] OR (("Practice (Birm)" [Journal] OR "practice" [All Fields]) AND "guidelines as topic" [MeSH Terms]) OR Practice Guideline [Text Word] OR Practice Guidelines [Text Word] OR "Guidelines" [Publication Type] OR "Guidelines As Topic" [MeSH Terms] OR "guidelines as topic" [MeSH Terms] OR Guideline [Text Word] OR Guidelines [Text Word] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR (("consensus development conferences as topic" [MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic" [MeSH Terms] OR "consensus development conference" [All Fields])

AND

Topic [All Fields]) OR "consensus" [MeSH Terms] OR Consensus [Text Word] OR Recommendation [Text Word] OR Recommendations [Text Word] OR "practice guidelines as topic" [MeSH Terms] OR Best Practice [Text Word] OR "practice guidelines as topic" [MeSH Terms] OR Best Practices [Text Word]) AND

("2007/01/01" [PDat]: "2017/07/12" [PDat])

#### Risultati 1273

#### DATABASE: Medline via Pubmed (2)

("Osteoarthritis" [Mesh] OR "Osteoarthritis" [All Fields])

AND

("Practice Guideline" [Publication Type] OR "Practice Guidelines As Topic" [MeSH Terms] OR (("Practice (Birm)" [Journal] OR "practice" [All Fields]) AND "guidelines as topic" [MeSH Terms]) OR Practice Guideline [Text Word] OR Practice Guidelines [Text Word] OR "Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines As Topic" [MeSH Terms] OR "guide-

lines as topic" [MeSH Terms] OR Guideline [Text Word] OR Guidelines [Text Word] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR (("consensus development conference" [Publication Type] OR "consensus development conferences as topic" [MeSH Terms] OR "consensus development conference" [All Fields])

AND

Topic [All Fields]) OR "consensus" [MeSH Terms] OR Consensus [Text Word] OR Recommendation [Text Word] OR Recommendations [Text Word] OR "practice guidelines as topic" [MeSH Terms] OR Best Practice [Text Word] OR "practice guidelines as topic" [MeSH Terms] OR Best Practices [Text Word]) AND

("2007/01/01" [PDat]: "2017/07/12" [PDat])

#### Risultati 2022

#### **DATABASE: Embase**

#1 AND (2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py) AND 'osteoarthritis'/de AND 'human'/de AND ('conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'review'/ it) AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'complication'/lnk OR 'diagnosis'/lnk OR 'disease management'/lnk OR 'drug analysis'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug dose'/ lnk OR 'drug interaction'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'intraarticular drug administration'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'oral drug administration'/lnk OR 'pharmacology'/lnk OR 'prevention'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk OR 'topical drug administration'/lnk) AND ('evidence based practice'/de OR 'practice guideline'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/ de) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

#### Risultati 155

#### **RIASSUNTO**

L'artrosi (OA) è la più comune patologia muscoloscheletrica, che può portare ad un declino funzionale e ad un peggioramento della qualità della vita. Il ginocchio, la mano e l'anca sono le articolazioni più frequentemente colpite con un impatto clinico e socioeconomico estremamente rilevante. Un approccio basato sull'evidenza nella gestione dell'OA è essenziale per migliorare la salute dei pazienti e ridurre i costi per la società. Poiché negli ultimi dieci anni sono state prodotte nuove linee guida per la pratica clinica (CPGs) internazionali riguardanti la diagnosi e la gestione farmacologica e non farmacologica dell'OA, la Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha stabilito di aggiornarle e adattarle per un contesto multidisciplinare di specialisti coinvolti nella gestione dell'OA.

È stata applicata la metodologia del *Guidelines International Network Adaptation Working Group* per identificare, valutare (AGREE II) e adattare al contesto italiano le più recenti CPG sull'OA. Un gruppo di lavoro composto da reumatologi del Centro Studi SIR e clinici esperti di OA hanno individuato i quesiti clinici rilevanti per guidare la revisione sistematica della letteratura. I destinatari di queste raccomandazioni sono i medici e i professionisti sanitari che si occupano della gestione dei pazienti affetti da OA. Le raccomandazioni sono state valutate da una commissione multidisciplinare esterna prima della pubblicazione.

Sulla base della ricerca sistematica della letteratura sono state identificate 11 CPGs, che sono state valutate da due valutatori indipendenti. Sono state prodotte 16 raccomandazioni integrando l'evidenza scientifica alla base delle CPGs originarie e il parere degli esperti. Per ogni raccomandazione è stato riportato il livello di evidenza ed è stato valutato l'impatto potenziale sulla pratica clinica.

Ci si aspetta che queste raccomandazioni adattate possano costituire una guida per la diagnosi e il trattamento dell'OA e contribuire a disseminare le migliori strategie basate sull'evidenza per la gestione del paziente affetto da OA.

Parole chiave: Linee guida; raccomandazioni; artrosi; diagnosi; trattamento.

Key words: Clinical practice guidelines; recommendations; osteoarthritis; diagnosis, treatment.

#### **■ BIBLIOGRAFIA**

- 1. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1323-30.
- Muraki S, Tanaka S, Yoshimura N. Epidemiology of knee osteoarthritis. OA Sports Medicine. 2013; 1: 3.
- Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. Cardiol Res Pract. 2014; 2014: 943162-21.
- Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. Br Med Bull. Oxford University Press. 2013; 105: 185-99.
- Punzi L, Canesi B, Carrabba M, et al. [Italian consensus on Eular 2003 recommendations for the treatment of knee osteoarthritis]. Reumatismo. 2004; 56: 190-201.
- Punzi L, Doherty M, Zhang W, Cimmino MA, Carrabba M, Frizziero L, et al. [Italian consensus on EULAR recommendations 2005 for the management of hip osteoarthritis]. Reumatismo. 2006; 58: 301-9.
- Manara M, Bortoluzzi A, Favero M, et al. Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of hand osteoarthritis. Reumatismo. 2013; 65:167-85.
- Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and

- procedure. Int J Qual Health Care. 2006; 18: 167-76.
- Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. BMJ Qual Saf. 2011; 20: 228-36.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010; 182: E839-42.
- Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. BMJ. 2016; 352: i1152.
- Manara M, Ughi N, Ariani A, et al. Providing updated guidelines for Italian rheumatologists with the ADAPTE methodology: a project of the Italian Society for Rheumatology. [In press]
- 13. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. Ann Rheum Dis. BMJ. 2017 [epub ahead of print].
- 14. Rillo O, Riera H, Acosta C, et al. PANLAR Consensus Recommendations for the Management in Osteoarthritis of Hand, Hip, and Knee. J Clin Rheumatol. 2016; 22: 345-54.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthr Cartilage OARS Osteoarthr Res Soc. 2014; 363-88.

- Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. BMJ. 2013; 1125-35.
- Brown GA. AAOS clinical practice guideline: Treatment of osteoarthritis of the knee: Evidence-based guideline. J Am Acad Orthop Surg. 2013; 21: 577-9.
- 18. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64: 465-74.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidencebased, expert consensus guidelines. Osteoarthr Cartil. 2008; 16: 137-62.
- 20. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007; 66: 377-88.
- Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 8-17.
- Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 483-9.
- 23. Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 163-8.
- 24. Kim YH, Lee JS, Park JH. Association between bone mineral density and knee osteoarthritis in Koreans: the Fourth and Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. Osteoarthr Cartil. 2018 [epub ahead of print].
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis. 1957; 16: 494-502.
- 26. Iwano T, Kurosawa H, Tokuyama H, Hoshikawa Y. Roentgenographic and clinical findings of patellofemoral osteoarthrosis. With special reference to its relationship to femorotibial osteoarthrosis and etiologic factors. Clin Orthop Relat Res. 1990; 252: 190-7.
- Rosenberg TD, Paulos LE, Parker RD, et al. The forty-five-degree posteroanterior flexion weight-bearing radiograph of the knee. J Bone Joint Surg Am. 1988; 70: 1479-83.

- 28. van den Driest JJ, Schiphof D, Luijsterburg PAJ, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of duloxetine added to usual care for patients with chronic pain due to hip or knee osteoarthritis: protocol of a pragmatic open-label cluster randomised trial (the DUO trial). BMJ Open. 2017; 7: e018661.
- Clauw DJ, Hassett AL. The role of centralised pain in osteoarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2017; 35: 79-84.
- 30. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2014; 44: 253-63.
- Mackenzie IS, Coughtrie MWH, MacDonald TM, Wei L. Antiplatelet drug interactions. J Intern Med. 2010; 268: 516-29.
- 32. Hsu C-C, Wang H, Hsu Y-H, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in subjects with hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. Hypertension. 2015; 66: 524-33.
- Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical pharmacology and cardiovascular safety of naproxen.
   Am J Cardiovasc Drugs. 2017; 17: 97-107.
- 34. Tacconelli S, Bruno A, Grande R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular safety - translating pharmacological data into clinical readouts. Expert Opin Drug Saf. 2017; 16: 791-807.
- 35. Persson MSM, Fu Y, Bhattacharya A, et al. Relative efficacy of topical non-steroidal antiinflammatory drugs and topical capsaicin in osteoarthritis: protocol for an individual patient data meta-analysis. Syst Rev. 2016; 5: 165.
- 36. Paoloni M, Bernetti A, Belelli A, et al. Appropriateness of clinical and organizational criteria for intra-articular injection therapies in osteoarthritis. A Delphi method consensus initiative among experts in Italy. Ann Ist Super Sanita. 2015; 51: 131-8.
- Fioravanti A, Karagulle M, Bender T. Balneotherapy in osteoarthritis: Facts, fiction and gaps in knowledge. EUJIM. 2017; 9: 148-50
- Verhagen AP, Cardoso JR, Bierma-Zeinstra SMA. Aquatic exercise and balneotherapy in musculoskeletal conditions. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012; 26: 335-43.
- 39. Beasley J, Ward L, Knipper-Fisher K, et al. Conservative therapeutic interventions for osteoarthritic finger joints: A systematic review. J Hand Ther. 2018 [epub ahead of print].
- 40. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018 [epub ahead of print].

# Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia per l'artrite reumatoide

The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for rheumatoid arthritis

S. Parisi<sup>1,2</sup>, A. Bortoluzzi<sup>1,3</sup>, G.D. Sebastiani<sup>4</sup>, F. Conti<sup>5</sup>, R. Caporali<sup>6</sup>, N. Ughi<sup>1,7</sup>, I. Prevete<sup>1,4</sup>, A. Ariani<sup>1,8</sup>, M. Manara<sup>1,7</sup>, G. Carrara<sup>1</sup>, C.A. Scirè<sup>1,3</sup>

¹Centro Studi, Società Italiana di Reumatologia, Milano; ²Struttura Complessa Reumatologia, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino; ³Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna di Cona, Ferrara; ⁴Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; ⁵Divisione di Reumatologia, I Clinica Medica, Policlinico Umberto I, Roma; °Dipartimento di Reumatologia, Università e IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia; <sup>7</sup>Reumatologia Clinica, Centro Specialistico Ortopedico-Traumatologico Gaetano Pini CTO ASST Gaetano Pini, Milano; °Dipartimento di Medicina, Unità di Medicina Interna e Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

#### **SUMMARY**

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disorder characterised by chronic joint inflammation, leading to functional disability and increased risk of premature death. Clinical practice guidelines (CPGs) are expected to play a key role in improving management of RA, across the different phases of the disease course. Since new evidence has become available, the Italian Society for Rheumatology (SIR) has been prompted to update the 2011 recommendations on management of RA.

The framework of the Guidelines International Network Adaptation Working Group was adopted to identify, appraise (AGREE II), synthesize, and customize the existing RA CPGs to the Italian healthcare context. The task force consisting of rheumatologists from the SIR Epidemiology Research Unit and a committee with experience in RA identified key health questions to guide a systematic literature review. The target audience includes physicians and health professionals who manage RA in practice, and the target population includes adult patients diagnosed as having RA. An external multi-disciplinary committee rated the final version of the CPGs. From the systematic search in databases (Medline, Embase) and grey literature, 6 CPGs were selected and appraised by two independent raters. Combining evidence and statements from these CPGs and clinical expertise, 8 (Management) +6 (Safety) recommendations were developed and graded according to the level of evidence. The statements and potential impact on clinical practice were discussed and assessed.

These revised recommendations are intended to provide guidance for the management of RA and to disseminate the best evidence-based clinical practices for this disease.

Reumatismo, 2019; 71 (S1): 23-52

#### **■ INTRODUZIONE**

artrite reumatoide (AR) è un'artrite infiammatoria autoimmune (1) caratterizzata da infiammazione, dolore, rigidità e progressivo danno strutturale articolare che determina elevati tassi di morbilità e mortalità (2-4). In aggiunta, l'AR è associata ad un significativo impatto negativo sulla capacità di svolgere attività quotidiane, comprese le attività lavorative e ricreative

e sulla qualità della vita (5, 6). La gestione dell'AR è cambiata radicalmente negli ultimi 30 anni e un obiettivo terapeutico univoco non è ancora stato definito: la risoluzione dei sintomi è l'obiettivo più importante del trattamento, e anche il raggiungimento dello stato di remissione è, nella migliore delle ipotesi, un traguardo perseguibile in una porzione non trascurabile di pazienti (7). Attualmente, diversi trattamenti per l'AR sono disponibili nell'armamentario

Indirizzo per la corrispondenza: Simone Parisi Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino Corso Bramante, 88/90 10126 Torino E-mail: simone.parisi@hotmail.it

dei farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs - DMARD), come i farmaci convenzionali sintetici (cs)DMARD (8), incluso il metotressato (MTX) (9) e diversi biologici (b)DMARD. Inoltre, i DMARDs sintetici (ts), che hanno come target le janus chinasi (10), sono stati recentemente approvati in Italia per l'uso in AR. L'impiego di questi farmaci ha fatto emergere problemi di sicurezza correlati al loro utilizzo nella pratica quotidiana e diverse società reumatologiche hanno stilato raccomandazioni specifiche al fine di valutare i fattori di rischio e minimizzare gli eventi avversi. La presenza di comorbidità (ad es. malattie cardiovascolari), la concomitanza di fattori di rischio correlati all'individuo (ad esempio infezione da epatite B e C) e la possibile riattivazione dell'infezione latente da tubercolosi (TB), possono influenzare sia l'approccio terapeutico che il monitoraggio. Pertanto, la Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha emanato linee guida sugli aspetti correlati alla gestione e alla sicurezza dei trattamenti dell'AR nel 2011 (11, 12).

Dalla loro pubblicazione sono emerse nuove evidenze scientifiche riguardanti la gestione e il monitoraggio dell'AR. L'aggiornamento di raccomandazioni e di linee guida per la pratica clinica (CPG) di alta qualità richiede un consumo sostanziale di tempo e risorse e un grande sforzo per essere adeguatamente adattate e diffuse nel contesto locale. La metodologia ADAPTE, basata su linee guida già esistenti, è una valida alternativa allo sviluppo di CPG locali (13, 14) che dovrebbero avere un ruolo chiave per garantire la gestione ottimale dei pazienti affetti da AR.

# LA NECESSITÀ DI NUOVE LINEE GUIDA ITALIANE

Le ultime raccomandazioni della SIR sul trattamento dei pazienti con AR sono state pubblicate nel 2011 (11, 12) con lo scopo di aggiornare e adattare al contesto nazionale italiano le raccomandazioni dell'European League Against Rheumatism (EULAR) del 2010 (15).

Con il miglioramento degli standard di cura e degli obiettivi del trattamento, la gestione dell'AR è diventata sempre più complessa nell'ultimo decennio. Pertanto, si è reso necessario lo sviluppo di raccomandazioni per la gestione dei pazienti con AR per fornire ai medici, ai pazienti, ai professionisti sanitari che si occupano di pazienti con AR e altri portatori di interesse in ambito sanitario, una guida basata sull'evidenza, supportata dalle opinioni degli esperti. I dati in termini di efficacia e sicurezza per i farmaci in commercio si stanno ampliando e sono disponibili nuove opzioni di trattamento. Infine, diverse nuove linee guida internazionali per l'AR sono state pubblicate negli ultimi anni (16, 17).

Pertanto, la SIR ha sviluppato nuove raccomandazioni al fine di fornire una guida sulla gestione terapeutica e sugli aspetti correlati alla sicurezza dei trattamenti nell'AR, tenendo in considerazione la realtà della pratica clinica in Italia.

#### **Obiettivo**

Queste linee guida hanno lo scopo di offrire raccomandazioni aggiornate, basate sull'evidenza scientifica e adattate al contesto nazionale per il trattamento di pazienti affetti da AR in Italia.

#### Popolazione target

Pazienti adulti di età ≥18 anni con una diagnosi di AR.

#### Destinatari delle raccomandazioni

Medici di medicina generale dediti alle cure primarie, specialisti in reumatologia, medicina interna, e professionisti sanitari che si occupano di pazienti con AR nell'ambito delle cure primarie e del territorio, in contesti ospedalieri e/o accademici. I pazienti, i responsabili delle politiche (policy-makers) e coloro i quali sono responsabili dell'organizzazione delle cure dei pazienti con AR nel Sistema Sanitario Nazionale (SSN) Italiano.

#### Aree coperte

Le seguenti raccomandazioni comprendono gli aspetti relativi al trattamento dei pazienti con AR, includendo la gestione e gli aspetti correlati alla sicurezza dei trattamenti.

#### Aree non coperte

Non sono oggetto di trattazione di queste raccomandazioni gli aspetti correlati al trattamento chirurgico e alla riabilitazione post-operatoria dei pazienti con AR.

#### **■ MATERIALI E METODI**

# Approccio allo sviluppo delle linee guida Lo sviluppo de novo di linee guida è costoso in termini di tempo e richiede importanti risorse (finanziamenti, competenze, risorse umane). Alla luce delle diverse linee guida

sull'AR pubblicate da importanti società

scientifiche, è stato adottato un approccio

sistematico basato sulla metodologia del *Guidelines International Network Adapta- tion Working Group* (http://www.g-i-n.net)
e dell'*ADAPTE collaboration* (13, 14) al
fine di identificare, valutare, sintetizzare e
adattare le linee guida esistenti alle necessità del contesto sanitario italiano.

#### Composizione del Gruppo di Lavoro

A nome della SIR è stato formato un gruppo di lavoro composto da 10 reumatologi, di cui 6 membri (S.P., A.B., N.U., I.P., M.M., A.A.), un biostatistico (G.C.) e un coordinatore di progetto (C.A.S.) del Centro Studi SIR, in qualità di responsabili della metodologia di sviluppo delle raccomandazioni. Tre clinici esperti reumatologi nominati dal Consiglio Direttivo SIR (F.C.,

Tabella I - Quesiti clinici chiave per la gestione e la sicurezza del trattamento nei pazienti affetti da AR.

QUESITI	CLINICI SULLA GESTIONE DELLA TERAPIA		
	QUESITI CLINICI SULLA GESTIONE DELLA TERAPIA		
1. C	Quando iniziare la terapia per AR?	I	
2. C	Qual è la terapia iniziale per AR?	II	
3. C	Qual è il ruolo della terapia con glucocorticoidi?	III	
4. Ir	n caso di intolleranza o controindicazione alla terapia con MTX, sono preferibili altri csDMARDs or bDMARDs?	IV	
	Dopo quanto tempo è opportuno considerare una terapia come non ottimale (assenza di remissione o LDA) e quali parametri usare?	NR	
6. C	Qual è il trattamento farmacologico da adottare dopo il fallimento di un csDMARDs?	V	
	Qual è il trattamento farmacologico da adottare dopo il fallimento di un primo bDMARDs?Quale strategia preferire? switch or swap?	VI	
	Qual è il trattamento farmacologico da adottare dopo il fallimento di un secondo o successivo bDMARDs? switch or swap?	VII	
9. Ir	n caso di remissione persistente, è possibile ridurre o interrompere la terapia con bDMARDs e csDMARDs?	VIII	
QUESITI	QUESITI CLINICI SULLA SICUREZZA DELLA TERAPIA		
	1. TB: richiedere Quantiferon (IGRA) e / o PPD + RX Torace prima di iniziare la terapia con bDMARDs, o solo IGRA e procedere con altri test in base risultati? Ricontrollo? Se sì, con quale tempistica?		
	patite B: quando iniziare la profilassi e con quale farmaco? Per quanto? Quando sospenderlo? Quali indicatori per il monitoraggio e quali tempistiche?	II	
	patite C: quali pazienti trattare con le nuove terapie disponibili? Quando iniziare il trattamento? Quali indicatori per il monitoraggio e quali tempistiche?	III	
4. C	CVD: quale strategia adottare in caso di malattia cardiovascolare?	IV	
5. C	Quale strategia terapeutica utilizzare in pazienti con pregressa neoplasia?	V	
6. C	Quali indicazioni e controindicazioni alle vaccinazioni nei pazienti con AR?	VI	
7. C	Quale strategia adottare in caso di gravidanza durante AR?	NR	

AR, artrite reumatoide; TB, tubercolosi MTX, metoressato; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; LDA, low disease activity; PPD, derivato proteico purificato; quantiferon (IGRA), dosaggio quantitativo di interferon gamma; CVD, cardiovascular disease. NR, nessuna risposta.

R.C., G.D.S) sono stati coinvolti in ogni fase dello sviluppo delle linee guida tramite consultazione e discussione in occasione del 54° Congresso nazionale SIR (22-25 novembre 2017), via e-mail e web-meeting (30 aprile e 10 luglio 2018).

#### Coinvolgimento degli stakeholder

Queste raccomandazioni sono state completate coinvolgendo una commissione multidisciplinare esterna al gruppo di lavoro e composta da reumatologi, un medico di medicina generale e un rappresentante dell'associazione pazienti, su invito della SIR. Queste raccomandazioni sono state realizzate senza alcun contributo diretto, o collaborazione, di aziende farmaceutiche.

#### Definizione delle finalità

Il gruppo di lavoro ha discusso *a priori* e approvato per consenso una lista completa di 16 quesiti di rilevanza clinica (9 sulla gestione del trattamento e 7 sulla sicurezza). I quesiti clinici (Tabella I) hanno guidato la ricerca sistematica delle CPG da sottoporre all'adattamento.

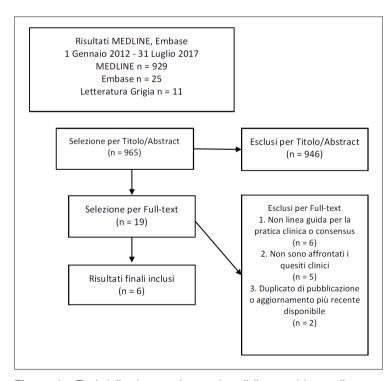


Figura 1 - Fasi della ricerca sistematica di linee guida per il trattamento dell'artrite reumatoide.

#### Criteri di inclusione ed esclusione

Sono state incluse le CPG e le dichiarazioni di consenso internazionali contenenti raccomandazioni sull'AR sviluppate da società scientifiche quali la SIR, il Gruppo di Studio Italiano per la Gestione delle Infezioni nei pazienti con malattie reumatiche (ISMIR), l'American College of Rheumatology (ACR), l'European League Against Rheumatism (EULAR), pubblicate in Inglese o in Italiano tra il 1° gennaio 2012 e il 31 luglio 2017. Le raccomandazioni non internazionali sono state considerate solo se il ruolo della società scientifica è stato ritenuto rilevante.

Sono state escluse le pubblicazioni che non fossero linee guida o dichiarazioni di consenso internazionali, gli studi clinici randomizzati controllati (RCT) e non controllati, gli studi osservazionali, gli editoriali, i commenti agli articoli, gli abstract congressuali e le revisioni narrative/sistematiche. Inoltre, sono state escluse le CPG o le dichiarazioni di consenso in lingue diverse dall'inglese e dall'italiano, nella forma di documenti non originali (i.e. duplicati, adattamenti o aggiornamenti di CPG), nelle quali fosse riportata una metodologia non definita e/o che non rispondessero ai quesiti clinici d'interesse.

#### Strategia di ricerca

I criteri di ricerca sistematica sono stati verificati dai membri del Centro Studi e la ricerca è stata condotta da S.P. in Medline ed Embase combinando differenti parole chiave per l'AR, le linee guida e le dichiarazioni di consenso (Appendice 1). Inoltre, è stata condotta una ricerca in letteratura grigia su società di reumatologia, archivi di linee guida, riferimenti bibliografici e un motore di ricerca (*Google Scholar*). Tutti i risultati sono stati valutati e selezionati da due revisori indipendenti (S.P., A.B.) e i disaccordi sono stati risolti per consenso. Nella Figura 1 è rappresentato il flusso dei risultati di ricerca.

## Valutazione della qualità delle linee guida La qualità delle CPG incluse nei risultati finali è stata valutata da due revisori (S.P., A.B.) attraverso lo strumento on-line

dell'Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) II (18). AGREE II è composto da 23 domande organizzate in 6 domini: obiettivi e finalità, coinvolgimento degli stakeholder, rigore nello sviluppo, chiarezza della presentazione, applicabilità, e indipendenza editoriale. I criteri considerati nel suddetto processo di valutazione sono stati utilizzati per formulare una valutazione finale complessiva in termini di CPG Raccomandata (R), Raccomandata con riserva (R\*), or Non raccomandata (WNR). Il punteggio finale della valutazione non rappresentava un criterio di esclusione.

# Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Le CPG incluse hanno adottato differenti sistemi di classificazione dell'evidenza. Al fine di riconciliare queste differenze, il sistema di classificazione di ogni CPG è stato tradotto riportando il livello di evidenza e la forza della raccomandazione corrispondenti secondo gli Oxford Levels of Evidence (19) (Tabella II). In caso di discordanza tra classificazioni, è stato preso in considerazione il livello della raccomandazione basato sull'evidenza scientifica più recente.

#### Sviluppo delle nuove raccomandazioni

Le caratteristiche delle CPG (società scientifica, argomento, nazione, lingua, anno di pubblicazione, data di termine della ricerca bibliografica, sistema di classificazione dell'evidenza) e i punteggi AGREE sono stati sintetizzati in tabelle. Per ogni quesito clinico, sono state realizzate le tabelle contenenti le caratteristiche delle linee guida, le raccomandazioni, i punteggi finali AGREE e il livello di evidenza e la forza della raccomandazione in riferimento al

sistema di classificazione originale. Ogni raccomandazione è stata definita attraverso l'*endorsement* o l'adattamento e la riformulazione delle raccomandazioni originali. Queste raccomandazioni sono state realizzate in linea con la *AGREE reporting checklist* (20).

#### Revisione esterna

Le raccomandazioni preliminari definite dal gruppo di lavoro sono state inviate a revisori esterni (n=14) per ottenere commenti e una valutazione. Un sondaggio on-line è stato realizzato tramite *Google Forms* tra ottobre e novembre 2018 e le risposte (n=10, tasso di risposta 71,4%) sono state considerate per la finalizzazione del testo delle raccomandazioni. L'esito della revisione esterna è fornito come materiale supplementare (Appendice 2).

#### **■ RISULTATI**

## Indicazioni per la lettura delle linee guida

Ogni raccomandazione viene presentata insieme al livello dell'evidenza e alla forza della raccomandazione ed è accompagnata da un testo a supporto della comprensione con la seguente struttura:

*Principi generali*. Presentazione di principi generali per il trattamento di pazienti con AR. *Raccomandazione*. Dichiarazione finale della SIR.

Sintesi delle linee guida. Una sintesi delle raccomandazioni dell'AR identificate nella revisione sistematica.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. Dettagli sulle linee guida utilizzate per l'adattamento.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Discussione del gruppo di lavoro sull'evi-

Tabella II - Guida ai livelli di evidenza e forza della raccomandazione basata su Oxford Levels of Evidence (19).

Livelli	Evidenza
1	Da meta-analisi di studi randomizzati controllati o da almeno uno studio randomizzato controllato
2	Da almeno uno studio controllato non randomizzato o da almeno uno studio di coorte
3	Da almeno uno studio caso-controllo
4	Da serie di casi o da studi di coorte e caso-controllo di bassa qualità
5	Da report oppure opinioni di commissioni di esperti e/o dall'esperienza clinica di un ente autorevole

denza scientifica e l'esperienza clinica con riferimento a ulteriori specifiche utilizzate per sviluppare la raccomandazione.

### Prinicipi generali

Lo scopo del trattamento dell'AR dovrebbe fondarsi sulla migliore cura possibile per il paziente. Questa dovrebbe essere basata su una decisione condivisa tra il paziente e il reumatologo, che è lo specialista di riferimento per il trattamento dei pazienti affetti da AR. Questo principio

**Tabella III** - La scelta del trattamento si basa sull'attività della malattia e su altri fattori come comorbidità, sicurezza e fattori prognostici sfavorevoli indicati di seguito (162-165).

	Elevati livelli di reattanti della fase acuta (162, 163)
Poor Prognostic	Alto numero di articolazioni tumefatte (162-164)
Factors	Presenza di FR e ACPA, specialmente alti livelli (162, 165)
	Presenza di erosioni o di danno strutturale progressivo (162)

FR, fattore reumatoide; ACPA, anticorpi anti-proteine citrullinate.

**Tabella IV** - L'attività di malattia deve essere classificata come bassa, moderata o elevata secondo i punteggi gli indici di attività della malattia riportati di seguito insieme ai criteri di remissione o di bassa attività della malattia (adattato da Bibl. 166).

	DAS28
Indici di Attività di Malattia	SDAI
<u></u>	CDAI
LDA	Bassa attività di malattia in base agli indici di attività compositi convalidati che includono il conteggio delle articolazioni
	Conta delle articolazioni dolenti: ≤1
Remissione (Definizione	Conta delle articolazioni tumefatte: ≤1
Booleana)	Livelli di proteina C reattiva (mg/dl): ≤1
	Valutazione globale del paziente ≤1

DAS28, Disease Activity Score 28 articolazioni; SDAI, Simplified Disease Activity Index; CDAI, Clinical Disease Activity Index; LDA, Low Disease Activity.

Tabella V - Intervallo di indici di attività di malattia (adattato da Bibl. 166).

Valori di riferimento	DAS28 (VES)	SDAI	CDAI
Remissione	<2.6	≤3.3	≤2.8
Bassa	≥2.6 e <3.2	≥3.4 e ≤11	>2.8 e ≤10
Moderata	≥3.2 e ≤5.1	>11 e ≤26	>10 e ≤22
Alta	>5.1	>26	>22

DAS28, disease activity score 28 articolazioni; VES, velocità di eritro-sedimentazione; SDAI, simplified disease activity index; CDAI, clinical disease activity index.

si conferma anche in queste linee guida. L'obiettivo dei medici è la remissione o la bassa attività della malattia, mantenuta quanto più a lungo e con meno trattamenti farmacologici possibili. Pertanto, sarebbe opportuno prendere in considerazione sia i fattori prognostici (Tabella III) sia la durata di malattia (21). Le decisioni terapeutiche dovrebbero essere guidate dall'attività della malattia, nonché dalle comorbidità e dai problemi correlati alla sicurezza. Si suggerisce, inoltre, che l'attività della malattia sia classificata come bassa, moderata o elevata secondo le scale validate in base agli indici come riportato nella Tabella IV-V.

### Raccomandazioni

6 CPG originali (16, 17, 22-25) sono state selezionate e utilizzate per realizzare la prima serie di 8 raccomandazioni sulla gestione (Tabella VI) e la seconda serie di 6 raccomandazioni sulla sicurezza del trattamento (Tabella VII). Un algoritmo che riassume la strategia di trattamento dei pazienti con AR è mostrato in Figura 2.

# PRIMA PARTE GESTIONE DEL TRATTAMENTO

### **RACCOMANDAZIONE 1**

Il trattamento con csDMARD dovrebbe essere iniziato nel minor tempo possibile dalla diagnosi di AR.

(1, A). (Livello 1: Forza A)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 2 CPG sulla gestione ottimale dell'AR. Entrambi le CPG raccomandano ai medici di iniziare la terapia con csDMARD il più presto possibile nell'AR conclamata.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2016 (16) e ACR 2015 (17).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel ha concordato sull'importanza del trattamento precoce alla diagnosi. È ormai ampiamente confermato che il trattamento precoce consente di prevenire il danno nella maggior parte dei pazienti con AR (26).

### **RACCOMANDAZIONE 2**

MTX dovrebbe essere considerato come farmaco di prima scelta nella strategia di trattamento.

(1, A). (Livello 1: Forza A)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 2 CPG sulla gestione ottimale dell'AR. In base alle raccomandazioni EULAR e ACR, i medici dovrebbero iniziare la terapia con MTX al momento della diagnosi di AR. Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2016 (16) e ACR 2015 (17).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di esperti ha concordato sul ruolo del MTX come prima strategia di trattamento alla diagnosi. Il MTX continua ad essere il farmaco àncora per i pazienti con AR sia in monoterapia sia in combinazione con altri farmaci. Inoltre, sembra che riduca l'insorgenza di comorbidità e la mortalità nell'AR (27, 28).

### RACCOMANDAZIONE 3

Il trattamento a breve termine con i glucocorticoidi può essere preso in considerazione in combinazione con csDMARD per controllare l'AR attiva. In considerazione dei loro effetti collaterali cumulativi, dovrebbero essere utilizzati alla dose minima necessaria e con una riduzione del dosaggio il più rapidamente possibile, secondo le possibilità cliniche (<6 mesi).

Le iniezioni intra-articolari di glucocorticoidi dovrebbero essere considerate per il trattamento delle manifestazioni infiammatorie locali.

(1, A). (Livello 1: Forza A)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 2 CPG che hanno indirizzato la gestione ottimale dei glucocorticoidi nell'AR. Secondo le raccomandazioni EULAR, i medici dovrebbero usare i glucocorticoidi quando iniziano o cambiano csDMARDs, in differenti regimi di dosaggio e vie di somministrazione, ma dovrebbero essere ridotti gradualmente quando clinicamente possibile, considerando gli effetti collaterali.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2016 (16), EULAR early 2016 (22).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel, sull'utilizzo dei glucocorticoidi, concorda con il concetto di breve termine anziché basso dosaggio. Inoltre, si può affermare che gli steroidi intra-articolari possono migliorare i sintomi articolari (in associazione con DMARD) specialmente nei pazienti con artrite precoce (29).

### **RACCOMANDAZIONE 4**

Nei pazienti con una controindicazione o intolleranza al MTX, leflunomide o sulfasalazina dovrebbero essere considerate parte della (prima) strategia di trattamento. (1, A). (Livello 1: Forza A)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 1 CPG sulla gestione ottimale dei csDMARD in AR.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2016 (16).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Secondo le raccomandazioni EULAR 2016. i medici dovrebbero iniziare la terapia con leflunomide (LFN) o sulfasalazina (SSZ) in pazienti selezionati, poiché hanno dimostrato di essere efficaci nei pazienti affetti da AR (30, 31). Come per il MTX, anche in questa strategia di trattamento il panel indica l'uso di LFN e SSZ sia in monoterapia sia in combinazione con altri bDMARD (32-35). Rispetto agli altri csDMARD, invece, l'idrossiclorochina, sebbene sia ancora utilizzata, specialmente nelle forme di AR lieve, non ritarda il danno articolare. pertanto non è stata inclusa (36). Ciò è mostrato in Figura 2.

### **RACCOMANDAZIONE 5**

- Se l'obiettivo del trattamento non viene raggiunto attraverso una strategia terapeutica con csDMARD, in assenza di fattori prognostici sfavorevoli, dovrebbero essere considerati altri csDMARD.\*
- Se l'obiettivo del trattamento non viene raggiunto attraverso una prima strategia terapeutica con csDMARD, quando sono presenti fattori prognostici sfavorevoli, si dovrebbe conside-

rare l'aggiunta di un bDMARD<sup>†</sup> o un tsDMARD (aggiungere un TNF-i o un non-TNF-i o JAK-i senza alcun ordine di preferenza).\*

\*(5, D) †(1, A). (Livello 1-5, Forza A-D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 2 CPG che hanno affrontato la gestione ottimale dei DMARD in AR. Secondo ACR ed EULAR, i medici dovrebbero aggiungere un altro csDMARD in assenza di fattori prognostici sfavorevoli. D'altra parte, i medici dovrebbero considerare di aggiungere un bDMARD o un tsDMARD (inibitori delle Janus Chinasi: JAK-i) quando sono presenti fattori prognostici sfavorevoli.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2016 (16), ACR 2015 (17).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di esperti ha concordato di non indicare alcuna posizione gerarchica nella scelta del bDMARDs o del tsDMARDs (16, 37-39). Alla luce della disponibilità di biosimilari, questi, quando indicati, dovrebbero essere preferiti agli originator per motivi di costo (16, 40-42). Inoltre, il panel ha deciso di includere i tsDMARDs in questa raccomandazione per via di studi sull'efficacia e la sicurezza a favore di tofacitinib e baricitinib (43), entrambi già approvati in Italia. Nei pazienti che non possono utilizzare csDMARD in associazione, gli inibitori del pathway IL-6 e i tsDMARD (Baricitinib) possono avere qualche vantaggio rispetto ad altri bDMARD. Tuttavia, il gruppo di esperti ha preferito non includerlo nelle raccomandazioni perché la letteratura (44-46) non è sufficientemente supportata.

### **RACCOMANDAZIONE 6**

Se un bDMARD ha fallito, si dovrebbe prendere in considerazione un trattamento con un altro bDMARD o un tsDMARD; se una terapia con TNF-i è fallita, i pazienti potrebbero ricevere un altro TNF-i o un agente con un'altra modalità di azione. (5 D). (Livello 5: Forza D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 2 CPG che hanno affrontato la

gestione ottimale dei bDMARD nell'AR. Una CPG (17) raccomanda il cambiamento del meccanismo di azione in caso di fallimento di un TNF-i, mentre l'altra raccomanda il cambio di terapia indipendentemente dal meccanismo d'azione (16). Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2016 (16), ACR 2015 (17) Dall'evidenza alla raccomandazione. I medici dovrebbero prendere in considerazione un altro bDMARD o tsDMARD quando il primo bDMARD ha fallito senza alcuna preferenza tra TNF-i o altri meccanismi d'azione. Il gruppo ha concordato sull'importanza di prendere in considera-

zione un'altra strategia con bDMARD o

tsDMARD quando il primo trattamento ha

fallito in maniera indipendente dalla strate-

gia di cycling o di switch. Il panel ha prefe-

rito questa soluzione alla luce di studi pro-

spettici e meta-analisi che non hanno mo-

strato differenze tra i due approcci (47-49).

### RACCOMANDAZIONE 7

Nei pazienti che non raggiungono la remissione o la bassa attività di malattia con una seconda terapia con bDMARD, è raccomandato optare per un altro bDMARD o per un tsDMARD. Se il secondo fallimento di bDMARD è con un TNF-i è consigliabile utilizzare un altro bDMARD (non-TNF-i) o un tsDMARD con o senza MTX. (5 D). (Livello 5: Forza D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 2 CPG che hanno trattato la gestione ottimale del fallimento di un bDMARD nell'AR. Secondo le raccomandazioni ACR ed EULAR, i clinici dovrebbero prendere in considerazione un altro bDMARD o tsDMARD quando un altro bDMARD ha fallito, preferendo un altro meccanismo di azione (non-TNF-i o tsDMARD).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2016 (16), ACR 2015 (17). Dall'evidenza alla raccomandazione. Sebbene l'evidenza sia di qualità molto bassa, specialmente per i tsDMARD (50-54), il gruppo ha concordato sull'importanza di

considerare un'altra strategia con bDMARD o tsDMARD quando il trattamento precedente ha fallito, secondo la strategia di swap.

Inoltre, si specifica per chiarezza che, dove possibile, la terapia di associazione con MTX deve essere sempre mantenuta.

### **RACCOMANDAZIONE 8**

Se un paziente è in remissione persistente, deve essere considerata una riduzione del trattamento.

 La riduzione graduale del bDMARD o tsDMARD, potrebbe essere presa in

- considerazione, specialmente se questo trattamento è in combinazione con un csDMARD.\*
- Si potrebbe considerare la riduzione graduale del csDMARD.<sup>†</sup>
- \*(2, B) †(4, C). (Livello 2-4; Forza B-C);

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 2 CPG sulla gestione ottimale della terapia nell'AR. Secondo ACR ed EULAR, i medici dovrebbero prendere in

Tabella VI - Set finale di raccomandazioni sulla strategia del trattamento in AR (Gestione).

N.	Set finale di Raccomandazioni "Gestione del Trattamento"	Categoria di Evidenza	Grado di Raccomandazione
1	Il trattamento con csDMARD dovrebbe essere iniziato nel minor tempo possibile dalla diagnosi di AR.	1	A
2	Il MTX dovrebbe essere considerato come farmaco di prima scelta nella strategia di trattamento.	1	A
3	Il trattamento a breve termine con i glucocorticoidi può essere preso in considerazione in combinazione con csDMARD per controllare l'AR attiva. In considerazione dei loro effetti collaterali cumulativi, dovrebbero essere utilizzati alla dose minima necessaria e con una riduzione del dosaggio il più rapidamente possibile, secondo le possibilità cliniche (<6 mesi).  Le iniezioni intra-articolari di glucocorticoidi dovrebbero essere considerate per il trattamento delle manifestazioni infiammatorie locali.	1	A
4	Nei pazienti con una controindicazione o intolleranza al MTX, leflunomide o sulfasalazina dovrebbero essere considerate parte della (prima) strategia di trattamento.	1	A
5	<ul> <li>Se l'obiettivo del trattamento non viene raggiunto attraverso una strategia terapeutica con csDMARD, in assenza di fattori prognostici sfavorevoli, dovrebbero essere considerati altri csDMARDs.*</li> <li>Se l'obiettivo del trattamento non viene raggiunto attraverso una prima strategia terapeutica con csDMARD, quando sono presenti fattori prognostici sfavorevoli, si dovrebbe considerare l'aggiunta di un bDMARD† o un tsDMARD (aggiungere un TNF-i o un non-TNF-i o JAK-i senza alcun ordine di preferenza).*</li> </ul>	5* 1 <sup>†</sup>	D* A†
6	Se un bDMARD ha fallito, si dovrebbe prendere in considerazione un trattamento con un altro bDMARD o un tsDMARD; se una terapia con TNF-i è fallita, i pazienti potrebbero ricevere un altro TNF-i o un agente con un'altra modalità di azione.	5	D
7	Nei pazienti che non raggiungono la remissione o la bassa attività di malattia con una seconda terapia con bDMARD, è raccomandato optare per un altro bDMARD o per un tsDMARDs. Se il secondo fallimento di bDMARD è con un TNF-i è consigliabile utilizzare un altro bDMARD (non-TNF-i) o un tsDMARD con o senza MTX.	5	D
8	Se un paziente è in remissione persistente, deve essere considerata una riduzione del trattamento.  - La riduzione graduale del bDMARD o tsDMARD, potrebbe essere presa in considerazione, specialmente se questo trattamento è in combinazione con un csDMARD.*  - Si potrebbe considerare la riduzione graduale del csDMARD.†	2* 4 <sup>†</sup>	B* C <sup>†</sup>

AR, artrite reumatoide; MTX, metotressato; LFN, leflunomide; SSZ, sulfasalazina; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; tsDMARD, target synthetic disease-modifying antirheumatic drug; TNF-i, tumor necrosis factor inhibitor; JAK-i, janus kinase inhibitor. I simboli (\*, †) si riferiscono ai simboli corrispondenti nelle raccomandazioni, associati al rispettivo grado.

considerazione il tapering di bDMARDs o tsDMARD quando il paziente è in remissione persistente (≥12 mesi). Anche il tapering di csDMARDs dovrebbe essere successivamente considerato. In particolare, una CPG ha evidenziato come il concetto di remissione sia da considerare dopo la riduzione graduale della terapia steroidea (16).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2016 (16), ACR 2015 (17).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel ha concordato sull'importanza della remissione acquisita senza glucocorticoidi, poiché ciò è fondamentale per prendere in considerazione il tapering del trattamento (bDMARD, tsDMARD e csDMARD). Per tapering si intende la riduzione della dose o l'estensione dell'intervallo di somministrazione. Il gruppo di esperti ha inoltre convenuto che la raccomandazione implica una riduzione graduale del bDMARD, fino alla possibile interruzione, come primaria se in combinazione con il csDMARD; il tapering del csDMARDs dovrebbe essere considerato dopo l'interruzione del bDMARD; per quanto riguarda la monoterapia con bDMARD, invece, il tapering e l'eventuale interruzione non sono ancora stati studiati.

## SECONDA PARTE SICUREZZA DEL TRATTAMENTO TUBERCOLOSI (TB)

### **RACCOMANDAZIONE 1**

Lo screening della TB attiva o latente è raccomandato prima di iniziare la terapia con bDMARD o tsDMARD. Si consiglia di utilizzare come test di screening il Derivato Proteico Purificato (PPD o Test di Mantoux) o il dosaggio quantitativo di Interferon Gamma (IGRA o Quantiferon). Il Quantiferon è da preferirsi se il paziente è stato sottoposto alla vaccinazione\* con il Bacillo di Calmette-Guérin (BCG).

a) I pazienti con PPD o Qunatiferon positivo (iniziale o ripetuto) devono essere sottoposti ad una radiografia del torace; se positivi per esposizione a pregressa a TB o TB attiva, è necessario effettuare anche un esame dell'espettorato per verificare la presenza di TB attiva.\*

- b) I pazienti con PPD o Quantiferon negativi allo screening non hanno bisogno di ulteriori analisi in assenza di fattori di rischio e / o sospetto clinico per TB.\*
- c) Se il paziente con AR ha una TB attiva o latente in base ai risultati del test, si raccomanda un trattamento anti-tubercolare appropriato e l'invio ad uno specialista. †
- d) Il trattamento con tsDMARD o bDMARD può essere iniziato o ripreso dopo 1 mese di profilassi con farmaci anti-tubercolari per la TB latente e dopo il completamento del trattamento per la TB attiva, se applicabile in accordo con lo specialista di riferimento (pneumologo o infettivologo).\*
- e) Nei pazienti con AR che sono in trattamento con bDMARD o tsDMARD, è raccomandato un test di screening annuale per l'infezione TB qualora vivano, viaggino o lavorino in ambienti in cui è probabile un'esposizione a TB.\* Fattori di rischio per l'esposizione alla tubercolosi: contatti ravvicinati con persone affette o sospettate di essere affette da TB attiva; persone nate in aree che presentano un'alta incidenza di TB attiva (ad esempio Africa, Asia, Europa orientale, America latina e Russia); persone che visitano aree con un'alta prevalenza di TB attiva (specialmente se le visite sono frequenti e/o prolungate); residenti e lavoratori di aree in cui i frequentatori sono a maggior rischio di TB attiva.

\*(2,C) †(2,B) (Livello 2; Forza B-C);

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 2 CPG sullo screening ottimale e il monitoraggio della TB attiva o latente nei pazienti con AR. Rispetto alle linee guida dell'ACR del 2012, l'ACR 2015 ha aggiunto una modifica, che include il Tofacitinib nello screening.

Raccomandazioni/evidenze a supporto. ACR 2015 (17), ACR 2012 (24).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel, secondo le linee guida ACR 2012 e 2015, raccomanda lo screening per identificare la TB latente o attiva in tutti i pazienti con AR presi in considerazione per la terapia con bDMARD e tsDMARD, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio (55). Dal momento che i pazienti

con AR possono risultare falsi negativi al PPD o al Quantiferon per via dell'immunosoppressione, un PPD o Quantiferon negativo non devono essere interpretati come un'esclusione dalla possibilità che il paziente abbia una TB latente. Si prevede che i pazienti positivi al test per PPD o Quantiferon al basale rimarranno positivi anche dopo il successo del trattamento per TB attiva o latente. Questi pazienti hanno bisogno di monitoraggio per segni e sintomi di TB ricorrente, poiché la ripetizione dei test non aiuta a porre diagnosi. Nei pazienti con AR immunosoppressi con fattori di rischio per la TB e test di screening iniziali negativi, si può considerare la ripetizione di un PPD o un Quantiferon 1-3 settimane dopo lo screening negativo iniziale. Il panel ha indicato che in assenza di nuove conoscenze significative, lo sviluppo di una raccomandazione alternativa non sia giustificato con un'eccezione, ovvero che lo stesso algoritmo di screening della TB descritto per i bDMARDs dovrebbe essere seguito per i pazienti che ricevono tsDMARDs (56, 57). I dati di letteratura sembrano indicare un aumento del rischio di riattivazione della TB in pazienti trattati con TNF-i rispetto ai non-TNF-i. Ciò sembra confermare l'effetto derivante dall'inibizione del TNF, che porta alla formazione di granuloma tubercolare (58), pertanto il panel raccomanda di individuare la scelta della terapia in considerazione del rispettivo rischio correlato al farmaco (59). I dati per l'Italia provengono dal sistema di notifica della TB del Ministero della Salute e costituiscono il canale ufficiale di informazione, a cui si fa riferimento per monitorare lo stato di avanzamento della malattia in Italia. L'attuale situazione epidemiologica della TB in Italia è caratterizzata da una bassa incidenza nella popolazione generale e dalla concentrazione dei casi in alcuni gruppi a rischio e in alcuni gruppi di età. Infatti, dal 2009 si registra un costante aumento della percentuale di casi notificati tra i cittadini nati all'estero (44% nel 2005 e 66% nel 2014) (60). I dati più recenti relativi all'Italia sono pubblicati nel documento congiunto ECDC e dell'OMS (parte europea) Monitoraggio e sorveglianza della tubercolosi in Europa 2018 e confermano che l'Italia sia uno dei Paesi con bassa incidenza di malattia (<20/100.000) (60). Dopo il completamento del trattamento della tubercolosi attiva, è possibile iniziare o riprendere il trattamento con bDMARD o tsDMARD e il panel suggerisce di maturare una decisione congiunta con lo pneumologo o l'infettivologo di riferimento.

### **RACCOMANDAZIONE 2**

### Infezione da HBV

- a) Tutti i pazienti con AR dovrebbero essere sottoposti a screening per HBsAg, antiHBsAb e antiHBcAb, specialmente prima di iniziare un bDMARD o un tsDMARD.\*
- b) I pazienti HBcAb positivi e HBsAg negativi devono essere sottoposti a ulteriori valutazioni, incluso il test dell'HBV DNA e della funzionalità epatica, prima di iniziare la terapia immunosoppressiva. Il trattamento dell'AR dovrebbe essere uguale a quello dei pazienti non esposti, a condizione che la carica virale del paziente sia monitorata regolarmente, ogni 6-12 mesi.\*
- c) I pazienti HBsAg positivi devono essere sottoposti ad ulteriore valutazione, compresi i test quantitativi HBsAg, HBeAg, antiHBe, HBV DNA e anti HDV IgG e test di funzionalità epatica, prima di iniziare una terapia immunosoppressiva.<sup>†</sup>
- d) I portatori di HBV attivi devono essere indirizzati allo specialista per ricevere il trattamento con entecavir o tenofovir secondo le linee guida internazionali prima di iniziare una terapia immunosoppressiva.<sup>†</sup>
- e) L'infezione acuta da HBV che si verifica nei pazienti con AR, come le infezioni asintomatiche che si verificano in pazienti precedentemente negativi per sierologia HBV, deve essere trattata con una terapia antivirale secondo le linee guida internazionali.§
- f) Nei portatori HBV inattivi la profilassi deve essere iniziata 4 settimane prima della terapia immunosoppressiva e continuata per 12 mesi dopo la sua inter-

- ruzione (24 mesi nel caso di pazienti trattati con rituximab).\*
- g) I pazienti che interrompono la profilassi devono essere attentamente monitorati.<sup>‡</sup> \*(2, B). <sup>†</sup>(1, A). <sup>§</sup>(5, B). <sup>‡</sup>(5, C). (Livello 1-5; Forza A-C)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 2 CPG che hanno affrontato lo screening ottimale e il monitoraggio dell'HBV nei pazienti con AR. Entrambe le linee guida sottolineano l'importanza dello screening alla diagnosi di AR e prestano particolare attenzione al monitoraggio dei portatori di HBV.

Raccomandazioni/evidenze a supporto. ACR 2015 (17), ISMIR 2017 (25).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Le linee guida ACR 2015 suggeriscono che la terapia immunosoppressiva possa essere utilizzata in modo sicuro quando la terapia antivirale profilattica viene prescritta in concomitanza (61, 62). La raccomandazione è forte, nonostante prove molto scarse (61-68). Il panel sostiene che la riattivazione dell'infezione da HBV debba essere attentamente considerata nei pazienti con AR in terapia immunosoppressiva, anche se è riportata raramente (69, 70). Uno screening sierologico per HBV al momento della diagnosi di AR è ora universalmente accettato e fortemente raccomandato (71). Inoltre, nessuna differenza significativa nel rischio di riattivazione di infezioni da HBV occulte o latenti è stata riscontrata tra i diversi bDMARD. ad eccezione di rituximab, che presenta un rischio maggiore. Quindi, un paziente affetto da AR con immunità naturale da esposizione precedente all'infezione da HBV (cioè, HBcAb positivo, HBsAb positivo e HBsAg negativo), dovrebbe essere sottoposto a ulteriori valutazioni, incluso il test dell'HBV DNA e della funzionalità epatica (AST, ALT, bilirubina, GGT, albumina, creatinina, INR e un emocromo completo). In questi pazienti il trattamento per AR non deve essere diverso dai pazienti non esposti, a condizione che la carica virale venga monitorata ogni 6-12 mesi (72, 73). Anche nei pazienti HBsAg positivi è necessario un ulteriore approfondimento, sia per l'infezione (HBsAg, HBeAg, antiHBe, HBV DNA e anti HDV IgG), sia per la funzionalità epatica (AST, ALT, bilirubina, GGT, albumina, creatinina, INR e un emocromo completo) (71-73). Per i pazienti con infezione cronica da HBV non trattati, la raccomandazione per la terapia antivirale è appropriata prima della terapia immunosoppressiva (64, 74-80). Non ci sono indicazioni per l'inizio del trattamento antivirale nei portatori di HBV occulti candidati al bDMARD o al tsDMARD, ad eccezione del rituximab, dove invece il trattamento è suggerito (25). La frequenza di monitoraggio dei livelli di HBV DNA, in pazienti non sottoposti a profilassi antivirale, può variare da uno a tre mesi, secondo il tipo di terapia immunosoppressiva somministrata (ad esempio in combinazione con csDMARD o glucocorticoidi) (81-84).

### RACCOMANDAZIONE 3

### Infezione da HCV

- a) Tutti i pazienti con AR devono essere sottoposti a screening per l'infezione da HCV, soprattutto prima di iniziare un bDMARD o tsDMARD.\*
- b) I pazienti affetti da AR con infezione da HCV devono essere sottoposti a valutazione gastroenterologica / infettivologica per eventuale terapia anti-virale eradicante e non dovrebbero essere trattati in modo diverso rispetto ai pazienti con AR senza infezione da HCV.<sup>†</sup>
- \*(2, B) †(5, D); (Livello 2-5; Forza B-D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 1 CPG che ha indirizzato verso uno screening e un monitoraggio idonei dell'infezione da HCV nei pazienti con AR. L'evidenza per questa raccomandazione è molto bassa e si basa su 2 studi randomizzati e RCT (85-96), tuttavia, pare non vi sia correlazione tra la terapia con TNF-i o MTX e l'aumento della carica virale nei pazienti con AR non trattati con terapia antivirale (91).

Raccomandazioni/evidenze a supporto. ACR 2015 (17).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel raccomanda ai reumatologi di col-

laborare con i gastroenterologi e gli infettivologi per monitorare questi pazienti. I livelli di HCV RNA possono aumentare durante le terapie immunosoppressive, ma in assenza di epatite clinicamente significativa (97). Le terapie immunosoppressive non sembrano avere un effetto dannoso sul decorso dell'infezione da HCV. Ciò è importante alla luce della recente disponibilità della terapia anti-virale altamente efficace per HCV (Farmaci Antivirali ad Azione Diretta), la cui esperienza in pazienti con AR è ancora limitata (98).

### **RACCOMANDAZIONE 4**

### Malattia cardiovascolare (CVD)

- a) La valutazione del rischio CV è raccomandata per tutti i pazienti con AR almeno una volta ogni 5 anni e deve essere riconsiderata in seguito a importanti cambiamenti nella terapia antireumatica. La stima del rischio di CVD per i pazienti con AR deve essere eseguita secondo le linee guida nazionali, mentre dovrebbe essere utilizzato il modello di previsione del rischio SCORE CVD se non sono disponibili linee guida nazionali.\*
- b) I modelli di previsione del rischio di CVD devono essere adattati ai pazienti con AR con un fattore di moltiplicazione di 1.5, se questo non è già incluso nel modello.\*
- c) Lo screening per placche aterosclerotiche asintomatiche mediante l'uso di ecodoppler dei tronchi sovraortici, può essere considerato come parte della valutazione del rischio CV in pazienti con AR.\*
- d) Le raccomandazioni sullo stile di vita dovrebbero enfatizzare i benefici di una dieta sana, dell'esercizio regolare e della cessazione dell'abitudine al fumo per tutti i pazienti.<sup>†</sup>
- e) Nella gestione del rischio di CVD, possono essere usati antipertensivi e statine come nella popolazione generale.\*
- f) La prescrizione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) in pazienti con AR deve essere somministrata con cautela, soprattutto in coloro che hanno

- una CVD documentata o in presenza di fattori di rischio CV.§
- g) In caso di insufficienza cardiaca congestizia: utilizzare una combinazione di csDMARDs o non-TNF-i o tsDMARD rispetto ai TNF-i.<sup>†</sup>
- h) In caso di peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia durante terapia con TNF-i: utilizzare una combinazione di csDMARDs o non-TNF-i o tsDMARD rispetto a TNF-i.\*
- i) Un TNF-i dovrebbe essere usato solo se non ci sono altre opzioni ragionevoli, e poi, forse, solo in caso di insufficienza cardiaca compensata.\*

\*(4, D)  $^{\dagger}(3,$  C). §(2, A). (Livello 2-4: Resistenza A-D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 2 CPG che hanno affrontato la gestione ottimale della AR in presenza di malattia cardiovascolare (CVD). In base alle raccomandazioni EULAR, al fine di ottimizzare il trattamento per i pazienti con AR e rischio di CVD, è richiesta un'accurata valutazione CV. La valutazione del rischio CV nei pazienti con AR deve essere assicurata una volta ogni 5 anni se il rischio varia da basso a moderato (99), o più spesso per i pazienti con rischio intermedio/alto, anche se la valutazione sistematica del rischio coronarico (SCORE) (100) non sia ancora stata convalidata nell'AR. I modelli di previsione del rischio, disponibili per la popolazione generale, hanno dimostrato di sottostimare il rischio CV in pazienti con AR (101), quindi sono stati fatti molti tentativi per produrre modelli di rischio specifici per 1'AR (101, 102). In alternativa, sono stati suggeriti fattori di correzione (99, 102, 103). L'aggiunta di un fattore di moltiplicazione di 1.5 al sistema di punteggio in pazienti con AR è stata approvata da EU-LAR per l'implementazione nella pratica clinica quotidiana. La correzione deve essere applicata indipendentemente dai criteri relativi alla malattia, sebbene l'elevata attività e durata della malattia, la presenza del FR e/o degli ACPA e le manifestazioni extra-articolari meritino attenzione (104, 105). Le linee guida ACR 2015 affermano che l'uso di TNF-i è consentito nei pazienti con comorbidità CV, ma l'evidenza di raccomandazione è di qualità molto bassa. In caso di insufficienza cardiaca di classe New York Heart Association (NYHA) III/IV, tali farmaci devono essere usati con cautela a causa del rischio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca (106, 107). L'uso a lungo termine di inibitori non selettivi di FANS / Inibitori della Ciclo-Ossigenasi 2 - COX2 (COXIB) è stato associato ad un aumentato rischio di CV (108). Diclofenac è controindicato in pazienti con CVD documentata; e di recente alcuni dati supportano restrizioni simili per l'uso di ibuprofene (109, 110). Il naprossene sembra, invece, avere il profilo di rischio CV più sicuro (108, 111).

Raccomandazioni/evidenze a supporto. ACR 2015 (17), EULAR 2015 (23).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Per quanto riguarda il trattamento con glucocorticoidi, l'uso quotidiano, la dose cumulativa e la durata del trattamento sono associati a un rischio CV elevato (108. 112, 113) ma l'evidenza non è conclusiva. Tuttavia, in conformità con le raccomandazioni EULAR sulla gestione della terapia con glucocorticoidi (114), il panel fa riferimento alla dichiarazione precedentemente espressa basata sul concetto di terapia a breve termine con glucocorticoidi. Il panel ha confermato che, per quanto riguarda il rischio di CVD, il MTX rimane, comunque, il farmaco di riferimento (113, 114). È stato dimostrato che i non-TNF-i hanno un buon profilo di sicurezza dal punto di vista del rischio CV. Sia il rituximab sia il tocilizumab hanno dimostrato di ridurre i marker di rischio CV (ad esempio il quadro lipidico e lo spessore dell'intima-media della carotide) (116-118). Abatacept, d'altra parte, ha mostrato un buon profilo di sicurezza rispetto al TNF-i in pazienti con cardiomiopatia dilatativa (120). Inoltre, il gruppo di esperti ha deciso di includere i tsDMARDs, poiché i dati disponibili mostrano un profilo di sicurezza favorevole per quanto riguarda gli eventi CV (morte CV ed eventi CV non fatali) e insufficienza cardiaca congestizia, anche se la qualità delle prove è ancora insufficiente (121, 122).

### RACCOMANDAZIONE 5

### Neoplasie

Se la malattia è moderatamente o altamente attiva nel contesto di un melanoma di basso grado o di un tumore cutaneo non melanotico precedentemente trattato, il bDMARD/tsDMARD sarebbe un'opzione accettabile con stretto monitoraggio cutaneo in collaborazione con un dermatologo.\*

- a) In generale
  - usare i csDMARDs rispetto ai tsDMARDs o ai bDMARDs\*
- b) Patologie linfoproliferative precedentemente trattate:
  - utilizzare Rituximab rispetto ai TNF-i†
  - utilizzare una combinazione di csDMARDs o Abatacept o Tocilizumab rispetto ai TNF-i\*
- c) Tumori solidi precedentemente trattati
  - Stesse raccomandazioni dei pazienti senza questa condizione (in assenza di neoplasia attiva, in accordo con lo specialista di riferimento).\*
- \*(5, D) †(5, C) (Livello 5; Forza C-D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 1 CPG che ha affrontato la gestione ottimale dei pazienti con AR e neoplasie. Le linee guida ACR 2015 hanno considerato i csDMARDs meno immunosoppressivi rispetto ai bDMARDs e ai tsDMARDs. La raccomandazione sul melanoma e sul tumore della pelle non melanotico è condizionata dalla scarsa qualità delle prove basate su esperienza clinica e su alcuni studi retrospettivi (123, 124). La raccomandazione dell'ACR 2015 sul disturbo linfoproliferativo precedentemente trattato è forte a favore del rituximab nonostante l'evidenza di qualità molto bassa poiché il rituximab è un trattamento approvato per alcuni di questi disturbi. D'altra parte, diversi studi clinici suggeriscono che ci sia un aumento del rischio di linfoma nei pazienti trattati con TNF-i, che invece non è stato riscontrato nel trattamento con csDMARDs in combinazione, con abatacept o tocilizumab (124, 125).

Raccomandazioni/evidenze a supporto. ACR 2015 (17).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel, anche se i bDMARDs / tsDMARDs non sono la prima opzione, sostiene che se l'attività di malattia dell'AR è moderata o elevata nel contesto di un melanoma di basso grado o di un tumore della pelle non melanotico, i bDMARDs/tsDMARDs sarebbero un'opzione accettabile con stretto monitoraggio dermatologico. Inoltre, di recente un ampio progetto collaborativo europeo non ha riscontrato un aumento generale del rischio di melanoma in seguito all'utilizzo dei TNF-i (126).

Un altro aspetto importante da sottolineare è che l'immunoterapia ha drasticamente trasformato la prognosi di diversi tumori (ad esempio il melanoma metastatico e il tumore del polmone non a piccole cellule). Ipilimumab, un inibitore del checkpoint immunitario (checkpoint-i) che ha come bersaglio CTLA-4, è stato approvato dalla Food and Drug Administration e dall'Agenzia Europea del Farmaco per il trattamento del melanoma metastatico (127, 128). CTLA-4 è un obiettivo sia per l'autoimmunità sia per l'oncologia. I checkpoint-i sono stati sviluppati per il cancro (ipilimumab) e per contro, sono stati sviluppati farmaci che attivano questo segnale inibitorio per l'autoimmunità (abatacept). Anche se nessuna evidenza di un possibile aumento del rischio di cancro è stato descritto con abatacept, lo sviluppo di AR o altri tipi di eventi avversi durante la terapia con i checkpoint-i è un importante promemoria per i reumatologi. Infatti, sono necessari studi a lungo termine sui pazienti che ricevono farmaci immunosoppressori in generale, per essere sicuri di non aumentare il rischio di insorgenza di neoplasie (129).

Per quanto riguarda i tsDMARDs, non è stato riportato alcun aumento del rischio di malignità con tofacitinib nell'AR; tuttavia, l'esperienza è limitata e questo rischio deve essere valutato a lungo termine con tutti i JAK-i (130).

La collaborazione tra reumatologi e oncologi è dunque fondamentale e potrebbe portare a un migliore riconoscimento e cura di questi pazienti.

### **RACCOMANDAZIONE 6**

### Vaccinazione

- a) Idealmente, la somministrazione di tutti i vaccini, se indicati, dovrebbe essere effettuata almeno 4 settimane prima di iniziare un tsDMARD o bDMARD.\*
- b) La somministrazione concomitante di vaccini vivi attenuati è una controindicazione assoluta per i pazienti trattati con bDMARD o tsDMARD.\*
- c) I vaccini uccisi (Pneumococco, Influenza^, Epatite B) sono raccomandati, prima di iniziare o durante la terapia con csDMARDs, tsDMARDs, bDMARDs, nei pazienti con AR. (^ogni anno, secondo le linee guida epidemiologiche).
- d) II vaccino ricombinante (Papilloma umano) è raccomandato prima di iniziare o durante la terapia con csDMARDs, tsDMARDs, bDMARDs nei pazienti con AR (secondo le raccomandazioni nazionali).\*

\*(4, D) †(1, A). (Livello 1-4; Forza A-D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 1 CPG che ha affrontato la gestione ottimale della vaccinazione nei pazienti con AR. Le linee guida dell'A-CR 2015 sostengono che i vaccini uccisi, ricombinanti e vivi attenuati sono raccomandati prima di iniziare la terapia, ma non raccomandano il vaccino vivo attenuato (Herpes Zoster) durante la terapia immunosoppressiva.

Tutte queste raccomandazioni hanno un basso livello di evidenza, ad eccezione di quelle sul vaccino ucciso, poiché le prove a supporto sono di qualità molto bassa (131-145) e vi è una particolare avvertenza di cautela sull'uso di vaccini vivi in pazienti che ricevono bDMARDs / tsDMARDs (132, 133).

Raccomandazioni/evidenze a supporto. ACR 2015 (17).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il panel ha concordato di sostenere le stesse raccomandazioni. Inoltre, le risposte ad alcuni vaccini uccisi possono essere ridotte dopo la terapia con rituximab (141) ed è probabile che si riducano anche dopo terapia con MTX. In uno studio re-

cente, tra i pazienti che hanno appena iniziato la terapia con tofacitinib, i risultati evidenziano che questo può ridurre l'immunogenicità del vaccino pneumococcico in misura simile a quella del MTX, in particolare quando questi due DMARD sono usati in concomitanza, mentre le ri-

sposte alla vaccinazione anti-influenzale sono alterate in modo trascurabile (146). Ove possibile, i vaccini dovrebbero essere somministrati prima di ricevere la terapia e il panel ha deciso di prendere in considerazione sia i bDMARDs sia i tsDMARDs (130).

Tabella VII - Set finale di raccomandazioni sulla strategia del trattamento in AR (Sicurezza).

N.	Set finale di Raccomandazioni "Sicurezza del Trattamento"	Categoria di Evidenza	Grado di Raccomandazione
1	TUBERCOLOSI (TB)  Lo screening della TB attiva o latente è raccomandato prima di iniziare la terapia con bDMARD o tsDMARD. Si consiglia di utilizzare come test di screening il Derivato Proteico Purificato (PPD o Test di Mantoux) o il dosaggio quantitativo di Interferon Gamma (IGRA o Quantiferon).  Il Quantiferon è da preferirsi se il paziente è stato sottoposto alla vaccinazione* con il Bacillo di Calmette-Guérin (BCG).  a) I pazienti con PPD o Qunatiferon positivo (iniziale o ripetuto) devono essere sottoposti ad una radiografia del torace; se positivi per esposizione a pregressa a TB o TB attiva, è necessario effettuare anche un esame dell'espettorato per verificare la presenza di TB attiva*.  b) I pazienti con PPD o Quantiferon negativi allo screening non hanno bisogno di ulteriori analisi in assenza di fattori di rischio e / o sospetto clinico per TB*.  c) Se il paziente con AR ha una TB attiva o latente in base ai risultati del test, si raccomanda un trattamento anti-tubercolare appropriato e l'invio ad uno specialista.†  d) Il trattamento con tsDMARD o bDMARD può essere iniziato o ripreso dopo 1 mese di profilassi con farmaci anti-tubercolari per la TB latente e dopo il completamento del trattamento per la TB attiva, se applicabile in accordo con lo specialista di riferimento (pneumologo o infettivologo).*  e) Nei pazienti con AR che sono in trattamento con bDMARDs o tsDMARDs, è raccomandato un test di screening annuale per l'infezione TB qualora vivano, viaggino o lavorino in ambienti in cui è probabile un'esposizione a TB.*	2* 2 <sup>†</sup>	C* B <sup>†</sup>
2	INFEZIONE DA HBV a) Tutti i pazienti con AR dovrebbero essere sottoposti a screening per HBsAg, antiHBsAb e antiHBcAb, specialmente prima di iniziare un bDMARD o un tsDMARD.* b) I pazienti HBcAb positivi e HBsAg negativi devono essere sottoposti a ulteriori valutazioni, incluso il test dell'HBV DNA e della funzionalità epatica, prima di iniziare la terapia immunosoppressiva. Il trattamento dell'AR dovrebbe essere uguale a quello dei pazienti non esposti, a condizione che la carica virale del paziente sia monitorata regolarmente, ogni 6-12 mesi.* c) I pazienti HBsAg positivi devono essere sottoposti ad ulteriore valutazione, compresi i test quantitativi HBsAg, HBeAg, antiHBe, HBV DNA e anti HDV IgG e test di funzionalità epatica, prima di iniziare una terapia immunosoppressiva.† d) I portatori di HBV attivi devono essere indirizzati allo specialista per ricevere il trattamento con entecavir o tenofovir secondo le linee guida internazionali prima di iniziare una terapia immunosoppressiva.† e) L'infezione acuta da HBV che si verifica nei pazienti con AR, come le infezioni asintomatiche che si verificano in pazienti precedentemente negativi per sierologia HBV, deve essere trattata con una terapia antivirale secondo le linee guida internazionali.§ f) Nei portatori HBV inattivi la profilassi deve essere iniziata 4 settimane prima della terapia immunosoppressiva e continuata per 12 mesi dopo la sua interruzione (24 mesi nel caso di pazienti trattati con rituximab).* g) I pazienti che interrompono la profilassi devono essere attentamente monitorati.‡	2* 1† 5§ 5‡	B* A <sup>†</sup> B <sup>§</sup> C <sup>‡</sup>
3	INFEZIONE DA HCV a) Tutti i pazienti con AR devono essere sottoposti a screening per l'infezione da HCV, soprattutto prima di iniziare un bDMARD o tsDMARD*. b) I pazienti affetti da AR con infezione da HCV devono essere sottoposti a valutazione	2*	B*
	gastroenterologica / infettivologica per eventuale terapia anti-virale eradicante e non dovrebbero essere trattati in modo diverso rispetto ai pazienti con AR senza infezione da HCV. <sup>†</sup>	5 <sup>†</sup>	D <sup>†</sup>

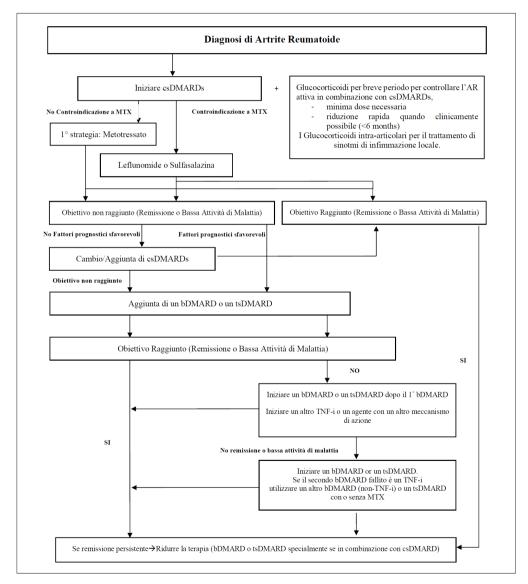
N.	Set finale di Raccomandazioni "Sicurezza del Trattamento"	Categoria di Evidenza	Grado di Raccomandazione
4	MALATTIA CARDIOVASCOLARE (CVD) a) La valutazione del rischio CV è raccomandata per tutti i pazienti con AR almeno una volta ogni 5 anni e deve essere riconsiderata in seguito a importanti cambiamenti nella terapia antireumatica. La stima del rischio di CVD per i pazienti con AR deve essere eseguita secondo le linee guida nazionali, mentre dovrebbe essere utilizzato il modello di previsione del rischio SCORE CVD se non sono disponibili linee guida nazionali.* b) I modelli di previsione del rischio di CVD devono essere adattati ai pazienti con AR con un fattore di moltiplicazione di 1.5, se questo non è già incluso nel modello.* c) Lo screening per placche aterosclerotiche asintomatiche mediante l'uso di ecodoppler dei tronchi sovraortici può essere considerato come parte della valutazione del rischio CV in pazienti con AR.* d) Le raccomandazioni sullo stile di vita dovrebbero enfatizzare i benefici di una dieta sana, dell'esercizio regolare e della cessazione dell'abitudine al fumo per tutti i pazienti.† e) Nella gestione del rischio di CVD, possono essere usati antipertensivi e statine come nella popolazione generale.* f) La prescrizione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) in pazienti con AR deve essere somministrata con cautela, soprattutto in coloro che hanno una CVD documentata o in presenza di fattori di rischio CV.§ g) In caso di insufficienza cardiaca congestizia: utilizzare una combinazione di csDMARDs o non-TNF-i o tsDMARDs rispetto a TNF-i: utilizzare una combinazione di csDMARDs o non-TNF-i o tsDMARDs rispetto a TNF-i: utilizzare una combinazione di csDMARDs o non-TNF-i o tsDMARDs rispetto a TNF-i:	4* 3† 2§	D* C† A§
5	NEOPLASIE Se la malattia è moderatamente o altamente attiva nel contesto di un melanoma di basso grado o di un tumore cutaneo non melanotico precedentemente trattato, il bDMARD / tsDMARD sarebbe un'opzione accettabile con stretto monitoraggio cutaneo in collaborazione con un dermatologo.*  a) In generale - usare i csDMARDs rispetto ai tsDMARDs o ai bDMARDs* b) Patologie linfoproliferative precedentemente trattate: - utilizzare Rituximab rispetto ai TNF-i.† - utilizzare una combinazione di csDMARDs o Abatacept o Tocilizumab rispetto ai TNF-i.* c) Tumori solidi precedentemente trattati - Stesse raccomandazioni dei pazienti senza questa condizione (in assenza di neoplasia attiva, in accordo con lo specialista di riferimento).*	5* 5†	D*
6	VACCINAZIONE a) Idealmente, la somministrazione di tutti i vaccini, se indicati, dovrebbe essere effettuata almeno 4 settimane prima di iniziare un tsDMARD o bDMARD.* b) La somministrazione concomitante di vaccini vivi attenuati è una controindicazione assoluta per i pazienti trattati con bDMARD o tsDMARD.* c) I vaccini uccisi (Pneumococco, Influenza^, Epatite B) sono raccomandati, prima di iniziare o durante la terapia con csDMARDs, tsDMARDs, bDMARDs, nei pazienti con AR. (^ogni anno, secondo le linee guida epidemiologiche).† d) Il vaccino ricombinante (Papilloma umano) è raccomandato prima di iniziare o durante la terapia con csDMARDs, tsDMARDs, bDMARDs nei pazienti con AR (secondo le raccomandazioni nazionali).*	4* 1†	D* A†

AR, Artrite Reumatoide; TB, Tuberculosis, PPD, Derivato Proteico Purificato, Quantiferon (IGRA), dosaggio quantitativo di Interferon Gamma; BCG, Bacillus Calmette-Guerine; HBV, Virus Epatite B, HBsAb, Anticorpi Superficie Epatite B; HBsAg, Antigene di Superficie Epatite B; HBcAb, Anticorpi core Epatite B; HBeAb, Anticorpi envelope Epatite B; HBeAg, Antigene envelope Epatite B; HDV, Virus Epatite D; AST, Aspartato Aminotransferasi; ALT, Alanina Aminotransferasi; GGT, Gamma Glutamil Transferasi; INR, Rapporto Internazionale Normalizzato; CVD, Cardiovascular Disease; FANS, Farmaci Anti-Infiammatori Non Steroidei; MTX, Metotressato; LFN, Leflunomide; SSZ, sulfasalazina; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; tsDMARD, target synthetic disease-modifying antirheumatic drug; TNF-i, Tumor Necrosis Factor inhibitor; JAK-i, janus kinase inhibitor. I simboli (\*, †, §, ‡) si riferiscono ai simboli corrispondenti nelle raccomandazioni, associati al rispettivo grado.

### Gravidanza

In assenza di una raccomandazione in merito alla gravidanza nell'AR, si suggerisce di prendere come riferimento *The EULAR points to consider for use antirheumatic drugs before pregnancy, during pregnancy and lactation* di Götestam Skorpen C et al. (147). Recentemente l'Agenzia Europea per i Farmaci ha approvato una modifica della scheda tecnica e del foglio illustrativo di

certolizumab pegol che lo rende il primo TNF-i che potrebbe essere utilizzato nelle donne, affette da malattie infiammatorie croniche, prima, durante la gravidanza e durante l'allattamento (148). L'approvazione della modifica della scheda tecnica e del foglio illustrativo di certolizumab pegol si basa sui dati post-marketing raccolti, sugli studi CRIB (149) e CRADLE (150) e sull'analisi dei dati sull'esito della gravidanza.



**Figura 2** - Algoritmo di trattamento nell'artrite reumatoide.

AR, artrite reumatoide; MTX, metotressato; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; tsDMARD, target synthetic disease-modifying antirheumatic drug; TNF-i, tumor necrosis factor inhibitor;

JAK-i, ianus kinase inhibitor.

### **■ DISCUSSIONE**

Queste raccomandazioni contengono aggiornamenti sostanziali rispetto alle precedenti linee guida SIR 2011 sull'AR. La metodologia di collaborazione ADAPTE è stata adottata in questo progetto e molteplici CPGs sono state utilizzate per produrre una CPG completa e adattata al contesto nazionale (16, 17, 22-25). Una prima parte della strategia è stata sviluppata nell'ottica della gestione del trattamento dell'AR e una seconda parte è stata dedicata alla sicurezza. Rispetto alle precedenti linee guida SIR 2011 (11), è stato effettuato un aggiornamento sui farmaci disponibili e sono stati inclusi i tsDMARDs. Il ruolo della terapia con MTX è confermato, rimanendo il primo farmaco di scelta nel trattamento dell'AR. Inoltre, l'associazione di un csDMARD (monoterapia), con glucocorticoidi è maggiormente suggerita di prima alla luce della crescente evidenza che questa combinazione non è superata dalle combinazioni di soli csDMARDs, anche se sono somministrati con glucocorticoidi, o bDMARDs più MTX, in termini di efficacia e sicurezza (151, 152). È stata anche riaffermata l'importanza dei fattori prognostici come fattori guida nella strategia terapeutica. Inoltre, la strategia da adottare in caso di fallimento del bDMARD è stata ridefinita. Alla luce di uno spettro sempre crescente di opzioni terapeutiche e di nuove informazioni su farmaci disponibili e strategie terapeutiche, questo aggiornamento include nuovi aspetti terapeutici ed è basato su prove maggiormente supportate e condivise. Gli strumenti preferiti da utilizzare nei pazienti sono stati definiti in accordo con EULAR e comprendono parametri essenziali, come DAS28, CDAI e SDAI, nonché le definizioni di remissione ACR/EULAR (153, 154). Viene confermato il concetto di utilizzo di glucocorticoidi a breve termine, invece di quello a basso dosaggio secondo le raccomandazioni EULAR, poiché le varie modalità di applicazione a differenti dosi si sono dimostrate efficaci. Inoltre, si è stabilito che i fattori più importanti per ridurre il rischio di eventi avversi, come eventi CV, infezioni, diabete o ipertensione (155-157), siano il rapido e graduale decremento fino alla

sospensione e una bassa dose cumulativa di glucocorticoidi (151, 158). Nei pazienti che non sono in grado di utilizzare csDMARD come farmaco in associazione, la Task Force EULAR ha indicato che siano da preferire gli inibitori dell'IL-6, poiché potrebbero presentare alcuni vantaggi rispetto ad altri bDMARDs. Tuttavia, gli studi su tocilizumab considerati erano solo quelli con somministrazione endovenosa, mentre il farmaco è ora ampiamente usato per via sottocutanea (159). Per baricitinb sono disponibili solo i dati estrapolati da trial clinici (43-45).

Il reumatologo, dunque, non è solo chiamato in causa per la strategia terapeutica basata sull'attività della malattia, ma è anche responsabile della valutazione delle conseguenze e delle implicazioni sulla sicurezza del trattamento. Tuttavia, molti quesiti importanti rimangono ancora irrisolti. La domanda Dopo quanto tempo la terapia viene considerata non ottimale (non in remissione o in LDA) e quali parametri usare, non ha ancora una risposta, così come non la possiede il quesito: Qual è l'effetto delle diverse modalità di azione dei farmaci antireumatici sul rischio CV, in particolare sui JAK-i. Gli studi clinici non hanno valutato l'efficacia di un TNF-i dopo altri meccanismi d'azione (non-TNF-i o JAK-i) o l'efficacia di un IL-6R come sarilumab dopo tocilizumab. Inoltre, sembra esserci un aumento dei casi di herpes zoster e trombosi durante la terapia con tsDMARDs, elementi che devono essere attentamente monitorati (160, 161-167). Alcune raccomandazioni hanno avuto un grado di forte raccomandazione, nonostante, le prove di scarsa qualità e il panel ha dunque fornito una giustificazione per queste raccomandazioni.

Ciò indica che, in futuro, saranno necessarie prove più significative per ottenere raccomandazioni fortemente supportate sulla base dell'evidenza.

### Aggiornamento delle linee guida

Queste linee guida, che hanno ricevuto l'endorsement della SIR, sono da intendersi come *guida* e non sostituiscono il giudizio clinico individuale, poiché potrebbero non essere applicabili a tutti i pazienti e in tutti i contesti clinici. La SIR pianifica di revisionare queste raccomandazioni in

futuro per valutarne lo stato di aggiornamento ed eventualmente includere ulteriori novità scientifiche nella gestione dell'AR.

### Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano tutti i partecipanti alla revisione esterna (in ordine alfabetico coloro i quali hanno dato il consenso alla pubblicazione): S. Bugatti, M.S. Chimenti, S. Guiducci, F. Iannone, C. Lomater, V. Mascheroni, B. Raffeiner R. Scrivo, M. Sebastiani, S. Tonolo. Si ringrazia Solazzo T. della Segreteria SIR per il supporto fornito nella gestione delle comunicazioni.

### **Finanziamento**

Queste raccomandazioni non hanno ricevuto finanziamenti specifici da parte di enti pubblici, settori commerciali o organizzazioni senza scopo di lucro. Il supporto non economico, quali gli spazi per i meeting e i servizi di segreteria, sono stati forniti dalla SIR con la finalità di permettere lo svolgimento dei lavori descritti.

### Contributo degli autori

Tutti gli autori sono stati coinvolti nella stesura dell'articolo e nella revisione critica dei contenuti e tutti gli autori hanno approvato la versione finale del manoscritto. Ideazione e disegno: C.A.S., S.P., A.B., M.M., I.P., A.A., N.U. Revisione sistematica della letteratura a valutazione delle linee guida: S.P., A.B. Analisi e discussione delle raccomandazioni: S.P., A.B., G.D.S., F.C., R.C., M.M., I.P., N.U., A.A., C.A.S.

### Conflitti d'interesse

S.P. dichiara una sovvenzione da parte SIR e consulenze per AbbVie, Celgene, Janssen, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Sanofi, Baldacci e Chiesi; A.B. dichiara consulenza per GlaxoSmithKline; F.C. dichiara consulenze come relatore per Bristol-Myers Squibb, AbbVie, Pfizer, Lilly and Merck Sharp & Dohme; R. C. dichiara consulenze come per advisory board da Abbvie, Bristol Myers Squibb, Celgene, Gilead, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche e Sanofi; M.M. dichiara una sovvenzione da SIR e una consulenza per Celgene e Sanofi e altre consulenze per Lilly, Alfa Wassermann, Novartis, Merck Sharp e Dohme; I.P. dichiara una sovvenzione da SIR e una consulenza per AbbVie; AA. dichiara una sovvenzione da SIR; N.U. dichiara una sovvenzione da SIR e per consulenza per Mundipharma Pharmaceuticals. Tutti gli altri autori non hanno dichiarato alcun conflitto di interessi.

# APPENDICE 1 PAROLE CHIAVE PER LA RICERCA SISTEMATICA IN LETTERATURA

### Medline via Pubmed

("arthritis, rheumatoid" [MeSH Terms] OR ("arthritis" [All Fields] AND "rheumatoid" [All Fields]) OR "rheumatoid arthritis" [All Fields] OR ("rheumatoid" [All Fields] AND "arthritis" [All Fields])) AND ("Practice Guideline" [Publication Type] OR "Practice Guidelines As Topic" [MeSH Terms] OR (("Practice (Birm)" [Journal] OR "practice" [All Fields]) AND "guidelines as topic" [MeSH Terms]) OR Practice Guideline [Text Word] OR Practice Guidelines[Text Word] OR "Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines As Topic" [MeSH Terms] OR "guidelines as topic" [MeSH Terms] OR Guideline[Text Word] OR Guidelines [Text Word] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR (("consensus development conference" [Publication Type] OR "consensus development conferences as topic" [MeSH Terms] OR "consensus development conference" [All Fields]) AND Topic [All Fields]) OR "consensus" [MeSH Terms] OR Consensus [Text Word] OR Recommendation [Text Word] OR Recommendations [Text Word] OR "practice guidelines as topic" [MeSH Terms] OR Best Practice [Text Word] OR "practice guidelines as topic" [MeSH Terms] OR Best Practices [Text Word]) AND ("2012/07/13"[PD AT]"2017/07/11"[PDAT]).

### Embase

'rheumatoid arthritis'/de AND ('practice guideline'/exp OR 'practice guideline' OR 'practice guidelines' OR 'clinical practice guideline'/exp OR 'clinical practice guideline'/exp OR 'clinical practice guideline' OR 'clinical practice guidelines' OR 'clinical practice guidelines as topic'/exp OR 'clinical practice guidelines as topic'/exp OR 'guidelines'/exp OR 'guidelines'/exp OR 'guidelines'/exp OR 'guidelines as topic'/exp OR 'guidelines as topic'/exp OR 'guidelines' OR 'guidelines'/exp OR 'guidelines as topic'/exp OR 'guidelines as topic'/exp OR 'guidelines' OR 'consensus develop-

ment'/exp OR 'consensus development' OR 'consensus development conference'/exp OR 'consensus development conferences' OR 'consensus development conferences' OR 'consensus development conferences' OR 'consensus development conferences as topic'/exp OR 'consensus development conferences as topic' OR 'consensus development conferences as topic' OR 'consensus'/exp OR 'consensus' OR 'recommendation' OR 'recommendations') AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim.

### Letteratura Grigia

Letteratura Grigia Inglese

Grey Literature Report (http://www.greylit.org) http://www.greylit.org/content/safety-vaccines-used-routine-immunization-united-states

Maglione MA, Gidengil C, Das L, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Jul. (Evidence Reports/Technology Assessments, No. 215.) Addendum.

Agency for Healthcare Research and Quality (https://www.guideline.gov/search?q=%22rheumatoid+arthritis%22&f\_dateRangeFrom=2013&f\_dateRangeTo=2016&page=1&pageSize=50).

National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline

summary: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2016 Jan 26. [cited 2017 Jul 02]. Available: https://www.guideline.gov.

Dynamed Plus http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115261/Rheumatoid-arthritis-RA?filter=all

National Library of Medicine, or "Vancouver style" (International Committee of Medical Journal Editors):

DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. 115261, Rheumatoid arthritis (RA); [updated 2017 Jun 05, cited place cited date here]; [about 60 screens]. Available from http://www.dynamed.com/login.aspx?direc t=true&site=DynaMed&id=115261.

Letteratura Grigia Italiana

Google: http://www.clinexprheumatol.org/a.asp?IDArchivio=123 Consiglio Nazionale delle ricerche (CNR) (http://polarcnr.area.ge.cnr.it/cataloghi/bice/index.php?type=Grigia): nessuno

### **APPENDICE 2**

LIVELLO DI ACCORDO (PUNTEGGIO 1-10) PER OGNI RACCOMANDAZIONE VALUTATA DALLA COMMISSIONE ESTERNA MULTIDISCIPLINARE (N = 10). UN PUNTEGGIO MINIMO ≥7 È STATO UTILIZZATO A PRIORI PER CONSIDERARE OGNI RACCOMANDAZIONE ACCETTABILE AI FINI DELLA PRATICA CLINICA

N. Item gestione	Livello di accordo, mediana (intervallo)	
1	10 (8-10)	
2	10 (8-10)	
3	9,5 (6-10)	
4	10 (6-10)	
5	8,5 (4-10)	
6	8,5 (7-10)	
7	9 (5-10)	
8	8,5 (5-10)	
N. Item sicurezza	Livello di accordo, mediana (intervallo)	
1	8 (3-10)	
2	8 (3-10)	
3	8 (3-10)	
4	8,5 (6-10)	
5	8 (4-10)	
6	9 (5-10)	

# APPENDICE 3 GLOSSARIO E DEFINIZIONI (Adattato da Bibl. 16)

Termini	Definizione
Bassa Dose di Glucocorticoidi	≤7,5 mg/giorno (prednisone o equivalente).
Tapering	Riduzione del dosaggio di farmaco o aumento dell'intervallo di somministrazione (spacing). Può includere l'interruzione (riduzione graduale fino a 0), ma solo dopo una lenta riduzione.
Strategia di Cycling (Switch)	Cambio farmaco con lo stesso meccanismo d'azione nei pazienti affetti da AR che hanno fallito la terapia con TNF- inhibitors.
Strategia di Swapping (Swap)	Cambio farmaco con altro meccanismo d'azione nei pazienti affetti da AR che hanno fallito la terapia con TNF- inhibitors.
DMARDs Sintetici	DMARDs convenzionali sintetici (csDMARDs): metotressato, leflunomide, sulfasalazina, idrossiclorochina. DMARDs target sintetici (tsDMARDs/ JAK-i): baricitinib, tofacitinib.
DMARDs Biologici	Biologici Originatori/Biosimilari (bDMARDs): abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, sarilumab, tocilizumab.

AR, artrite reuamatoide; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; tsDMARD, target synthetic disease-modifying antirheumatic drug; TNF-inhibitor, tumor necrosis factor inhibitor; JAK-i, janus kinase inhibitor.

### **RIASSUNTO**

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune che causa infiammazione articolare e aumenta il rischio di morte prematura, in particolare correlata alle comorbidità. Le linee guida per la pratica clinica (CPG) possono svolgere un ruolo chiave nel miglioramento del trattamento dell'AR, specialmente laddove l'intervento terapeutico precoce sia uno degli obiettivi. Dato il numero crescente di nuovi studi in letteratura, la Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha ritenuto opportuno aggiornare le raccomandazioni 2011 sulla gestione dell'AR.

Applicando la metodologia del Guidelines International Network Adaptation Working Group, le CPG esistenti sull'AR recentemente pubblicate sono state valutate (AGREE II) e adattate alle necessità del servizio sanitario italiano. Un gruppo di lavoro composto da reumatologi del Centro Studi SIR e clinici esperti di AR hanno individuato i quesiti clinici utili alla revisione sistematica della letteratura. I destinatari di queste raccomandazioni sono i medici e i professionisti sanitari che si occupano di AR nella pratica clinica. Pazienti adulti con diagnosi di AR rappresentano la popolazione di riferimento. Una commissione multidisciplinare esterna ha valutato le raccomandazioni prima della pubblicazione.

Dalla ricerca sistematica su database (Medline, Embase) e letteratura grigia, sono state selezionate e valutate da due valutatori indipendenti 6 CPG. Dall'integrazione dell'evidenza scientifica riportata nelle CPG e secondo le competenze cliniche, sono state sviluppate e valutate in base al livello di evidenza 8 raccomandazioni sulla gestione del trattamento e 6 sulla sicurezza. Ogni raccomandazione e il relativo impatto sulla pratica clinica sono stati discussi e sottoposti a valutazione.

Queste raccomandazioni adattate hanno lo scopo di fornire una guida aggiornata sul trattamento dell'AR attraverso le migliori strategie basate sull'evidenza.

Parole chiave: Linee guida; recomandazioni, artrite reumatoide, gestione, sicurezza.

 $\textbf{\textit{Key words:}} \ \textit{Clinical practice guidelines, recommendations, rheumatoid arthritis, management, safety.}$ 

### **■ BIBLIOGRAFIA**

- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: part I. Arthritis Rheum. 2008; 58: 15-25.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011; 365: 2205-19.
- Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extraarticularrheumatoid arthritis: prevalence and mortality. Rheumatology (Oxford). 1999; 38: 668-74.
- 4. Moreland L. Unmet needs in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2005; 7: S2-8.
- Pincus T, Callahan LF, SaleWG, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. Arthritis Rheum. 1984; 27: 864-72.
- Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, et al. Health-related quality of life in fibromyalgia patients: a comparison with rheumatoid arthritis patients mand the general population using the SF-36 health survey. Clin Exp Rheumatol. 2009; 27: S67-74.
- 7. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? Ann Rheum Dis. 1995; 54: 944-7.
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 3-5.
- Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 1094-9.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016; 388: 2023-38.
- 11. Caporali R, Conti F, Alivernini S, et al. Italian Society for Rheumatology. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology I. Efficacy. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29: S7-14.
- 12. Favalli EG, Caporali R, Sinigaglia L, et al. Italian Society for Rheumatology. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology II. Safety. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29: S15-27.
- Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care. 2006; 18: 167-76.
- 14. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve

- utilisation. BMJ Qual Saf. 2011; 20: 228-36.
- 15. Smolen JS, Landewè R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 964-75.
- 16. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EU-LAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 960-77.
- 17. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthrit Rheum. 2016; 68: 1-26.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010; 182: E839-42.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence; March 2009. Available from: http://www.cebm.net/oxford-centreevidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/
- Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. BMJ. 2016; 352: i1152.
- Vastesaeger N, Xu S, Aletha D, Smolen JS. 2016 A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2009; 48: 1114-21.
- 22. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 948-59.
- 23. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EU-LAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 17-28.
- 24. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64: 625-39.
- Sebastiani M, Atzeni F, Milazzo L, et al. Italian consensus Guidelines for the management of hepatitis B virus infections in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2017; 84: 525-30.
- 26. Moura CS, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Early medication use in new-onset rheumatoid arhtirtis may delay joint replacement: results of a large population-based study. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 197.

- Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet. 2002; 359: 1173-7.
- Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, Fries JF, Ward MM. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2013; 65: 334-42.
- 29. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. RMD Open. 2017; 3: e000404.
- 30. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic diseasemodifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1004-9.
- Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol (Oxford). 2000; 39: 655-65.
- 32. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 1856-62.
- 33. De Stefano R, Frati E, Nargi F, et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. Clin Rheumatol. 2010; 29: 517-24.
- 34. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 732-9.
- 35. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum. 2008; 58: 2968-80.
- Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. Lancet. 1990; 335: 539.
- 37. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexaterefractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of

- the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. Lancet. 2012; 379: 1712-20.
- 38. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. J Rheumatol. 2011; 38: 2169-71.
- 39. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. Arthritis Rheum. 2013; 65: 28-38.
- 40. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 355-63.
- 41. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 58-64.
- 42. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 51-7.
- 43. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to background methotrexate therapy: results of a phase 3 study. Arthritis Rheum. 2015; 67: L2.
- 44. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1081-91.
- 45. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SUR-PRISE study). Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1917-23.
- 46. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 803-9.
- 47. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, et al. VARIAR study: assessment of short-

- term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. Reumatol Clin. 2016; 12: 319-22.
- 48. Manders SH, Kievit W, Adang E, et al. Costeffectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 134.
- 49. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1303-8.
- 50. Johnston SS, Turpcu A, Shi N, et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. Semin Arthritis Rheum. 2013; 43: 39-47.
- 51. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1861-4.
- 52. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? Ann Rheum Dis. 2010; 69: 387-93.
- 53. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis Rheum. 2012; 64: 617-29.
- Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012; 367: 508-19.
- Center for Diseases Control. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR. 2000; 49: RR-6.
- Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (1): CD008341.
- Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 7: CD008331.
- Cantini Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfer with tuberculosis immunity. Clin Exp Immunol. 2010; 161: 1-9.

- 59. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor-α (TNF-α) targeted biologics and recently licensed TNF-α inhibitors: data from clinical trials and national registries. J Rheumatol (Suppl.) 2014; 91: 56-64.
- Documento congiunto Oms Europa-Ecdc. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018. ISBN 978-92-9498-174-5.
- 61. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507-39.
- 62. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009; 50: 661-2.
- 63. Thong BY, Koh ET, Chng HH, Chow WC. Outcomes of chronic hepatitis B infection in Oriental patients with rheumatic diseases. Ann Acad Med Singapore. 2007; 36: 100-5.
- 64. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing antitumour necrosis factor a therapy. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1719-25.
- 65. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64: 1265-8.
- 66. Tamori A, Koike T, Goto H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. J Gastroenterol. 2011; 46: 556-64.
- 67. Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al. Safety of anti-TNF-a therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. Rheumatology (Oxford). 2006; 45: 1294-7.
- 68. Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor-α (TNF-α) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. Clin Rheumatol. 2009; 28: 787-91.
- 69. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, et al. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Available from: http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653
- 70. Burton MJ, Curtis JR, Yang S, et al. Safety of biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drug therapy in veterans with rheumatoid arthritis and hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 136.
- 71. Varache S, Narbonne V, Jousse-Joulin S, et al. Is routine viral screening useful in patients with recent-onset polyarthritis of a duration of at least 6 weeks? Results from a nationwide

- longitudinal prospective cohort study. Arthritis Care Res. 2011; 63: 1565-70.
- Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. Hepatology. 2006; 43: 209-20.
- Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. Gastroenterology. 1991; 100: 182-8.
- 74. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. J Clin Oncol. 2013; 31: 2765-72.
- 75. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: metaanalysis and examination of FDA safety reports. Ann Oncol. 2011; 22: 1170-80.
- Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. Hepatology. 2008; 47: 844-53.
- Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. Hepatology. 2006; 43: 233-40.
- 78. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. Gastroenterology. 2003; 125: 1742-9.
- Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. Medicine (Baltimore). 2011; 90: 359-71.
- Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 11: 209-19.
- 81. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012; 57: 167-85.
- 82. Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: Understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. Joint Bone Spine. 2014; 81: 478-84.
- 83. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology. 2015; 148: 221-44.
- 84. Raimondo G, Allain J-P, Brunetto MR, et al.

- Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2008; 49: 652-7.
- 85. Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor-α (TNF-α) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. Clin Rheumatol. 2009; 28: 787-91.
- 86. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor-a inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. World J Gastroenterol. 2013; 19: 7867-73.
- 87. Lin MV, Blonski W, Buchner AM, Reddy KR, Lichtenstein GR. The influence of anti-TNF therapy on the course of chronic hepatitis C virus infection in patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 2013; 58: 1149-56.
- 88. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, et al. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. Rheumatology (Oxford). 2007; 46: 97-9.
- 89. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol. 2005; 42: 315-22.
- 90. Terrier B, Saadoun D, Sene D, et al. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a long-term follow up study of thirty-two patients. Arthritis Rheum. 2009; 60: 2531-40.
- 91. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, et al. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. J Rheumatol. 2014; 41: 286-92.
- 92. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-a therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. J Rheumatol. 2008; 35: 1944-9.
- Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor a antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. Ann Rheum Dis. 2003; 62: 1078-82.
- 94. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. Arthritis Rheum. 2004; 51: 800-4.
- Cavazzana I, Ceribelli A, Cattaneo R, Franceschini F. Treatment with etanercept in six patients with chronic hepatitis C infection and systemic autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2008; 8: 104-6.

- Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Shortterm course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease-modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. J Rheumatol. 2008; 35: 421-4.
- 97. Coppola N, Pisaturo M, Guastafierro S, et al. Increased hepatitis C viral load and reactivation of liver disease in HCV RNA positive patients with onco-haematological disease undergoing chemotherapy. Dig Liver Dis. 2012; 44: 49-54.
- Cacoub P, Commarmond C, Sadoun D, Desbols AC. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: the impact of direct-acting antiviral agents. Rheum Dis Clin North Am. 2017; 43: 123-32.
- 99. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. Eur Heart J. 2014; 35: 960-8.
- 100. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003; 24: 987-1003.
- Hollan I, Dessein PH, Ronda N, et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2015; 14: 952-69.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ. 2008; 336: 1475-82.
- 103. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 1995-2003.
- 104. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016; 37: 2315-81.
- 105. Wiersma T, Smulders YM, Stehouwer CD, et al. Summary of the multidisciplinary guideline on cardiovascular risk management (revision 2011). Ned Tijdschr Geneeskd. 2012; 156: A5104.

- 106. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation. 2004; 109: 1594-602.
- 107. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor a, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation. 2003; 107: 3133-40.
- 108. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 480-9.
- 109. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). New safety advice for diclofenac CMDh endorses PRAC recommendation. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\_and\_events/news/2013/06/news\_detail\_001830.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 110. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\_and\_events/news/2015/04/news\_detail\_002306.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 111. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis. 2013; 2013.
- 112. Ajeganova S, Svensson B, Hafström I. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. BMJ Open. 2014; 4: e004259.
- 113. Aviña-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA, et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. Rheumatology (Oxford). 2013; 52: 68-75.
- 114. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1905-13.
- 115. Innala L, Möller B, Ljung L, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of

- inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. Arthritis Res Ther. 2011; 13: R131.
- 116. Chatterjee S, Sarkate P, Ghosh S. Early, structured disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy reduces cardiovascular risk in rheumatoid arthritis - a single centre study using non-biologic drugs. J Assoc Physicians India. 2013; 61: 531-4.
- 117. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 372-80.
- 118. Benucci M, Saviola G, Manfredi M, et al. Factors correlated with improvement of endothelial dysfunction during rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Biologics. 2013; 7: 69-75.
- 119. Kerekes G, Soltész P, Dér H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2009; 28: 705-10.
- 120. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. J Rheumatol. 2011; 38: 2169-71.
- 121. Kang EH, Jin Y, Brill G, et al. Comparative cardiovascular risk of abatacept and tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with and without diabetes mellitus: a multidatabase cohort study. J Am Heart Assoc. 2018 [Epub ahead of print].
- 122. Kang EH, Liao KP, Kim SC. Cardiovascular safety of biologics and JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2018; 20: 42.
- 123. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. Semin Arthritis Rheum. 2016; 46: 261-71.
- 124. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population-based prospective cohort study from Sweden. BMJ. 2013; 346: f1939.
- 125. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al.; on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of antitumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62: 755-63.

- 126. Kameda T, Dobashi H, Miyatake N, et al. Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66: 1302-9.
- 127. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 386-91.
- 128. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010; 363: 711-23.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012; 366: 2443-54.
- 130. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1747-50.
- 131. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 234-43. Erratum in: Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 320.
- 132. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases, JAMA, 2012; 308: 43-9.
- 133. Zhang J, Delzell E, Xie F, et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. Arthritis Res Ther. 2011; 13: R174.
- 134. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. J Rheumatol. 2007; 34: 272-9.
- 135. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. J Rheumatol. 2007; 34: 952-7.
- 136. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. J Rheumatol. 2004; 31: 1356-61.
- 137. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1289-91.
- 138. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, et al. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumo-

- coccal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheum. 2011; 63: 3723-32.
- 139. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjoholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2006; 45: 106-11.
- 140. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum. 2004; 33: 283-8.
- 141. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2015. Ann Intern Med. 2015; 162: 214-23.
- 142. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015; 64: 91-2.
- 143. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule, United States 2014. Available from: http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adultschedule.pdf
- 144. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011; 60: 1-64.
- 145. Advisory Committee on Immunization Practices. ACIP Recommendations: 2014. Immunization Action Coalition. Available from: http://www.immunize.org/acip/acip\_2014.asp
- 146. Bingham CO III, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. Arthritis Rheum. 2010; 62: 64-74.
- 147. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 687-95.
- 148. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use antirheumatic drugs before pregnancy, during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 795-810.
- 149. CIMZIA® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (agg.19/07/2018).

- 150. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 228-33.
- 151. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1890-6.
- 152. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 27-34.
- 153. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). Ann Rheum Dis. 2014; 73: 75-85.
- 154. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 404-13.
- 155. Aletaha D, Landewé R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ ACR collaborative recommendations. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 1360-4.
- 156. van Sijl AM, Boers M, Voskuyl AE, Nurmohamed MT. Confounding by indication probably distorts the relationship between steroid use and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. PLoS One. 2014; 9: e87965.
- 157. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 264-72.
- 158. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1128-33.
- 159. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year

- results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 511-20.
- Negoescu AF, Östör AJ. Refining the management of rheumatoid arthritis: the benefits of subcutaneous tocilizumab. Rheumatol Ther. 2015; 2: 17-31.
- 161. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1253-62.
- 162. Verden A, Dimbil M, Kyle R, et al. Analysis of spontaneous postmarket case reports submitted to the FDA regarding thromboembolic adverse events and JAK inhibitors. Drug Saf. 2018; 41: 357-361.
- 163. Smolen JS, Van Der Heijde DM, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate without or with concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. Arthritis Rheum. 2006; 54: 702-10.

- 164. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. J Rheumatol. 1997; 24: 20-7.
- 165. Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. Br J Rheumatol. 1992; 31: 519-25.
- 166. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. Lancet. 1987; 1: 1108-11.
- 167. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64: 640-7.

## Le linee guida per la pratica clinica della Società Italiana di Reumatologia sulla diagnosi e sul trattamento della gotta

The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of gout

N. Ughi<sup>1,2</sup>, I. Prevete<sup>1,3</sup>, R. Ramonda<sup>4</sup>, L. Cavagna<sup>5</sup>, G. Filippou<sup>6</sup>, M. Manara<sup>1,2</sup>, A. Bortoluzzi<sup>1,6</sup>, S. Parisi<sup>1,7</sup>, A. Ariani<sup>1,8</sup>, C.A. Scirè<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Unità Epidemiologica, Società Italiana di Reumatologia, Milano; <sup>2</sup>Reumatologia Clinica, Centro Specialistico Ortopedico-Traumatologico Gaetano Pini CTO, ASST Gaetano Pini, Milano; <sup>3</sup>Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; <sup>4</sup>Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Ospedale Universitario di Padova; <sup>5</sup>Dipartimento di Reumatologia, Università e IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia; <sup>6</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna di Cona, Ferrara; <sup>7</sup>Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino; <sup>8</sup>Dipartimento di Medicina, Unità di Medicina Interna e Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

#### **SUMMARY**

Gout is a chronic disease with an increased risk of premature death related to comorbidities. Treatment of gout has proved suboptimal and clinical practice guidelines (CPGs) are expected to have a key role in achieving improvement. Since new evidence has become available, the Italian Society for Rheumatology (SIR) has been prompted to update the 2013 recommendations on the diagnosis and management of gout.

The framework of the Guidelines International Network Adaptation Working Group was adopted to identify, appraise (AGREE II), synthesize, and customize the existing gout CPGs to the needs of the Italian healthcare context. The task force consisting of rheumatologists from the SIR Epidemiology Unit and a committee with experience on gout identified key health questions to guide a systematic literature review. The target audience includes physicians and health professionals who manage gout in practice, and the target population includes adult patients suspected or diagnosed as having gout. These recommendations were finally rated by an external multi-disciplinary commission.

From a systematic search in databases (Medline, Embase) and grey literature, 8 CPGs were selected and appraised by two independent raters. Combining evidence and statements from these CPGs and clinical expertise, 14 recommendations were developed and graded according to the level of evidence. The statements and potential impact on clinical practice were discussed and assessed.

These revised recommendations are intended to provide guidance for the diagnosis and the treatment of gout and to disseminate the best evidence-based healthcare for this disease.

Reumatismo, 2019; 71 (S1): 53-84

### **■ INTRODUZIONE**

La gotta è una comune forma di artropatia infiammatoria diffusa in tutto il mondo. Nella popolazione generale italiana la prevalenza è aumentata da 6,7 per 1.000 abitanti nel 2005 a 9,1 per 1.000 abitanti nel 2009, mentre negli stessi anni l'incidenza è rimasta invariata (rispettivamente, 0,93 e 0,95 per 1000 persone-anno) (1). I meccanismi fisiopatologici della gotta

sono ampiamente conosciuti: l'accumulo cronico di cristalli di urato monosodico (UMS) in presenza di livelli sierici persistentemente elevati di acido urico (iperuricemia) innesca la risposta infiammatoria sia nelle articolazioni che in sedi extra-articolari (2, 3).

Le manifestazioni cliniche che risultano dal deposito di UMS includono episodi acuti e ricorrenti di artrite (con il coinvolgimento tipico del piede o della caviglia), Indirizzo per la corrispondenza:
Nicola Ughi
Reumatologia Clinica,
Centro Specialistico Ortopedico-Traumatologico
Gaetano Pini CTO ASST Gaetano Pini
P.zza Cardinal Ferrari, 1 - 20122 Milano
E-mail: n.ughi@reumatologia.it

artrite cronica, tofi, borsiti, urolitiasi e nefropatia. L'artrite acuta risponde caratteristicamente a colchicina, antiinfiammatori non steroidei (FANS) o inibitori della ciclo-ossigenasi-2 (COXIB). L'artropatia gottosa ha un impatto sulla disabilità e sulla qualità della vita (4) ed è frequentemente associata a comorbidità quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, diabete mellito, insufficienza renale cronica e malattie cardiovascolari. Inoltre, è stata osservata un'associazione tra iperuricemia e un aumentato rischio di ospedalizzazione ed elevati costi sanitari in Italia (5).

Nonostante la gotta sia una malattia potenzialmente curabile grazie alla disponibilità di terapie ipouricemizzanti come gli inibitori della xantina ossidasi (XOI), il rischio di mortalità precoce dei pazienti affetti è rimasto sorprendentemente invariato (6), a differenza di altre malattie reumatiche tra cui l'artrite reumatoide come osservato in uno studio svolto nel Regno Unito (Hazard Ratio per mortalità nella gotta 1.10 [95% intervallo di confidenza (IC) 1,06-1,15] nel 1999-2006 e 1,09 [95% IC 1,05-1,13] nel 2007-2014) (7). Dal momento che l'aderenza alla terapia ipouricemizzante risulta essere un problema rilevante anche in Italia (8), l'ottimizzazione del trattamento della gotta appare di importanza cruciale (9) e le linee guida per la pratica clinica possono assumere un ruolo chiave nel raggiungimento di elevati standard di qualità.

## ■ LA NECESSITÀ DI NUOVE LINEE GUIDA ITALIANE

Le ultime raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia (SIR) sul trattamento dei pazienti con gotta sono state pubblicate nel 2013 (10) con lo scopo di aggiornare e adattare al contesto nazionale italiano le raccomandazioni dell'European League Against Rheumatism (EULAR) del 2006 (11, 12).

Sussistono diverse ragioni per cui sono necessarie linee guida aggiornate. In primo luogo, la prevalenza della gotta è in aumento e il crescente impatto sull'assistenza sanitaria richiede la disponibilità di linee guida chiare e aggiornate. In secondo, sono disponibili nuovi studi su efficacia e sicurezza di farmaci noti e nuove terapie. Per terzo, la prescrizione inappropriata di ipouricemizzanti nell'ambito delle cure sia primarie sia secondarie sembra ancora essere una questione rilevante (13). Infine, nuove linee guida internazionali sulla gotta sono state pubblicate negli ultimi anni (14-21). Pertanto, la SIR ha sviluppato nuove raccomandazioni al fine di fornire una guida su diagnosi, terapia e sicurezza dei trattamenti nella gotta tenendo in considerazione la realtà della pratica clinica in Italia.

### **Obiettivo**

Queste linee guida hanno lo scopo di offrire raccomandazioni aggiornate, basate sull'evidenza scientifica e adattate al contesto nazionale per la diagnosi e il trattamento di pazienti affetti da gotta in Italia.

### Popolazione target

Pazienti adulti (età ≥18 anni) con diagnosi di gotta secondo i criteri classificativi più recenti (22) o precedenti (23) e coloro nei quali il sospetto di gotta è stato posto da un professionista sanitario.

### Destinatari delle raccomandazioni

Medici di medicina generale dediti alle cure primarie, specialisti in reumatologia, medicina interna, nefrologia, cardiologia, geriatria e professionisti sanitari che si occupano di pazienti con gotta nell'ambito delle cure primarie e del territorio, in contesti ospedalieri e/o accademici; i pazienti, i policy-makers e coloro i quali sono responsabili dell'organizzazione delle cure dei pazienti con gotta nel Sistema Sanitario Nazionale (SSN) Italiano.

### Aree coperte

Le seguenti raccomandazioni comprendono gli aspetti relativi al trattamento globale dei pazienti con gotta, includendo la diagnosi, la terapia e il monitoraggio.

### Aree non coperte

Non sono oggetto di trattazione di queste raccomandazioni: l'iperuricemia asintomatica e l'iperuricemia nei quadri di sindrome da lisi tumorale, malattie renali croniche, malattie genetiche in assenza di diagnosi di gotta.

### **■ MATERIALI E METODI**

Approccio allo sviluppo delle linee guida Lo sviluppo de novo di linee guida è costoso in termini di tempo e richiede importanti risorse (finanziamenti, competenze, risorse umane). Alla luce delle diverse linee guida sulla gotta recentemente pubblicate da società scientifiche rilevanti, è stato adottato un approccio sistematico basato sulla metodologia del *Guidelines International Network Adaptation Working Group* (http://www.g-i-n.net) e dell'*ADAPTE collaboration* (24, 25) al fine di identificare, valutare, sintetizzare e adattare le linee guida esistenti alle necessità del contesto sanitario italiano.

**Tabella I** - Quesiti clinici sulla diagnosi e sul trattamento del paziente affetto da gotta. I quesiti clinici hanno guidato la revisione sistematica e la realizzazione delle raccomandazioni adattate.

N.	Quesito clinico	N. raccomandazione
Diag	nosi nella gotta e valutazione clinica del paziente con gotta	
1.	Quando la diagnosi di gotta su base clinica è sufficiente con o senza il supporto delle indagini di laboratorio e/o imaging e quando è necessaria l'identificazione di cristalli?	I
2.	Quando e quali valutazioni (laboratorio e/o imaging) eseguire per comorbidità (diabete mellito tipo 2, insufficienza renale cronica, rischio cardiovascolare) dopo la diagnosi di gotta?	II
Tratt	amento della gotta	
	Trattamento dell'artrite	
3.	Quando iniziare il trattamento dell'attacco acuto di gotta?	III
4a.	Quale trattamento di prima linea per l'episodio artritico acuto di gotta?	IV
4b.	Quale il ruolo di glucocorticoidi, farmaci anti-infiammatori non steroidei, colchicina, artrocentesi e/o infiltrazione intra-articolare con glucocorticoidi, anti-interleuchina 1?	V
	Trattamento dell'iperuricemia	
5a.	Quale trattamento farmacologico nella prevenzione degli episodi artritici acuti di gotta ricorrenti? Quando iniziarlo?	VI
5b.	Quale trattamento farmacologico ipouricemizzante di prima linea? Quale dose di allopurinolo?	VII
5c.	Quali terapie ipouricemizzanti di seconda linea? Quando è indicato somministrare un trattamento farmacologico di combinazione di ipouricemizzanti?	VIII
	Profilassi degli attacchi di gotta	
6.	Quale trattamento di prevenzione degli episodi artritici acuti di gotta quando si inizia il trattamento ipouricemizzante? Quando iniziarlo e per quanto tempo proseguirlo?	IX
	Interventi sullo stile di vita	
7.	Quali indicazioni di stile di vita nella prevenzione degli episodi artritici acuti di gotta ricorrenti?	X
	Considerazioni su gruppi speciali di pazienti	
8.	In che modo le comorbidità influenzano la scelta del trattamento farmacologico e quali indagini prima di iniziare il trattamento farmacologico (dell'episodio artritico acuto e/o ipouricemizzante)?	XI
	Sicurezza e politerapia	
9.	Quali interazioni farmacologiche con i trattamenti farmacologici nel trattamento della gotta (episodio artritico acuto e/o ipouricemizzante)?	XII
	Trattamento dei tofi	
10.	Quale trattamento farmacologico per i tofi o malattia "severa"? Come devono essere gestiti i tofi?	XIII
Mon	itoraggio della gotta	
11.	Quale obiettivo terapeutico del trattamento della gotta (malattia severa e non)? Quale obiettivo terapeutico della terapia ipouricemizzante? Quali misure e indagini strumentali per il monitoraggio?	XIV

### Composizione del gruppo di lavoro

A nome della SIR è stato formato un gruppo di lavoro composto da 10 reumatologi, di cui 6 membri (N.U., I.P., M.M., A.B., A.A., S.P.) e un coordinatore di progetto (C.A.S.) dell'Unità Epidemiologica SIR, in qualità di responsabili della metodologia di sviluppo delle raccomandazioni. Tre clinici esperti reumatologi nominati dal Consiglio Direttivo SIR (L.C., R.R., G.F.) sono stati coinvolti in ogni fase dello sviluppo delle linee guida tramite consultazione e discussione in occasione del 54° Congresso nazionale SIR (22-25 novembre 2017), via e-mail e web-meeting (13 e 27 febbraio 2018).

### Coinvolgimento degli stakeholder

Queste raccomandazioni sono state completate coinvolgendo una commissione multidisciplinare esterna al gruppo di lavoro e composta da reumatologi (12), specialisti con esperienza in medicina interna (1), nefrologia (1), geriatria (1), farmacologia clinica (1), medicina generale (1), un infermerie professionale, un rappresentante delle associazioni dei pazienti, su invito della SIR. Queste raccomandazioni sono state realizzate senza alcun contributo diretto, o collaborazione, di aziende farmaceutiche.

### Definizione delle finalità

Il gruppo di lavoro ha discusso *a priori* una lista completa di quesiti di rilevanza clinica a cui le raccomandazioni dovessero rispondere. Undici quesiti clinici definiti per consenso (Tabella I) hanno guidato la ricerca sistematica di CPG da sottoporre all'adattamento.

### Criteri di inclusione ed esclusione

Sono state incluse le CPG e le dichiarazioni di consenso internazionali contenenti raccomandazioni sulla gotta pubblicate in Inglese o in Italiano tra il 1° gennaio 2007 e il 31 luglio 2017. Le raccomandazioni non internazionali sono state considerate solo se la data di termine della ricerca sistematica era non antecedente al 1° gennaio 2012 oppure se il ruolo della società scientifica è stato ritenuto rilevante. Le raccomandazio-

ni sull'iperuricemia sono state incluse solo se rivolte a pazienti con gotta.

Sono state escluse le pubblicazioni che non fossero linee guida o dichiarazioni di consenso, gli studi clinici randomizzati controllati (RCT) e non controllati, gli studi osservazionali, gli editoriali, i commenti agli articoli, gli abstract congressuali e le revisioni narrative/sistematiche. Inoltre, sono state escluse le CPG o le dichiarazioni di consenso in lingue diverse dall'inglese e dall'italiano, nella forma di documenti non originali (i.e. duplicati, adattamenti o aggiornamenti di CPG), nelle quali fosse riportata una metodologia non definita e/o che non rispondessero ai quesiti clinici d'interesse.

### Strategia di ricerca

I criteri di ricerca sistematica sono stati verificati dai membri dell'Unità Epidemiologica SIR e la ricerca è stata condotta da N.U. in Medline ed Embase combinando differenti parole chiave per la gotta, i nomi dei farmaci, le linee guida e le dichiarazioni di consenso (Appendice 1). Inoltre, è stata condotta una ricerca in letteratura grigia su società di reumatologia, archivi di linee guida, riferimenti bibliografici e un motore di ricerca (Google Scholar).

Tutti i risultati sono stati valutati e selezionati da due revisori indipendenti (N.U., I.P.) e i disaccordi sono stati risolti per consenso. Nella Figura 1 è rappresentato il flusso dei risultati di ricerca.

## Valutazione della qualità delle linee guida

La qualità delle CPG incluse nei risultati finali è stata valutata da due revisori (N.U., I.P.) attraverso lo strumento on-line dell'Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) II (26). AGREE II è composto da 23 domande organizzate in 6 domini: obiettivi e finalità, coinvolgimento degli stakeholder, rigore nello sviluppo, chiarezza della presentazione, applicabilità, e indipendenza editoriale. I criteri considerati nel suddetto processo di valutazione sono stati utilizzati per formulare una valutazione finale complessiva in termini di CPG Raccomandata (R),

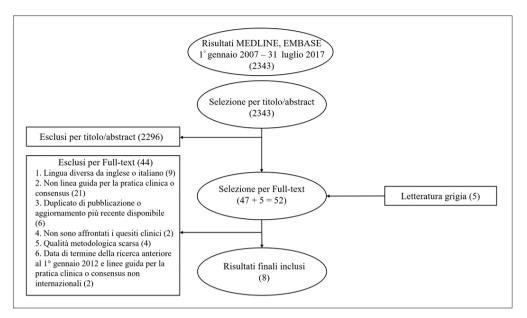


Figura 1 - Fasi della ricerca sistematica di linee guida su diagnosi e trattamento della gotta.

Raccomandata con riserva (R\*), or Non raccomandata (WNR). Il punteggio finale della valutazione non rappresentava un criterio di esclusione.

# Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Le CPG incluse hanno adottato differenti sistemi di classificazione dell'evidenza. Al fine di riconciliare queste differenze, il sistema di classificazione di ogni CPG è stato tradotto riportando il livello di evidenza e la forza della raccomandazione corrispondenti secondo gli *Oxford Levels of Evidence* (27) (Tabella II). In caso di discordanza tra le classificazioni, il livello della raccomandazione basato sull'evidenza scientifica più recente è stato preso in considerazione.

### Sviluppo delle nuove raccomandazioni

Le caratteristiche delle CPG (società scientifica, argomento, nazione, lingua, anno di pubblicazione, data di termine della ricerca bibliografica, sistema di classificazione dell'evidenza) e i punteggi AGREE sono stati sintetizzati in tabelle. Per ogni quesito clinico, sono state realizzate le tabelle contenenti le caratteristiche delle linee guida, le raccomandazioni, i punteggi finali AGREE e il livello di evidenza e la forza della rac-

comandazione in riferimento al sistema di classificazione originale. Ogni raccomandazione è stata definita attraverso l'*endorsement* o l'adattamento e la riformulazione delle raccomandazioni originali. Queste raccomandazioni sono state realizzate in linea con la *AGREE reporting checklist* (28).

**Tabella II** - Guida ai livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni basata su the Oxford Levels of Evidence (27).

Livelli	Evidenza	
1	Da meta-analisi di studi randomizzati controllati o da almeno uno studio randomizzato controllato	
2	Da almeno uno studio controllato non randomizzato o da almeno uno studio di coorte	
3	Da almeno uno studio caso-controllo	
4	Da serie di casi o da studi di coorte e caso-controllo di bassa qualità	
5	Da report oppure opinioni di commissioni di esperti e/o dall'esperienza clinica di un ente autorevole	
Grado	Forza	
А	Studi concordanti di livello 1	
В	Studi concordanti di livello 2 o 3 o estrapolazioni* da studi di livello 1	
С	Studi di livello 4 o estrapolazioni* da studi di livello 2 o 3	
D	Livello di evidenza 5 o studi di qualsiasi livello particolarmente discordanti o non conclusivi	

<sup>\*</sup>Per estrapolazioni si intende l'uso di dati generati in un contesto differente e condizionante possibili differenze clinicamente rilevanti rispetto alla situazione dello studio originale che le ha prodotte.

### Revisione esterna

Le raccomandazioni preliminari definite dal gruppo di lavoro sono state inviate a revisori esterni (n=22) per ricevere commenti e una valutazione. Un sondaggio on-line è stato realizzato tramite *Google Forms* tra il 30 marzo e il 30 aprile 2018 e le risposte (n=19, tasso di risposta 86,4%) sono state considerate per la finalizzazione del testo delle raccomandazioni. L'esito della revisione esterna è fornito come materiale supplementare (Appendice 2).

### **■ RISULTATI**

Indicazioni per la lettura delle linee guida Ogni raccomandazione viene presentata insieme al livello dell'evidenza e alla forza della raccomandazione ed è accompagnata da un testo a supporto della comprensione con la seguente struttura:

Raccomandazione. Dichiarazione finale della SIR.

Sintesi delle linee guida. Una sintesi delle raccomandazioni identificate nella revisione sistematica.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. Dettagli sulle linee guida utilizzate per l'adattamento.

Dall'evidenza alla raccomandazione. Discussione del gruppo di lavoro sull'evidenza scientifica e l'esperienza clinica con riferimento a ulteriori specifiche utilizzate per sviluppare la raccomandazione.

Tabella III - Elenco finale delle 14 raccomandazioni SIR sulla gestione della gotta con i rispettivi livelli di evidenza e forza della raccomandazione.

	Testo finale delle 14 raccomandazioni	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
1	L'identificazione dei cristalli di UMS dovrebbe essere eseguita per una diagnosi definita di gotta; se non è possibile, la diagnosi di gotta può essere supportata dalle classiche caratteristiche cliniche come podagra, tofi, rapida risposta alla colchicina* e /o dai reperti caratteristici della diagnostica per immagini <sup>§</sup> .	2*, 2 <sup>§</sup>	D*, B§
2	In tutti i pazienti con gotta è raccomandato lo screening per fattori di rischio cardiovascolari (come fumo, ipertensione, diabete mellito, dislipidemie, obesità e malattie renali)*.  La funzionalità renale e le comorbidità dovrebbero essere valutate al momento della diagnosi e poi monitorate regolarmente (almeno annualmente) e appropriatamente gestite§.	3*, 5§	C*, D§
3	Per fornire un trattamento ottimale, gli attacchi dovrebbero essere trattati in occasione dell'insorgenza, idealmente entro 24 ore dall'esordio dei sintomi*. I pazienti, informati in modo esaustivo, dopo il primo attacco di gotta dovrebbero essere istruiti all'automedicazione al primo avviso dei sintomi di attacco acuto e a proseguire la terapia ipouricemizzante in corso durante l'attacco*.	5*,1 <sup>§</sup> per la colchicina	D*, A§ per la colchicina
4	Sono raccomandate come opzioni di prima linea la colchicina, un FANS o COXIB, i corticosteroidi orali, l'artrocentesi, l'uso per via iniettiva di corticosteroidi*.§ La scelta terapeutica, condivisa con il paziente, dovrebbe essere basata sulla presenza di comorbidità (come la compromessa funzionalità renale), sulle controindicazioni, sul numero e sul tipo di articolazioni coinvolte†. La terapia di combinazione iniziale è un'opzione appropriata per un grave attacco di gotta†.	1* terapia orale, 3 <sup>§</sup> terapia intra-articolaree intra-muscolare, 5 <sup>†</sup>	A* terapia orale, C <sup>§</sup> terapia intra-articolaree intra-muscolare, D <sup>†</sup>
5	Nei pazienti con gotta acuta non responsivi ad appropriata terapia di prima linea è indicato lo switch ad altra terapia o combinazione*. Nei pazienti non responsivi e con controindicazioni a colchicina, FANS, COXIB e corticosteroidi (orali e iniettivi), può essere considerato l'uso di inibitori dell'IL-1 <sup>§,†</sup> .	5*, 1§ canakinumab, 4 <sup>†</sup> anakinra	D*, A <sup>§</sup> canakinumab, D <sup>†</sup> anakinra
6	I pazienti con gotta dovrebbero essere pienamente informati e coinvolti nel processo decisionale riguardante l'uso e la tempistica di inizio della terapia ipouricemizzante*. L'importanza di assumere la terapia ipouricemizzante con regolarità e continuità al fine di prevenire la ricorrenza degli attacchi di gotta dovrebbe essere spiegata*. La terapia ipouricemizzante è indicata fin dalla prima diagnosi in tutti i pazienti con attacchi acuti ricorrenti, tofi, artropatia da urati e/o calcoli renali, o con livelli di uricemia molto elevati (>8.0 mg/dl; 480 µmol/l) e/o comorbidità (insufficienza renale, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca)§.	2*, 1§	B*, A§

	Testo finale delle 14 raccomandazioni	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
7	Nei pazienti con normale funzione renale, l'allopurinolo è raccomandato come terapia ipouricemizzante di prima linea*. La dose iniziale di allopurinolo dovrebbe essere bassa (non superiore a 100 mg al giorno per qualsiasi paziente) e successivamente incrementata, se richiesto, per raggiungere i livelli ottimali di uricemia§.	2*, 1§	B*, A§
8	Se l'obiettivo di uricemia non può essere raggiunto con un'appropriata dose di allopurinolo o l'allopurinolo non è tollerato, le alternative successive da considerare includono altri XOI (febuxostat)*. Nei pazienti resistenti o intolleranti agli XOI possono essere usati gli agenti uricosurici*. Nei pazienti che non raggiungono l'obiettivo terapeutico con dosi ottimali di monoterapia, un agente uricosurico può essere usato in combinazione con uno XOI <sup>§</sup> . L'uricasi come monoterapia dovrebbe essere considerata solo nei pazienti con gotta grave nei quali tutte le altre terapie sono fallite o controindicate <sup>†</sup> .	1*, 3§, 2†	A*, C <sup>§</sup> , C <sup>†</sup>
9	La profilassi dovrebbe essere iniziata insieme o appena prima di iniziare la terapia ipouricemizzante e il trattamento profilattico raccomandato è la colchicina*. Nei pazienti che non tollerano la colchicina o nel caso la colchicina sia controindicata, FANS o COXIB a basse dosi possono essere usati come alternativa, stante l'assenza di controindicazioni e intolleranza al loro utilizzo*. Se colchicina, FANS o COXIB sono non tollerati, controindicati o inefficaci, basse dosi di glucocorticoidi possono essere usate <sup>§</sup> .	1*,5 <sup>§</sup>	A*, D§
10	I fattori di rischio modificabili dovrebbero essere affrontati principalmente attraverso l'educazione e il supporto del paziente*. Ai pazienti dovrebbero essere fornite indicazioni per un sano stile di vita che includano: ridurre l'eccesso ponderale, eseguire regolare esercizio fisico, cessare il fumo, evitare l'eccesso di alcool, cibi ricchi in purine e bevande con zuccheri dolcificanti contenenti fruttosio <sup>§,*</sup> .	2* per i fattori dietetici,5§	B* per i fattori dietetici, D§
11	Nei pazienti con insufficienza renale grave, per gli attacchi acuti di gotta dovrebbero essere evitati colchicina e FANS. Nei pazienti con insufficienza renale (di qualsiasi grado) l'allopurinolo può essere usato con aggiustamenti posologici e monitoraggi ravvicinati per eventi avversi e tossicità (ad es. prurito, eruzioni cutanee, elevazione delle transaminasi)^. Se l'obiettivo di uricemia non può essere raggiunto, febuxostat può essere usato come farmaco alternativo§.  Nei pazienti che non possono assumere terapie orali, gli attacchi acuti di gotta possono essere gestiti con corticosteroidi intra-articolari, intravenosi o intramuscolari e corticotropina†. In sottopopolazioni ad alto rischio per gravi reazioni da ipersensibilità all'allopurinolo (ad es. Coreani con insufficienza renale cronica al terzo stadio o superiore, e Cinesi di etnia Han e Tailandesi indipendentemente dalla funzione renale) lo screening per HLA-B*5801 dovrebbe essere considerato prima dell'inizio‡.	4^, 2 <sup>§</sup> , 2 <sup>†</sup> , 1 <sup>‡</sup>	D^, B§, C†, A‡
12	La co-prescrizione di colchicina con inibitori forti della Glicoproteina-P e/o CYP3A4, come la ciclosporina o la claritromicina, dovrebbe essere evitata*. Nei casi di insufficienza renale o trattamento con statine, pazienti e medici dovrebbero essere consapevoli del potenziale rischio di neurotossicità e/o tossicità muscolare con l'uso di colchicina nella profilassi dell'attacco acuto§. Se i diuretici dell'ansa o tiazidici sono utilizzati per il trattamento dell'ipertensione (e non dell'insufficienza cardiaca), la sostituzione del diuretico, se possibile, e una terapia anti-ipertensiva alternativa possono essere prese in considerazione†.	1*, 2§, 4†	A*, B§, D†
13	Il trattamento dei tofi è in prima istanza medico, volto a una persistente riduzione dei livelli di uricemia*. La chirurgia è indicata solo in casi selezionati (ad es. neuropatia da compressione, effetto meccanico dannoso e/o infezione)*.	2*	B*
14	Gli obiettivi terapeutici sono rappresentati dai livelli di uricemia, assenza di attacchi di gotta e risoluzione dei tofi^; il monitoraggio dovrebbe includere i livelli di uricemia, la frequenza degli attacchi di gotta e la dimensione dei tofi§. In tutti i pazienti con gotta, un'uricemia <6.0 mg/dl (<360 µmol/l) dovrebbe essere raggiunta e mantenuta costantemente <sup>†</sup> . In tutti i pazienti con gotta grave, come in caso di presenza di tofi, artropatia cronica o frequenti attacchi, l'obiettivo dovrebbe essere un'uricemia <5.0 mg/dl (<300 µmol/l) <sup>‡</sup> . Livelli di uricemia <3.0 mg/dl (<180 µmol/l) non sono raccomandati nel lungo termine per la possibilità di effetti avversi che si possono associare a livelli di uricemia molto bassi <sup>‡</sup> .	2^, 1§, 1†, 3‡	C^, B <sup>§</sup> , A <sup>†</sup> , D <sup>‡</sup>

UMS, urato monosodico; FANS, antinfiammatori non steroidei; COXIB, inibitori della ciclo-ossigenasi-2; IL-1, interleuchina-1; XOI, inibitori della xantina ossidasi.

### **■ RACCOMANDAZIONI**

Otto CPG originali (14-21) sono state selezionate e utilizzate per realizzare le 14 raccomandazioni finali (Tabella III). L'evidenza alla base delle raccomandazioni e le considerazioni su applicabilità clinica e costi potenziali sono sintetizzati in Appendice 3. Un algoritmo che sintetizza i percorsi clinici per la diagnosi e il trattamento dei pazienti con gotta è mostrato nella Figura 2.

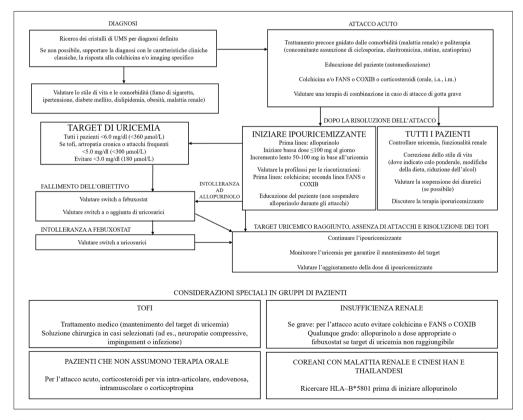
Raccomandazioni per la diagnosi di gotta e la valutazione clinica dei pazienti con gotta

### **RACCOMANDAZIONE 1**

### Diagnosi di gotta

L'identificazione dei cristalli di UMS dovrebbe essere eseguita per una diagnosi definita di gotta; se non è possibile, la diagnosi di gotta può essere supportata dalle classiche caratteristiche cliniche come podagra, tofi, rapida risposta alla colchicina (2, D) e/o dai reperti caratteristici della diagnostica per immagini (2, B). (Livello 2: Forza B-D)

Sintesi delle linee guida. Sono state identificate 2 CPG sulla diagnosi della gotta (Valutazione AGREE: R=2). Una CPG raccomanda di eseguire l'analisi del liquido sinoviale nella valutazione clinica di routine (16), mentre l'altra condiziona la ricerca dei cristalli di UMS al giudizio del clinico (19). Raccomandazioni/evidenza a supporto. 3e Initiative 2014 (16), American College of Physicians (ACP) Diagnosis 2017 (19). Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro è concorde nell'approvare la raccomandazione della 3e Initiative 2014. L'importanza di una diagnosi definita di gotta non è stata sottolineata adeguatamente dall'ACP e l'errore o il ritardo



**Figura 2** - Il trattamento del paziente con gotta secondo le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia. UMS, urato monosodico; FANS, antiinfiammatori non steroidei; COXIB, inibitori della ciclo-ossigenasi-2; i.a., intra-articolare; i.m., intramuscolare.

diagnostico potrebbero portare alla prescrizione di un trattamento non adeguato o inappropriato. In questa raccomandazione, per reperti caratteristici nella diagnostica per immagini si intendono il segno del doppio contorno ecografico in articolazioni sintomatiche (in corso o in passato) e la presenza di erosioni tipiche per gotta (soluzione di continuo dell'osso corticale con margine sclerotico e apposizione ossea) su radiografia di mani e/o piedi; l'esecuzione della dual-energy computed tomography (DECT) per la ricerca di depositi di urato è attualmente limitata a centri di riferimento.

### **RACCOMANDAZIONE 2**

### Valutazione delle comorbidità

In tutti i pazienti con gotta è raccomandato lo screening per fattori di rischio cardiovascolari (come fumo, ipertensione, diabete mellito, dislipidemie, obesità e malattie renali) (3, C). La funzionalità renale e le comorbidità dovrebbero essere valutate al momento della diagnosi e poi monitorate regolarmente (almeno annualmente) e appropriatamente gestite (5, D).

(Livello 3-5; Forza C-D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 4 CPG sulla valutazione clinica delle comorbidità nei pazienti gottosi (Valutazione AGREE: R=3, R\*=1). Tutte le CPG raccomandano di valutare i pazienti con diagnosi di gotta per la presenza di diverse comorbidità (14, 16, 18, 21); la gotta dovrebbe essere considerata un campanello d'allarme per la sindrome metabolica e le malattie cardiovascolari (16).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. American College of Rheumatology (ACR) Part I 2012 (14), 3e Initiative 2014 (16), Treat to target (T2T) 2017 (18), British Society for Rheumatology (BSR) 2017 (21).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro è concorde che sia opportuno considerare nella valutazione, se indicato dallo stato clinico, i seguenti fattori: regime dietetico, eccessivo introito di alcool, sindrome metabolica, fattori di rischio modificabili per malattie coronariche o cerebrovascolari, farmaci iperuricemizzanti,

storia di urolitiasi, malattie croniche renali, glomerulari o interstiziali (ad es. nefropatia da analgesici, malattia da rene policistico). In casi selezionati, si possono considerare potenziali cause genetiche o acquisite di sovrapproduzione di acido urico (ad es. difetti congeniti del metabolismo delle purine o psoriasi, disordini mieloproliferativi, o linfoproliferativi rispettivamente) e intossicazione da piombo (14).

### Raccomandazioni per il trattamento della gotta

### **RACCOMANDAZIONE 3**

# Tempistica del trattamento dell'attacco acuto di gotta

Per fornire un trattamento ottimale, gli attacchi dovrebbero essere trattati in occasione dell'insorgenza, idealmente entro 24 ore dall'esordio dei sintomi (5, D; 1, A per la colchicina). I pazienti, informati in modo esaustivo, dopo il primo attacco di gotta dovrebbero essere istruiti all'automedicazione al primo avviso dei sintomi di attacco acuto e a proseguire la terapia ipouricemizzante in corso durante l'attacco (5, D). (Livello 1-5; Forza A-D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 4 CPG focalizzate sul tempo al trattamento dell'attacco acuto di gotta (Valutazione AGREE: R=2, R\*=2). Tutte le CPG raccomandano di trattare rapidamente l'attacco acuto (15, 17, 18, 21) e alcune di considerare l'educazione del paziente all'automedicazione (15, 17).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. ACR Part II 2012 (15), EULAR 2017 (17), T2T 2017 (18), BSR 2017 (21).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro condivide l'importanza del trattamento precoce e dell'educazione del paziente al fine di ottimizzare il trattamento dell'attacco acuto di gotta.

### **RACCOMANDAZIONE 4**

*Terapia di prima linea per la gotta acuta* Sono raccomandate come opzioni di prima linea la colchicina, un FANS o COXIB, i corticosteroidi orali, l'artrocentesi, l'uso per via iniettiva di corticosteroidi (1, A terapia orale; 3, C terapia intra-articolare, intra-muscolare). La scelta terapeutica, condivisa con il paziente, dovrebbe essere basata sulla presenza di comorbidità (come la compromessa funzionalità renale), sulle controindicazioni, sul numero e sul tipo di articolazioni coinvolte (5, D). La terapia di combinazione iniziale è un'opzione appropriata per un grave attacco di gotta (5, D). (Livello 1-5; Forza A-D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 6 CPG rivolte alla scelta del farmaco per il trattamento della gotta acuta (Valutazione AGREE: R=4, R\*=2). La scelta del trattamento dovrebbe essere personalizzata sul paziente (15-18, 21). La colchicina e/o i FANS sono preferibili, ma anche i corticosteroidi (per via orale o iniettiva) possono essere presi in considerazione (15-20, 21). Una CPG raccomanda la terapia di combinazione iniziale come opzione per pazienti selezionati (15).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. ACR Part II 2012 (15), 3e Initiative 2014 (16), EULAR 2017 (17), T2T 2017 (18), ACP Management 2017 (20), BSR 2017 (21).

Dall'evidenza alla raccomandazione. I clinici dovrebbero usare basse dosi di colchicina (fino a 2 mg al giorno) per trattare l'attacco acuto di gotta (16). Il primo giorno è raccomandata una dose di carico di colchicina pari a 1 mg seguita un'ora dopo da 0,5 mg (17) oppure 0,5 mg due volte al giorno (17). I FANS o i COXIB (come opzione nei pazienti con controindicazioni gastrointestinali o intolleranza ai FANS) approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA - nota 66) sono raccomandati a dose piena (15). I pazienti dovrebbero continuare il trattamento iniziale fino a completa risoluzione dell'attacco (dovrebbe essere considerata l'opzione di ridurre gradualmente la dose nei pazienti con comorbidità multiple/insufficienza epatica o renale) (15). Il gruppo di lavoro sottolinea che i possibili eventi avversi gastrointestinali ed ematologici devono essere sempre considerati quando si prescrive la colchicina così come la sicurezza cardiovascolare, gastrointestinale e renale quando si prescrivono FANS e COXIB. Ai pazienti che assumono FANS o COXIB dovrebbero essere co-prescritti agenti gastroprotettori (17, 21). L'artrocentesi e l'iniezione di corticosteroidi sono molto efficaci nell'artrite acuta monoarticolare e possono essere il trattamento di scelta nei pazienti con comorbidità (21). Per 1 o 2 articolazioni di grandi dimensioni si possono considerare l'artrocentesi e l'iniezione intra-articolare di corticosteroidi (la dose dipende dalla dimensione dell'articolazione e dalla presenza di trattamento orale). Un breve ciclo di corticosteroidi orali (30-35 mg al giorno di equivalente prednisonico per 3-5 giorni o prednisone 0,5 mg/kg al giorno a dose piena per 5-10 giorni e poi sospensione oppure a dose piena per 2-5 giorni e poi riduzione graduale per 7-10 giorni fino a sospensione) o una singola iniezione di corticosteroide intramuscolare (triamcinolone acetonide intramuscolare 60 mg) seguito da prednisone orale come sopra sono alternative in pazienti che non sono in grado di tollerare FANS/COXIB/colchicina e nei quali l'iniezione intra-articolare non è praticabile (15, 21). Il gruppo di lavoro ha evidenziato che il monitoraggio del diabete e dell'ipertensione arteriosa dovrebbe essere considerato quando si prescrivono i corticosteroidi. La terapia sistemica (21) e la terapia di combinazione (15) sono appropriate per l'attacco di gotta grave, in particolare per le forme poliarticolari o per attacchi che coinvolgono diverse grandi articolazioni. Infine, terapie di combinazione accettabili possono includere l'inizio simultaneo di dosi piene (o quando appropriato, dosi di profilassi) di:

- 1) colchicina e FANS o COXIB,
- 2) corticosteroidi orali e colchicina,
- 3) corticosteroidi intra-articolari con tutte le altre modalità (15).

Il gruppo di lavoro è concorde sul rischio di tossicità sinergica gastrointestinale che potrebbe insorgere con l'uso di FANS o COXIB e corticosteroidi sistemici in combinazione.

### **RACCOMANDAZIONE 5**

### Terapia di seconda linea e complementare per la gotta acuta

Nei pazienti con gotta acuta non responsivi ad appropriata terapia di prima linea è indicato lo switch ad altra terapia o combinazione (5, D). Nei pazienti non responsivi e con controindicazioni a colchicina, FANS, COXIB e corticosteroidi (orali e iniettivi), può essere considerato l'uso di inibitori dell'IL-1 (1, A canakinumab; 4, D anakinra). (Livello 1-5; Forza A-D)

Sintesi delle linee guida. La scelta della terapia di seconda linea e complementare nella gotta acuta è stata discussa in 3 CPG (Valutazione AGREE: R=2, R\*=1). Tutte le CPG raccomandano la sostituzione o l'aggiunta di terapia nel caso la prima linea sia insufficiente (15, 17, 21). Come nella terapia di prima linea, la scelta del farmaco dovrebbe essere guidata principalmente dai precedenti trattamenti, dal profilo di sicurezza e dalla preferenza del paziente.

Raccomandazioni/evidenza a supporto. ACR Part II 2012 (15), EULAR 2017 (17), BSR 2017 (21).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro ha riconosciuto che possono essere considerati gli inibitori dell'IL-1 canakinumab (150 mg per via sottocutanea) o anakinra (100 mg per via sottocutanea al giorno per 3 giorni consecutivi), ma solo canakinumab è approvato per l'uso nella gotta dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), mentre l'uso di anakinra è off-label.

Tuttavia, il gruppo di lavoro riconosce che la necessità di ridurre efficacemente i livelli di acido urico debba essere enfatizzata rispetto al blocco dell'IL-1; inoltre, le infezioni in atto sono importanti controindicazioni all'uso di inibitori dell'IL-1. Infine, il riposo articolare, l'elevazione e l'esposizione al freddo delle articolazioni interessate, l'uso di archetti alza coperte e l'applicazione di borsa del ghiaccio possono rappresentare un complemento terapeutico efficace nella gestione dell'attacco.

### RACCOMANDAZIONE 6

# Tempistica del trattamento dell'iperuricemia nella gotta

I pazienti con gotta dovrebbero essere pienamente informati e coinvolti nel processo decisionale riguardante l'uso e la tempistica di inizio della terapia ipouricemizzante (2, B). L'importanza di assumere la terapia ipouricemizzante con regolarità e continuità al fine di prevenire la ricorrenza degli attacchi di gotta dovrebbe essere spiegata (2, B). La terapia ipouricemizzante è indicata fin dalla prima diagnosi in tutti i pazienti con attacchi acuti ricorrenti, tofi, artropatia da urati e/o calcoli renali, o con livelli di uricemia molto elevati (>8.0 mg/dl; 480 umol/l) e/o comorbidità (insufficienza renale, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca) (1, A). (Livello 1-5: Forza A-D)

Sintesi delle linee guida. La tempistica del trattamento dell'iperuricemia in corso di gotta è stata discussa in 2 CPG (Valutazione AGREE: R=1, R\*=1). Due CPG raccomandano che la terapia ipouricemizzante sia considerata in tutti i pazienti con una diagnosi di gotta, con particolare attenzione a pazienti selezionati (17, 21). Solo una CPG è a sfavore dell'inizio della terapia ipouricemizzante a lungo termine nella maggior parte dei pazienti dopo il primo attacco di gotta o nei pazienti con attacchi non frequenti (20).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2017 (17), BSR 2017 (21).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro concorda che la terapia ipouricemizzante sia consigliata ai pazienti con le seguenti caratteristiche: attacchi ricorrenti (≥2 attacchi in 12 mesi), artrite cronica gottosa, danno articolare, uso di diuretici e primo attacco di gotta in età giovanile (<40 anni) (17, 21). Tutti gli ipouricemizanti dovrebbero essere iniziati a dosi basse, poi aumentate fino al raggiungimento del valore ottimale di uricemia (14, 16, 17, 21). Il clinico dovrebbe accertarsi che i pazienti siano consapevoli dell'importanza di continuare la terapia ipouricemizzante durante un attacco (14). I pazienti dovreb-

bero essere supportati durante la riduzione dei livelli di uricemia in quanto tale processo può causare un incremento degli attacchi di gotta durante questa fase (21). Infine, sarebbe meglio ritardare l'inizio della terapia fintanto che l'infiammazione non si è risolta in quanto la terapia ipouricemizzante è discussa meglio quando il paziente non ha dolore (21).

# **RACCOMANDAZIONE 7**

# Terapia ipouricemizzante di prima linea nella gotta

Nei pazienti con normale funzione renale, l'allopurinolo è raccomandato come terapia ipouricemizzante di prima linea (2, B). La dose iniziale di allopurinolo dovrebbe essere bassa (non superiore a 100 mg al giorno per qualsiasi paziente) e successivamente incrementata, se richiesto, per raggiungere i livelli ottimali di uricemia (1, A). (Livello 1-2; Forza A-B)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 4 CPG sulla scelta della terapia ipouricemizzante di prima linea (Valutazione AGREE: R=3, R\*=1). C'è accordo sul ruolo dell'allopurinolo quale agente ipouricemizzante di prima linea e la scelta dell'allopurinolo rispetto a febuxostat è esplicitamente raccomandata in tre CPG (16, 17, 21), mentre una CPG raccomanda parimenti l'uso di allopurinolo o di febuxostat (14).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. ACR Part I 2012 (14), 3e Initiative (16), EULAR 2017 (17), BSR 2017 (21).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro è concorde sull'uso dell'allopurinolo quale trattamento di prima linea e sulla strategia di incremento graduale della dose. La dose di allopurinolo dovrebbe essere incrementata di 100 mg al giorno ogni 2-4 settimane, se richiesto, fino a un massimo di 600-800 mg al giorno. Finché non saranno disponibili studi di confronto diretto tra allopurinolo e febuxostat (e altri ipouricemizzanti) in linea con la strategia raccomandata di incremento graduale di posologia, l'allopurinolo dovrebbe essere considerata come prima opzione. Inoltre, l'uso di allopurinolo e la strategia di incremento sono economicamente sostenibili (29, 30). Infine, febuxostat è approvato in Italia per la prescrizione a carico del SSN nella gotta quando i livelli di uricemia o la malattia non sono controllati dall'allopurinolo o quando l'allopurinolo non è tollerato (AIFA - nota 91).

# **RACCOMANDAZIONE 8**

# Terapia ipouricemizzante di seconda linea e di combinazione nella gotta

Se l'obiettivo terapeutico di uricemia non può essere raggiunto con un'appropriata dose di allopurinolo o l'allopurinolo non è tollerato, le alternative successive da considerare includono altri XOI (febuxostat) (1, A). Nei pazienti resistenti o intolleranti agli XOI possono essere usati gli agenti uricosurici (1, A). Nei pazienti che non raggiungono l'obiettivo terapeutico con dosi ottimali di monoterapia, un agente uricosurico può essere usato in combinazione con uno XOI (3, C). L'uricasi come monoterapia dovrebbe essere considerata solo nei pazienti con gotta grave nei quali tutte le altre terapie sono fallite o controindicate (2, C). (Livello 1-3; Forza A-C)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 4 CPG rivolte alla scelta della terapia ipouricemizzante successiva alla prima linea (Valutazione AGREE: R=3, R\*=1). Tre CPG raccomandano l'uso di uno XOI o di un uricosurico o di una combinazione come seconda linea ipouricemizzante (14, 16, 17). Una CPG raccomanda l'uso di uno XOI alternativo, mentre gli uricosurici e le combinazioni sono raccomandate come terza linea (21). Le uniche due CPG che discutono il ruolo dell'uricasi ne raccomandano l'uso come terapia di ultima linea (16, 17).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. ACR Part I 2012 (14), 3e Initiative (16), EULAR 2017 (17), BSR 2017 (21).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro concorda che febuxostat dovrebbe essere iniziato come terapia di seconda linea alla dose di 80 mg al giorno e, se necessario, incrementato dopo 4 settimane a 120 mg al giorno per raggiun-

gere l'obiettivo terapeutico (21). L'uso di febuxostat come terapia di seconda linea è risultato economicamente sostenibile (29, 30). Tra gli uricosurici, il lesinurad (200 mg al dì in associazione a uno XOI) è l'unico uricosurico approvato per l'uso nella gotta in Italia (33), mentre il probenecid e il benzbromarone non sono commercialmente disponibili in Italia e l'uso del sulfinpirazone è off-label. Il probenecid (500-2000 mg al giorno) e il sulfinpirazone (200-800 mg al giorno) possono essere usati in caso di funzionalità renale normale o lievemente insufficiente, e il benzbromarone (50-200 mg al giorno) anche in caso di insufficienza renale da lieve a moderata (14, 21). Storia di urolitiasi ed elevata uricosuria rappresentano una controindicazione agli ipouricemizzanti uricosurici (14). Altri agenti con effetti uricosurici clinicamente significativi, come il losartan e fenofibrati, non dovrebbero essere usati come ipouricemizzanti di prima scelta, ma possono essere considerati in caso di trattamento dell'ipertensione arteriosa e della dislipidemia, rispettivamente, come componenti di una strategia ipouricemizzante combinata (17, 21). Per l'ipertensione arteriosa possono essere considerati anche i calcioantagonisti e per l'iperlipidemia le statine (17, 21). Anche i supplementi di vitamina C (500-1500 mg al giorno) hanno un debole effetto uricosurico (21). Infine, è possibile considerare l'alcalinizzazione delle urine (ad es. con citrato di potassio 60 mEq al giorno) monitorando il pH urinario, in aggiunta all'incremento dell'idratazione, come strategia di gestione del rischio di urolitiasi (14, 21). Nonostante evidenze di elevata qualità abbiano mostrato l'efficacia delle uricasi nella riduzione dei livelli di uricemia, la pegloticasi è stata ritirata dal commercio e non è disponibile in Italia; la rasburicasi è stata utilizzata con successo in una serie di pazienti con gotta grave, ma l'uso è off-label in Italia.

# RACCOMANDAZIONE 9

# Profilassi dell'attacco acuto

La profilassi dovrebbe essere iniziata insieme o appena prima di iniziare la terapia

ipouricemizzante e il trattamento profilattico raccomandato è la colchicina (1, A). Nei
pazienti che non tollerano la colchicina o
nel caso la colchicina sia controindicata,
FANS o COXIB a basse dosi possono essere usati come alternativa, stante l'assenza di controindicazioni e intolleranza al
loro utilizzo (1, A). Se colchicina, FANS
o COXIB sono non tollerati, controindicati
o inefficaci, basse dosi di glucocorticoidi
possono essere usate (5, D).
(Livello 1-5; Forza A-D)

Sintesi delle linee guida. La profilassi dell'attacco acuto di gotta quando si inizia la terapia ipouricemizzante è stata discussa in 6 CPG (Valutazione AGREE: R=4. R\*=2). Il consenso sull'importanza della profilassi è trasversale tra le CPG (15-18, 20, 21). Tre CPG raccomandano la colchicina come prima linea e FANS (o COXIB) come seconda linea (16, 17, 21) e una CPG raccomanda o la colchicina o i FANS come prima linea (15). Basse dosi di glucocorticoidi non sono raccomandate come scelta terapeutica di prima linea da 4 CPG (15-17, 21) mentre la scelta del tipo di farmaco per la profilassi non è stata affrontata da 2 CPG (18, 20).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. ACR Part II 2012 (15), 3e Initiative 2014 (16), EULAR 2017 (17), T2T 2017 (18), ACP Management 2017 (20), BSR 2017 (21).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro concorda che la dose profilattica di colchicina debba essere 0,5-1 mg al giorno, e debba essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Basse dosi di FANS (ad es. naprossene 250 mg due volte al giorno) sono consigliate in associazione agli inibitori di pompa protonica (quando indicati) (15, 17, 21). La bassa dose di glucocorticoidi suggerita è ≤10 mg al giorno di prednisone (15). La profilassi è raccomandata almeno nei primi 6 mesi di terapia ipouricemizzante. Si dovrebbe comunque considerare una durata ulteriore di 3-6 mesi dopo il raggiungimento dei livelli raccomandati di uricemia (3 mesi in assenza di tofi all'esame clinico, 6 mesi in presenza di uno o più tofi) (15).

# **RACCOMANDAZIONE 10**

# Interventi sugli stili di vita

I fattori di rischio modificabili dovrebbero essere affrontati principalmente attraverso l'educazione e il supporto del paziente (2, B). Ai pazienti dovrebbero essere fornite indicazioni per un sano stile di vita che includano: ridurre l'eccesso ponderale, eseguire regolare esercizio fisico, cessare il fumo, evitare l'eccesso di alcool, cibi ricchi in purine e bevande con zuccheri dolcificanti contenenti fruttosio (5, D; 2, B per i fattori dietetici).

(Livello 2-5; Forza B-D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 5 CPG rivolte agli interventi di tipo non farmacologico correlati allo stile di vita (Valutazione AGREE: R=4, R\*=1). Tutte le CPG concordano sull'utilità di fornire ai pazienti con gotta informazioni sullo stile di vita (14-17, 21).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. ACR Part I 2012 (14), ACR Part II 2012 (15), 3e Initiative 2014 (16), EULAR 2017 (17), BSR 2017 (21).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro riconosce che debba essere promossa una dieta bilanciata povera di grassi e zuccheri aggiunti per la salute cardiovascolare e il controllo delle comorbidità quali obesità, sindrome metabolica, diabete mellito, dislipidemia e ipertensione arteriosa, (14, 21). Dovrebbero essere evitati: bevande con zuccheri dolcificanti contenenti fruttosio, cibi ricchi di purine (interiora e frattaglie, ad es. animelle, fegato, reni), un eccessivo introito di bevande alcoliche (definito come >2 porzioni al giorno per gli uomini e >1 per le donne, in particolare la birra, ma anche vino e superalcolici), qualsiasi consumo di alcolici durante gli attacchi ricorrenti di gotta o gotta evoluta in scarso controllo (14, 21). Si dovrebbero limitare le porzioni di manzo, di agnello e maiale, di pesce e frutti di mare ad alto contenuto di purine (come le sardine, molluschi e crostacei), succhi di frutta, dessert, zucchero, sale da cucina, sughi e salse (14). Si dovrebbero favorire nella dieta: latte scremato e/o yogurt a basso contenuto di grassi, i fagioli di soia e vegetali fonte di proteine, le fibre e le ciliegie, l'esercizio fisico per il raggiungimento di una buona forma fisica, la cessazione del fumo (14, 21). I pazienti in sovrappeso dovrebbero essere incoraggiati a modifiche dietetiche per una graduale riduzione del peso corporeo e il raggiungimento e il mantenimento di un indice di massa corporea favorevole per lo stato di salute generale (14, 21).

### RACCOMANDAZIONE 11

# Considerazioni sulla gestione di speciali gruppi di pazienti

Nei pazienti con insufficienza renale grave, per gli attacchi acuti di gotta dovrebbero essere evitati colchicina e FANS. Nei pazienti con insufficienza renale (di qualsiasi grado) l'allopurinolo può essere usato con aggiustamenti posologici e monitoraggi ravvicinati per eventi avversi e tossicità (ad es. prurito, eruzioni cutanee, elevazione delle transaminasi) (4, D). Se l'obiettivo di uricemia non può essere raggiunto, febuxostat può essere usato come farmaco alternativo (2, B).

Nei pazienti che non possono assumere terapie orali, gli attacchi acuti di gotta possono essere gestiti con corticosteroidi intraarticolari, intravenosi o intramuscolari e corticotropina (2, C).

In sottopopolazioni ad alto rischio per gravi reazioni da ipersensibilità all'allopurinolo (ad es. Coreani con insufficienza renale cronica al terzo stadio o superiore, e Cinesi di etnia Han e Tailandesi indipendentemente dalla funzione renale) lo screening per HLA—B\*5801 dovrebbe essere considerato prima dell'inizio (1, A). (Livello 1-4; Forza A-D)

Sintesi delle linee guida. La gestione di gruppi di pazienti meritevoli di speciale attenzione è stata discussa in 6 CPG (Valutazione AGREE: R=4, R\*=2). Tutte le CPG riconoscono che le comorbidità associate alla gotta possono influenzare la terapia e la prognosi e dovrebbero essere clinicamente valutate e trattate regolarmente. È raccomandata cautela nella prescrizione di farmaci in pazienti con comorbidità, in particolare in caso di insufficienza renale (14-18, 21). Una CPG sottolinea l'avvertenza

per reazioni avverse gravi all'allopurinolo in specifiche popolazioni (14) e una CPG prende in considerazione i pazienti che non posso assumere terapie orali (15).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. ACR Part I 2012 (14), ACR Part II 2012 (15), 3e Initiative 2014 (16), EULAR 2017 (17), T2T 2017 (18), BSR 2017 (21).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro riconosce che nei pazienti con insufficienza renale, la dose di colchicina per la profilassi dell'attacco acuto (0,5-1 mg al giorno) debba essere ridotta e che pazienti e medici debbano essere consapevoli del potenziale neurotossico e/o di tossicità muscolare della colchicina (17). La dose di allopurinolo dovrebbe essere aggiustata sulla base della clearance della creatinina e dovrebbe essere iniziata a basse dosi giornaliere (50-100 mg), poi incrementata molto gradualmente (50 mg) fino al raggiungimento dell'obiettivo di uricemia. La dose massima dovrebbe essere più bassa che nella normale funzionalità renale e può essere aumentata sopra i 300 mg al giorno fintanto che siano garantite un'adeguata educazione del paziente e il monitoraggio della tossicità da farmaco (16, 17, 21). Il febuxostat può essere usato senza aggiustamento della dose, eccetto che nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/minuto (17).

Nei pazienti che non possono assumere terapia orale, l'attacco acuto di gotta può essere trattato con corticosteroidi intra-articolari (la dose varia a seconda della dimensione dell'articolazione), intravenosi/intramuscolari (metilprednisolone 0,5-2 mg/kg iniziale, ripetibile; la dose successiva sarà determinata sulla base della risposta) (15); infine, può essere preso in considerazione il ricorso a corticotropina per via iniettiva (dose iniziale ACTH 25-40 UI, pari a tetracosactide 0,25-0,40 mg, ripetibile; la successiva dose sarà determinata sulla base della risposta) (15, 31).

# **RACCOMANDAZIONE 12**

# Politerapia

La co-prescrizione di colchicina con inibitori forti della Glicoproteina-P e/o CYP3A4,

come la ciclosporina o la claritromicina, dovrebbe essere evitata (1, A). Nei casi di insufficienza renale o trattamento con statine, pazienti e medici dovrebbero essere consapevoli del potenziale rischio di neurotossicità e/o tossicità muscolare con l'uso di colchicina nella profilassi dell'attacco acuto (2, B). Se i diuretici dell'ansa o tiazidici sono utilizzati per il trattamento dell'ipertensione (e non dell'insufficienza cardiaca), la sostituzione del diuretico, se possibile, e una terapia anti-ipertensiva alternativa possono essere prese in considerazione (4, D). (Livello 1-4; Forza A-D)

Sintesi delle linee guida. La ricerca ha identificato 2 CPG che affrontano il tema della co-prescrizione farmacologica nella terapia della gotta (Valutazione AGREE: R=1, R\*=1) (17, 21). Un'altra CPG include avvertimenti sulla combinazione di farmaci specifici nel trattamento della gotta (14). Raccomandazioni/evidenza a supporto. EULAR 2017 (17), BSR 2017 (21).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro sottolinea, inoltre, l'importanza delle informazioni contenute nelle schede tecniche dei farmaci, in particolare: la co-prescrizione di allopurinolo e mercaptopurina/azatioprina non è raccomandata e quando la combinazione non può essere evitata la dose di mercaptopurina/azatioprina dovrebbe essere ridotta (approssimativamente di un quarto della dose usuale), dato che è noto che il suo metabolismo ne sia inibito (34): febuxostat non dovrebbe essere usato in combinazione con altri farmaci substrati della xantina ossidasi, come mercaptopurina /azatioprina e allopurinolo dal momento che studi di interazione farmacologica non sono stati condotti (32); la terapia ipouricemizzante orale dovrebbe essere sospesa durante il trattamento con pegloticasi per evitare di mascherare la perdita dell'effetto di riduzione dell'uricemia associato ad aumentato rischio di reazioni all'infusione (35).

# **RACCOMANDAZIONE 13**

# Trattamento dei tofi

Il trattamento dei tofi è in prima istanza medico, volto a una persistente riduzione dei livelli di uricemia (2, B). La chirurgia è indicata solo in casi selezionati (ad es. neuropatia da compressione, effetto meccanico dannoso e/o infezione) (2, B). (Livello 1-2; Forza A-B)

Sintesi delle linee guida. Il trattamento della gotta grave tofacea è stato discusso da 3 CPG (Valutazione AGREE: R=2, R\*=1). Tutte le CPG concordano sulla terapia farmacologica come prima scelta (14, 16, 17), mentre l'approccio chirurgico è stato considerato da una sola CPG (16). Un'altra CPG riporta considerazioni speciali per la gotta tofacea grave refrattaria ai trattamenti (21). Raccomandazioni/evidenza a supporto. ACR Part I 2012 (14), 3e Initiative (16), EULAR 2017 (17).

Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro riconosce che il trattamento medico dei tofi è preferibile rispetto all'approccio chirurgico salvo caso selezionati.

# Raccomandazioni per il monitoraggio della gotta

# **RACCOMANDAZIONE 14**

#### Obiettivi terapeutici

Gli obiettivi terapeutici sono rappresentati dai livelli di uricemia, assenza di attacchi di gotta e risoluzione dei tofi (2, C); il monitoraggio dovrebbe includere i livelli di uricemia, la frequenza degli attacchi di gotta e la dimensione dei tofi (1, B). In tutti i pazienti con gotta, un'uricemia <6,0 mg/dl (<360 umol/l) dovrebbe essere raggiunta e mantenuta costantemente (1, A). In tutti i pazienti con gotta grave, come in caso di presenza di tofi, artropatia cronica o frequenti attacchi. l'obiettivo dovrebbe essere un'uricemia <5,0 mg/dl (<300 μmol/l) (3, D). Livelli di uricemia <3,0 mg/dl (<180 µmol/l) non sono raccomandati nel lungo termine per la possibilità di effetti avversi che si possono associare a livelli di uricemia molto bassi (3, D). (Livelli 1-3; Forza A-D)

Sintesi delle linee guida. La scelta degli obiettivi terapeutici nella gotta è stata affrontata in 5 CPG (Valutazione AGREE: R=3, R\*=2). Tutte le CPG raccomandano

principalmente l'uso dei livelli di uricemia come obiettivo terapeutico e per il monitoraggio. Quattro CPG raccomandano livelli di uricemia <6,0 mg/dL (14, 16-18) e una CPG <5,0 mg/dL (21). Tre CPG suggeriscono obiettivi basati su altri parametri clinici (sintomi della gotta e tofi) in aggiunta all'uricemia (14, 16, 21).

Raccomandazioni/evidenza a supporto. ACR Part I 2012 (14), 3e Initiative (16), EULAR 2017 (17), T2T 2017 (18), BSR 2017 (21). Dall'evidenza alla raccomandazione. Il gruppo di lavoro riconosce che l'uricemia debba essere misurata regolarmente (ogni 2-4 settimane durante l'incremento della terapia ipouricemizzante e una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico ogni 6 mesi). Inoltre, la terapia ipouricemizzante dovrebbe essere aggiustata per raggiungere il target terapeutico (14). Dopo alcuni anni di successo terapeutico, nei pazienti con gotta grave in cui i tofi sono risolti e il paziente è privo di sintomi, la dose di ipouricemizzanti può essere aggiustata per mantenere l'uricemia a livelli inferiori all'obiettivo meno restrittivo di 6,0 mg/dl (360 µmol/l) (17, 18, 21). L'acido urico urinario dovrebbe essere monitorato durante la terapia con uricosurici (14).

# Confronto con le precedenti raccomandazioni

Queste raccomandazioni contengono importanti differenze rispetto alle precedenti linee guida SIR 2013 sulla gotta (10).

In primo luogo, è stata adottata la metodologia dell'*ADAPTE collaboration* e molteplici CPG sono state utilizzate per produrre una CPG completa che si adatti al contesto italiano.

Per secondo, sono state aggiunte nuove raccomandazioni sulla diagnosi e sul monitoraggio. Una raccomandazione è stata dedicata interamente alla diagnosi dal momento che il gruppo di lavoro ha ritenuto che il trattamento ottimale della gotta nella pratica clinica incominci dall'identificazione dei pazienti nei quali è opportuno impostare una terapia. Per quanto riguarda gli obiettivi terapeutici, sono stati confermati i livelli di uricemia <6 mg/dl e introdotti i nuovi <5 mg/dl per i pazienti con gotta

grave e >3 mg/dl per tutti i pazienti sulla base delle recenti evidenze scientifiche e del parere degli esperti a livello internazionale (36, 37).

La strategia terapeutica personalizzata rispetto al fenotipo di malattia e alla presenza di comorbidità è rimasta invariata. L'importanza dello screening delle comorbidità della diagnosi e il successivo monitoraggio è stata sottolineata dato che le comorbidità sono i principali determinanti della scelta della terapia, della prognosi e dell'aspettativa di vita in questi pazienti (38) e richiedono un approccio multidisciplinare (39). Colchicina (a basse dosi) e/o i FANS o COXIB sono stati confermati quali trattamento di prima linea della gotta acuta e sono state fornite indicazioni sulla tempistica del trattamento, la scelta della prima e della seconda linea, incluse le terapie di combinazione e quelle complementari. Inoltre, sono stati aggiunti aggiornamenti sugli inibitori dell'IL-1, discutendo i limiti di tale approccio.

L'efficacia in prima linea e la sostenibilità economica dell'allopurinolo sono state confermate (29, 30).

Inoltre, sono state osservate una minor mortalità totale e per eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con allopurinolo rispetto al febuxostat (40).

Dopo la lunga assenza di farmaci uricosurici indicati per la gotta salvo le prescrizioni off-label nel panorama italiano, le raccomandazioni generali su questa classe di ipouricemizzanti sono state mantenute dal momento che il lesinurad, un inibitore selettivo del riassorbimento dell'acido urico, è stato approvato per la prescrizione SSN nella gotta. Nuovi studi sono attesi nella fase di commercializzazione per poter fornire specifiche raccomandazioni.

La scelta e il tempo di inizio della terapia ipouricemizzante sono un argomento ancora controverso e le raccomandazioni sono basate principalmente sul parere degli esperti. La maggior parte delle CPG concorda sull'inizio della terapia ipouricemizzante in tutti i pazienti con diagnosi di gotta, mentre solo l'ACP ha espresso una raccomandazione a sfavore. Il gruppo di lavoro concorda con la posizione del *Gout*,

Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network contrario alla raccomandazione dell'ACP in relazione al possibile impatto sul trattamento dei pazienti affetti da gotta (41).

I trattamenti farmacologici sono considerati il principale trattamento della gotta, ma gli interventi non farmacologici hanno ancora un ruolo riconosciuto. L'importanza dell'educazione dei pazienti e dello stile di vita sono stati confermati, nonostante l'assenza di evidenze di elevata qualità e la natura generica delle raccomandazioni sostanzialmente rivolte alle comorbidità. In queste raccomandazioni, la sicurezza dei farmaci per la gotta è stata particolarmente enfatizzata dal momento che le reazioni avverse, benché non comuni, possono essere molto gravi in specifiche sottopopolazioni come nei pazienti noti per insufficienza renale cronica.

Queste linee guida hanno alcuni limiti. Innanzitutto, l'aggiornamento bibliografico è condizionato all'ultima ricerca bibliografica delle linee guida incluse (marzo 2016) (20) e le evidenze scientifiche successive non sono state considerate. Inoltre, le valutazioni farmaco-economiche sono limitate per via della scarsità degli studi presenti in letteratura, ma l'evidenza disponibile è stata presa in considerazione in queste linee guida.

# Aggiornamento delle linee guida

Queste linee guida, che hanno ricevuto l'*endorsement* della SIR, sono da intendersi come *guida* e non sostituiscono il giudizio clinico individuale dal momento che possono non applicarsi in tutti i pazienti e in tutti i contesti clinici. La SIR pianifica di revisionare queste raccomandazioni in futuro per valutare il loro stato di aggiornamento e la necessità di includere le novità scientifiche sul trattamento della gotta.

Conflitti d'interesse: N.U. dichiara una borsa SIR e consulenze per Mundipharma Pharmaceuticals; I.P. dichiara una borsa SIR e un advisory board per Abbvie; R.R. dichiara di essere coinvolta in una task force EULAR per l'aggiornamento delle raccomandazioni sul trattamento dell'artrosi della mano; M.M. dichiara una borsa SIR,

partecipazioni ad advisory board per Celgene e Sanofi e altro da Lilly, Alfa Wassermann, Merck Sharp & Dohme; A.B. dichiara una partecipazione ad advisory board per GlaxoSmithKline; S.P. dichiara una borsa SIR, partecipazioni ad advisory board per Abbvie, Celgene, Janssen, Biogen, Bristol Myers Squibb, Sanofi, e a scientific advice per Baldacci, e Chiesi; A.A. dichiara una borsa SIR; C.A.S. dichiara consulenze per Astra-Zeneca. Tutti gli altri autori hanno dichiarato l'assenza di conflitti d'interessi.

Contributo degli autori: Tutti gli autori sono stati coinvolti nella realizzazione del manoscritto e nella revisione critica dei contenuti e tutti gli autori hanno approvato la versione finale delle raccomandazioni. Progettazione e disegno dello studio: C.A.S., N.U., I.P., M.M., A.B., S.P., A.A. Revisione sistematica e valutazione delle linee guida: N.U., I.P. Analisi e discussio-

ne delle raccomandazioni: N.U., I.P., R.R., L.C., G.F., M.M., A.B., S.P., A.A., C.A.S.

Finanziamenti: Per la realizzazione di queste raccomandazioni non è stato ricevuto alcun finanziamento da enti pubblici, dal settore commerciale od organizzazioni no-profit. Il supporto non economico, quali gli spazi per i meeting e i servizi di segreteria, sono stati forniti dalla SIR con la finalità di permettere lo svolgimento dei lavori descritti.

Ringraziamenti: Gli Autori ringraziano tutti i partecipanti alla revisione esterna (in ordine alfabetico coloro i quali hanno dato il consenso alla pubblicazione): Atteritano M., Bartoletti P.L., Bellasi A., Borghi C., Caprioli M., Ceccarelli F., Cimmino M.A., D'Alessandro G., Desideri G., Dritan Q., Govoni M., Montecucco M., Santo L., Tirri E., Trifirò E., Venturino F., Tonolo S. Si ringrazia Solazzo T. della Segreteria SIR per il supporto fornito nella gestione delle comunicazioni.

# APPENDICE 1 PAROLE CHIAVE PER LA RICERCA SISTEMATICA

# Medline via Pubmed

("Gout" [MeSH Terms] OR "Gout" [Text Word] OR "Gouts" [Text Word] OR "Gouty arthritis" [Text Word] OR "tophus" [Text Word] OR "tophi" [Text Word] OR "Gout suppressants" [MeSH Terms] OR "Gout suppressants" [Text Word] OR "Antigout agents" [Text Word] OR "Antihyperuricemics" [Text Wordl OR " Xanthine oxidase inhibitor "[Text Word] OR "Uricosuric agents" [MeSH Terms] OR "Uricosuric agents" [Text Word] OR "Urate oxidase" [MeSH Terms] OR "Urate oxidase" [Text Word] OR "Uricase" [Text Word] OR "Allopurinol" [MeSH Terms] OR "Allopurinol" [Text Word] OR "Febuxostat" [MeSH Terms] OR "Febuxostat" [Text Word] OR "Probenecid" [MeSH Terms] OR "Probenecid" [Text Word] OR [MeSH Terms] OR "Benzbromarone" "Benzbromarone" [Text Word] OR "Pegloticase" [Text Word] OR "Colchicine" [MeSH Terms] OR "Colchicine" [Text Word]) AND ("Practice Guideline" [Publication Type] OR "Practice Guidelines As Topic" [MeSH Terms] OR "Practice Guideline" [Text Word] OR "Practice Guidelines" [Text Word] OR "Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines As Topic" [MeSH Terms] OR "Guideline" [Text Word] OR "Guidelines" [Text Word] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus" [MeSH Terms] OR "Consensus" [Text Word] OR "Recommendation" [Text Word] OR "Recommendations" [Text Word] OR "Best Practices" [Text Word] OR "Best Practices" [Text Word]) AND ("2007/01/01" [PDAT]: "2017/ 12/31" [PDAT])

### **Embase**

('gout'/exp OR 'gout' OR 'arthragra'/exp OR 'arthraga' OR 'arthritis urica'/exp OR 'arthritis urica' OR 'arthritis, gouty'/exp OR 'arthritis, gouty' OR 'gouty arthritis'/exp OR 'gouty arthritis' OR 'gouty attack/exp' OR 'gouty attack' OR 'urate inflammation/exp' OR 'urate inflammation' OR 'uric arthritis/ exp' OR 'uric arthritis' OR 'cheiragra'/exp OR 'cheiragra' OR 'chiragra'/exp OR 'chiragra' OR 'antigout agent'/exp OR 'antigout agent' OR 'antigout agents'/exp OR 'antigout agents' OR 'gout suppressants'/exp OR 'gout suppressants' OR 'allopurinol'/exp or 'allopurinol' OR 'febuxostat'/exp OR 'febuxostat' OR 'uricosuric agent'/exp OR 'uricosuric agent' OR 'uricosuric agents'/ exp OR 'uricosuric agents' OR 'uricosuric'/ exp OR 'uricosuric' OR 'uricosurics'/exp

'uricosurics' OR 'uricosuricum'/exp OR 'uricosuricum' OR 'benzbromarone'/ exp OR 'benzbromarone' OR 'probenecid'/ exp OR 'probenecid' OR 'urate oxidase'/ exp OR 'urate oxidase' OR 'uricase'/exp OR 'uricase' OR 'pegloticase'/exp OR 'pegloticase' OR 'colchicine'/exp OR 'colchicine') AND ('practice guideline'/exp OR 'practice guideline' OR 'practice guidelines'/exp OR 'practice guidelines' OR 'clinical practice guideline'/exp OR 'clinical practice guideline' OR 'clinical practice guidelines'/exp OR 'clinical practice guidelines' OR 'clinical practice guidelines as topic'/exp OR 'clinical practice guidelines as topic' OR 'guideline'/ exp OR 'guideline' OR 'guidelines'/exp OR 'guidelines' OR 'guidelines as topic'/exp OR 'guidelines as topic' OR 'consensus development'/exp OR 'consensus development' OR 'consensus development conference'/exp OR 'consensus development conference' OR 'consensus development conferences'/exp OR 'consensus development conferences' OR 'consensus development conferences as topic'/exp OR 'consensus development conferences as topic' OR 'consensus'/exp OR 'consensus' OR 'recommendation' OR 'recommendations') AND [2007-2017]/py AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

### APPENDICE 2

RISULTATI DELLA VALUTAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI (PUNTEGGIO 1-10)
DA PARTE DI UNA COMMISSIONE ESTERNA MULTIDISCIPLINARE (N=19). UN PUNTEGGIO
PARI O SUPERIORE A 7 È STATO ESPLICITATO A PRIORI COME IL MINIMO PER POTER
CONSIDERARE LA RACCOMANDAZIONE ACCETTABILE PER LA PRATICA CLINICA

N° Raccomandazione	Punteggio, mediana (range)
1	8 (6-10)
2	10 (6-10)
3	9 (7-10)
4	9 (8-10)
5	8 (6-10)
6	9 (6-10)
7	10 (6-10)
8	9 (7-10)
9	9 (6-10)
10	10 (7-10)
11	8 (5-10)
12	9 (4-10)
13	10 (7-10)
14	10 (7-10)

# **APPENDICE 3**

# SINTESI DELL'EVIDENZA A SUPPORTO DELLE RACCOMANDAZIONI E CONSIDERAZIONI SU BENEFICI, DANNI E APPLICAZIONE DELLE STESSE

# Raccomandazione 1: diagnosi

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. La 3e Initiative e ACP concordano che l'analisi del liquido sinoviale è lo standard di riferimento per valutare le prestazioni diagnostiche degli algoritmi clinici, dei risultati laboratoristici e di imaging come l'ecografia, la radiografia convenzionale e la tomografia computerizzata a doppia energia (Siviera F 2014, Qaseem A 2017a). La 3e Initiative ha stabilito attraverso il consenso degli esperti che è necessaria la rilevazione dei cristalli di urato monosodico (Siviera F 2014). L'ACP 2017 ha sottolineato che l'evidenza per le analisi alternative ai cristalli di UMS nel liquido sinoviale è limitata a studi osservazionali o studi insufficienti. Gli algoritmi clinici e l'imaging dovrebbero essere ulteriormente testati per essere utilizzati a scopi di routine clinica (Qaseem A 2017a).

Benefici, danni e barriere. Benefici: una diagnosi accurata di gotta è determinante per un appropriato trattamento. Danni: una diagnosi non corretta o tardiva comportano un inadeguato o inappropriato trattamento. L'aspirazione del liquido sinoviale per l'analisi dei cristalli di UMS è associata soprattutto a eventi avversi non seri, come il dolore lieve postprocedura, e raramente a eventi avversi seri come l'artrite settica. Nessun evento avverso è riportato

per la tomografia computerizzata a doppia energia e l'ultrasonografia. Non ci sono studi per l'ultrasonografia nè esame obiettivo/algoritmi. Barriere: l'analisi del liquido sinoviale per l'identificazione dei cristalli di urato monosodico e l'uso di tecniche di imaging avanzate (tomografia computerizzta a doppia energia e ultrasonografia) può rivelarsi difficile in alcuni ambienti nella pratica clinica di routine (disponibilità, costi e necessità di personale formato e attrezzature specifiche).

# Raccomandazione 2: valutazione delle comorbidità

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. Le comorbidità associate alla gotta e l'importanza dello screening e la necessità di trattare queste comorbidità sono ben riconosciute da studi osservazionali e studi di popolazioni (Sing JA 2011, Primatesta P 2011, De Vera MA 2010, Teng GG 2012).

Benefici, danni e barriere. Benefici: riconoscere e trattare precocemente le malattie che notoriamente possono essere associate alla gotta, come la sindrome metabolica, le malattie cardiovascolari, e le malattie renali. Riconoscere le cause inusuali di gotta (potenziali cause genetiche o acquisite di overproduzione di acido urico) e trattarle in modo appropriato. Danni:

esporre i pazienti a un eccesso di esami e test; costi del Sistema Sanitario. Barriere: un esteso screening può richiedere tempo e risulta difficile da implementare in ambienti non selezionati.

# Raccomandazione 3: tempistica del trattamento dell'attacco acuto di gotta

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. Questa raccomandazione è basata soprattutto sull'opinione degli esperti, sull'esperienza dei pazienti e sui risultati riferiti dai pazienti. Due RCT hanno dimostrato la riduzione del dolore entro 24 h dal trattamento con FANS (Garcia de la Torre I 1987) e con colchicina (Terkeltaub RA 2010). Uno studio supporta la possibilità di fornire ai pazienti le istruzioni per iniziare il trattamento senza necessità di consultare il loro medico curante (Ress F 2013). Benefici, danni e barriere. Benefici: il trattamento precoce nei pazienti che hanno ricevuto una educazione completa al trattamento può ridurre la necessità di terapie a lungo termine e l'accesso alle strutture sanitarie. Danni: l'incoraggiamento all'automedicazione può disincentivare il paziente al follow-up in vista di una strategia treat-to-target. Può aumentare il rischio di eventi avversi dovuti a inadeguato uso di farmaci. Barriere: I pazienti possono non essere inclini o

idonei all'automedicazione a causa della compliance.

# Raccomandazione 4: terapia di prima linea per la gotta acuta

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. Le evidenze ottenute da RCT sono insufficienti e non permettono di prioritizzare tra queste opzioni (Wechalekar MD 2014). L'efficacia della colchicina e dei FANS era stata dimostrata in RCT (Terkeltaub RA 2010, Ahern MJ 1987, Garcia de la Torre I 1987). Basse dosi di colchicina erano più efficaci di alte dosi ma con un profilo di sicurezza confrontabile con quelle del placebo mentre alte dosi sono associate in maniera significativa alla probabilità di eventi avversi (Terkeltaub RA 2010). La prescrizione di FANS ad alte dosi nella gotta acuta dovuta alla severità del dolore e dell'infiammazione è basata su un ampio consenso degli esperti (Khanna D 2012b, Hui M 2017). L'equivalente efficacia di FANS e prednisone era mostrata in 2 RCT (Janssens HJ 2008, Rainer TH 2016). Piccoli studi osservazionali e opinioni degli esperti suggeriscono che l'iniezione intra-articolare e intramuscolare di steroidi può essere un efficace trattamento per l'attacco acuto di gotta (Fernandez C 1999, Alloway JA 1993, Siegel LB 1994). La scelta è, a discrezione del medico prescrittore, basata sulle caratteristiche del paziente e sulla presenza/assenza di controindicazioni. Sebbene sia stata trovata nella maggior parte dei pazienti a cui vengono prescritti i FANS almeno una controindicazione in confronto alla minoranza dei pazienti che ricevono colchicina (Keenan RT 2011), i FANS sono usati più spesso della colchicina nella pratica clinica generale (Roddy E 2007). Come riportato in un sondaggio, sono comunemente usate le combinazioni di agenti come FANS, colchicina, o corticosteroidi orali/intrarticolari. (Schlesinger N 2006).

Benefici, danni e barriere. Benefici: in aggiunta all'evidenza di efficacia simile tra farmaci, la dose ottimale del trattamento farmacologico per l'attacco acuto può migliorare i problemi di sicurezza. Danni: la colchicina può produrre effetti collaterali gastrointestinali, più frequentemente diarrea. L'interazione dei farmaci con inibitori del citocromo P450 3A4 e Pglicoproteina e l'insufficienza renale severa possono incrementare altamente il rischio di eventi avversi. I FANS sono associati a eventi avversi gastrointestinali minori (dispepsia) e maggiori (perforazioni, ulcere e sanguinamenti) più frequentemente che gli inibitori della cicloossigenasi e i costicosteroidi. L'uso a lungo termine di alte dosi di FANS può causare insufficienza renale cronica mentre l'uso a lungo termine di corticosteroidi è associato con eventi avversi che sono dose e durata dipendenti e possono influire diffusamente sull'organismo (disforia, disordini dell'umore, elevazione dei livelli di glucosio nel sangue, immunosoppressione, e ritenzione di liquidi). La terapia di combinazione può incrementare il rischio di eventi avversi, in particolare in pazienti con multiple controindicazioni. Barriere: in Italia la colchicina è disponibile solo in compresse da 1 mg ed è controindicata nei pazienti con insufficienza renale severa. L'iniezione intraarticolare di corticosteroidi può non essere praticata negli ambulatori di medicina generale.

# Raccomandazione 5: terapia di seconda linea e complementare per la gotta acuta

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. Una definizione uniforme di inadeguata risposta alla terapia farmacologica iniziale per l'attacco acuto di gotta manca in letteratura e una diagnosi alternativa alla gotta dovrebbe essere sempre considerata nei non-responder. Un RCT ha dimostrato che l'anticorpo anti-IL1b, canakinumab (150 mg sc) è efficace se comparato con i 40 mg im di triamcinolone acetonide (Schlesinger N 2011, Schlesinger N 2011). Un RCT ha dimostrato che la proteina di fusione anti IL- $1\alpha/1\beta$  rilonacept (320mg sc) non procura beneficio rispetto all'indometacina (Terkeltaub RA 2013). Un trial non controllato su anakinra (100 mg sc al giorno per 3 giorni consecutivi) e uno studio retrospettivo del suo uso off-label hanno suggerito che può essere efficace e sicuro nei pazienti che falliscono o non possono assumere più la terapia convenzionale (Ghosh P 2013). Un piccolo RCT ha mostrato che il ghiaccio topico è efficace quando aggiunto al prednisolone e alla colchicina (Moi JH 2014). La terapia analgesica aggiuntiva a base di paracetamolo è basata sull'opinione degli esperti (Siviera F 2014). L'efficacia della medicina tradizionale cinese, incluse le erbe e l'agopuntura, non sono supportate da sufficiente evidenza

#### (Qaseem A 2017b).

Benefici, danni e barriere. Benefici: controllo ottimale della malattia severa. Danni: è aumentato il rischio di sepsi nei pazienti che ricevono gli anti-IL1. L'uso di biologici anti-IL1 può sottostimare l'importanza di bassi livelli di acido urico. La strategia dei biologici anti-IL1 è di solito non costo-efficace. Barriere: I prescrittori dovrebbero essere consapevoli del potenziale bisogno di ottenere un'approvazione per la richiesta di finanziamento individuale prima di usare anti IL1. L'uso di anakinra non è consentito per la gotta ed è frequentemente limitato dalle reazioni nel sito di iniezione. Rilonacept non è disponibile in commercio in Italia.

# Raccomandazione 6: tempistica del trattamento dell'iperuricemia nella gotta

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. L'importanza di assicurare una completa informazione ed il coinvolgimento del paziente nel processo decisivo è evidenziato al fine di avvalersi di un'aderenza alla terapia ipouricemizzante come osservato negli studi e in un sondaggio (Rees F 2013, Harrold LR 2012, Li OH 2013, Te Karu L 2013). L'impatto della terapia ipouricemizzante (allopurinolo e febuxostat) sui livelli di acido urico è stata dimostrata da evidenze provenienti da 4 RCT di alta qualità (Schumacher HR Jr 2008, Becker MA 2005, Becker MA 2010, Becker MA 2009). Dunque, l'efficacia del trattamento dei pazienti con attacchi ricorrenti (≥2 episodi per anno), tofi e artrite gottosa cronica è supportata da revisioni sistematiche e metanalisi (Faruque LI 2013, Sriranganathan MK 2014, Ye P 2013). Grandi trial basati su evidenze osservazionali hanno mostrato consistentemente che un'appropriata terapia ipouricemizzante riduce la frequenza di flare di gotta, le dimensioni e il numero di tofi ed evita il loro ripetersi (entro 6 mesi) (Schumacher HR Jr 2008, Becker MA 2005, Becker MA 2008, Wu EO 2009, Khanna PP 2013, Hamburger MI 2012), forse migliorando la qualità della vita (Strand V 2012, Richette P 2012). Comunque, la raccomandazione di considerare il trattamento con ipouricemizzanti in tutti i pazienti con gotta è basata solo sull'opinione degli esperti (Rothenbacher D 2011). Nessuno studio mirato è disponibile sui benefici a lungo termine (≥12 mesi) dopo il primo attacco o rari attacchi (< 2 attacchi per anno) nei pazienti con un singolo o sporadici attacchi di gotta (< 2 per anno). Il trattamento precoce nei pazienti con comorbidità cardiovascolari e renali è supportato da uno studio di coorte. L'avvio del trattamento ipouricemizzante è tradizionalmente ritardato dopo il primo attacco (2 settimane dopo). Comunque, in due piccoli RCT l'inizio dell'allopurinolo (200-300 mg) durante un attacco acuto di gotta comparato con un inizio ritardato, non peggiora né la durata dei flare né la loro severità (Taylor TH 2012, Hill EM 2015). Inoltre, è ampiamente diffusa la pratica basata sull'opinione degli esperti di posporre la discussione sulla terapia ipouricemizzante dopo la risoluzione dell'attacco acuto in quanto potrebbe garantire che l'informazione sia meglio recepita (Khanna D 2012b, Hui M 2017).

Benefici, danni e barriere. Benefici: L'individuazione dei pazienti che necessitano di un trattamento ipouricemizzante a lungo termine può evitare di somministrare ipouricemizzanti in pazienti che non ne beneficiano. Il trattamento precoce può prevenire un carico di acido urico nei pazienti con gotta all'esordio e l'evoluzione nella malattia severa. L'educazione del paziente può migliorare l'aderenza al trattamento ipouricemizzante che è uno dei maggiori problemi nel fallimento della terapia della gotta. Danni: la prescrizione indiscriminata di ipouricemizzanti a tutti i pazienti può incrementare il tasso di eventi avversi dovuti all'esposizione non necessaria al farmaco. Barriere: l'educazione del paziente può essere dispendiosa in termini di tempo e difficile da implementare in ambienti non selezionati.

# Raccomandazione 7: terapia ipouricemizzante di prima linea nella gotta

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. L'allopurinolo è un analogo delle purine che agisce come inibitore della xantino-ossidasi. L'efficacia e la sicurezza dell'allopurinolo sono state studiate in molti trial sia a confronto con placebo, febuxostat, benzbromarone, colchicina e probenecid, sia considerando allopurinolo in terapia continuativa versus terapia intermittente e a differenti dosi di allopurinolo (Seth R 2014). Nei RCT, l'allopurinolo a 300 mg al giorno è stato più efficace del placebo (Schumacher HR Jr 2008), ma meno efficace del febuxostat 80 e 120 mg al giorno (Schumacher HR Jr 2008, Becker MA 2010). L'allopurinolo a dosaggi giornalieri di 300 mg o meno è spesso associato al non raggiungimento del target raccomandato di acido urico sierico in molti pazienti. La dose media che risulta richiesta per raggiungere un target di 6 mg/dl di uricemia è stata di 400 mg al giorno con un elevato tasso di successo fino a 800 mg al giorno. Comunque, una dose elevata di allopurinolo è efficace nel ridurre i livelli di uricemia e generalmente ben tollerata e se iniziato a basse dosi (100 mg al dì) riduce il flare precoce di gotta (Rees F 2013, Jennings CG 2014).

Benefici, danni e barriere. Benefici: L'uso di allopurinolo come ipouricemizzante di prima linea è efficace, non costoso, e facile da titolare e ben tollerato dalla maggior parte dei pazienti. Danni: la titolazione o l'incremento della dose insufficienti possono non essere associate con il raggiungimento del target di uricemia raccomandato. Comunque, iniziare con una dose di allopurinolo alta può incrementare il rischio di eventi avversi inclusa la sindrome da ipersensibilità con rash, eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), necrolisi epidermica, sindrome di Stevens-Johnson, e malattie di organi maggiori con tossicità epatica e renale. Barriere: la strategia della titolazione può ri-

chiedere un follow-up stretto che non può essere assicurato in ambienti non selezionati.

# Raccomandazione 8: terapia ipouricemizzante di seconda linea e di combinazione nella gotta

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. Febuxostat è un potente inibitore della xantinoossidasi selettivo non purinico ed è metabolizzato nel fegato. L'escrezione renale non è la sua principale via di eliminazione e ciò permette il suo uso nei pazienti con lieve-moderata insufficienza renale (GFR >30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) sebbene i dati siano insufficienti sul suo uso nell'insufficienza renale severa. L'efficacia del febuxostat nel ridurre i livelli di acido urico sierico e il rischio di flare di gotta è stato dimostrato in revisioni sistematiche e metanalisi di RCT. Rispetto all'allopurinolo 300 mg, il febuxostat (80 mg e 120 mg/die) è più efficace nel ridurre i livelli di acido urico sierico ma non nel ridurre il rischio di flare. Il febuxostat è generalmente ben tollerato: le reazioni severe di ipersensibilità cutanea sono molto rare e i dati non supportano alcuna crossreattività con allopurinolo ma è necessario un attento follow-up di questi pazienti. Il trattamento con febuxostat nei pazienti con storia di cardiopatia ischemica e insufficienza cardiaca congestizia non è raccomandato dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ma studi sulla sua sicurezza cardiovascolare sono in corso. Una revisione sistematica e una metanalisi di due RCT riconoscono gli uricosurici tradizionali (sulfinpirazone, probenecid, benzbromarone) come componenti importanti di una terapia ipouricemizzante globale. Tuttavia, in Europa l'uso del benzbromarone è stato limitato per via di rari report di epatotossicità. Il solo uricosurico disponibile al momento e approvato per la gotta in Italia è il lesinurad (Agenzia Europea del Farmaco), mentre il probenecid e il benzbromarone non sono disponibili in commercio e il sulfinpirazone non è approvato per l'utilizzo nella gotta. Tutti i tradizionali uricosurici devono essere usati con cautela nei pazienti con urolitiasi e hanno un'efficacia limitata nell'insufficienza renale lieve (benzbromarone meno del sulfinpirazone e probenecid) (Perez-Ruiz F 1999), sebbene siano controindicati nell'insufficienza renale. La raccomandazione per una terapia di combinazione tra inibitori della xantino-ossidasi e uricosurici è basata su studi limitati su allopurinolo, probenecid, benzbromarone o sulfinpirzione versus allopurinolo da solo. RCT hanno dimostrato che lesinurad è efficace in combinazione con allopurinolo (Saag KG 2014) e nuove evidenze sono attese. Sebbene un case report abbia mostrato che l'allopurinolo in combinazione con febuxostat e benzbromarone possa essere efficace nel ridurre i livelli di uricemia (Maekawa M 2014), un'importante informazione da scheda tecnica consiglia di evitare la combinazione del febuxostat con altri substrati della xantina ossidasi, come l'allopurinolo, se non necessario poiché non sono stati effettuati studi sulle interazioni tra questi farmaci. (Khanna

D 2012a) (Agenzia Europea del Farmaco). In caso di refrattarietà o intolleranza a dosi convenzionali e appropriate di ipouricemizzanti può essere considerata un'uricasi (pegloticasi and rasburicasi) (Sriranganathan MK 2014). Pegloticasi è somministrato attraverso un'infusione ev (8 mg in 250 mg in soluzione fisiologica in 2 ore) ogni 2 settimane con premedicazione con antistaminici e cortisonici per ridurre il rischio di reazioni all'infusione in aggiunta a basse dosi di colchicina o FANS per la profilassi dei flare (Sundy JS 2011, Baraf HS 2013, Lipsky PE 2014). Il pegloticasi è controindicato nei pazienti con deficit della glucosio 6 fosfato deidrogenasi (rischio di emolisi) ed è richiesta cautela in caso di concomitante scompenso cardiaco congestizio (Hui M 2017). Non c'è consenso circa la durata del trattamento con pegloticasi, un accordo è stato raggiunto nel considerare uno switch, se possibile, agli ipouricemizzanti orali una volta che i tofi siano scomparsi (Hui M 2017). Nonostante il parere favorevole dell'EMA sul rapporto rischio-beneficio del medinale a base di pegloticasi, nel luglio 2016 l'autorizzazione alla sua commercializzazione è stata ritirata nell'Unione Europea per ragioni commerciali (Agenzia Europea del Farmaco). Rasburicasi è stato usato con successo in alcuni pazienti con severa refrattarietà, ma ha mostrato una grande potenziale immunogenicità (Richette P 2007). Una metanalisi di RCT ha dimostrato che la supplementazione con vitamina C (in particolare >500 mg/die) può ridurre i livelli di acido urico sierico (Juraschek SP 2011), ma il debole effetto uricosurico è insufficiente per essere usato come monoterapia (Stamp LK 2013). Il lieve effetto uricosurico dell'antipertensivo (Wurzner G 2011, Choi HK 2012) e dell'ipolipidemizzante fenofibrato sono documentati e dovrebbe essere considerata la loro efficacia ipouricemizzante addizionale quando somministrati ai pazienti con gotta che assumono ipouricemizzanti come allopurinolo e benzbromarone (Takahashi S 2003). Oltre al losartan, potrebbero essere considerati i calcio-antagonisti (Abdellatif AA 2014), e sono state ulteriormente documentate le proprietà uricosuriche delle statine (Ogata N 2010, Takagi H 2012).

Benefici, danni e barriere. Benefici: l'uso di un approccio a step può ridurre il rischio di eventi avversi e avere un buon profilo costo-efficacia. La terapia di combinazione con ipouricemizzanti può ottimizzare ulteriormente il trattamento della gotta. Danni: il raggiungimento dei target di uricemia può essere lento e i pazienti possono essere esposti a un sovraccarico di acidi urici. Uricasi ha un grande potenziale di immunogenicità con alto rischio di reazione all'infusione e anafilassi. Barriere: gli uricosurici non sono disponibili in Italia ad eccezione del lesinurad che è il solo autorizzato per l'uso nella gotta. Il pegloticasi è stato ritirato nell'Unione Europea. Il rasburicasi non è stato autorizzato per il trattamento della gotta e i prescrittori dovrebbero essere consapevoli che dovrebbe essere necessaria l'approvazione per il loro uso off-label così

come la richiesta di risorse prima dell'uso. Queste limitazioni, la via di somministrazione e il potenziale grado di immunogenicità del rasburicasi e pegloticasi determinano la necessità di inviare i pazienti a centri secondari e terziari.

#### Raccomandazione 9: profilassi dell'attacco acuto

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. Quando si inizia il trattamento ipouricemizzante è noto che la frequenza degli attacchi di gotta possa essere incrementata a causa della dispersione dei cristalli di urato monosodico durante la fase iniziale di dissoluzione dei depositi. Studi di alta qualità dimostrano la necessità della profilassi (basse dosi di colchicina o di fans) contro i flare nei pazienti che iniziano la terapia ipouricemizzante (Seth R 2014, Latourte A 2014). Comunque, basse dosi iniziali e lento incremento della dose di ipouricemizzante possono essere considerate come parte integrante della prevenzione dei flare (Rees F 2013). Quando viene avviata la terapia con febuxostat (dose di inizio di 80 mg), la profilassi dei flare è particolarmente importante, dal momento che il rischio di flare è maggiore a causa del suo effetto ipouricemizzante superiore a quello iniziale di allopurinolo (100 mg) (Faruque LI 2013). RCT supportano l'uso di colchicina e di FANS per la profilassi dei flare (Paulus HE 1974, Borstad GC 2004, Wortmann RL 2010, Terkeltaub RA 2011). Come alternativa a entrambi, l'uso di prednisone può essere considerato ma nessuna evidenza supporta l'uso di corticosteroidi per la profilassi dei flare (Hui M 2017). Gli inibitori dell'IL1 sono stati studiati per la profilassi dei flare, ma nessuno è attualmente approvato per questa indicazione (Schlesinger N 2011, Karimzadeh H 2006, Mitha E 2013, Schumacher HR Jr 2013, Sundy JS 2013). La durata ottimale della profilassi è al momento non chiara (Seth R 2014, Karimzadeh H 2006). Continuare il trattamento profilattico per più di 8 settimane è più efficace di una durata più breve e i flare non aumentano nei trial che utilizzano una profilassi fino a 6 mesi (Schumacher HR Jr 2008, Becker MA 2005, Becker MA 2010, Wortmann LR 2010). I dati di letteratura sono insufficienti per supportare l'ulteriore prosecuzione della profilassi farmacologica e, pertanto, le raccomandazioni sono basate sull'opinione degli esperti (Khanna D 2012b). Benefici, danni e barriere. Benefici: Un'appropriata profilassi può migliorare l'aderenza alla terapia ipouricemizzante che è nota essere bassa. Danni: la profilassi a lungo termine può esporre i pazienti a eventi avversi senza impatto sulla gestione dell'artrite gottosa. Barriere: nessuna.

# Raccomandazione 10: interventi sugli stili di vita

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. Ci sono dati crescenti circa l'importanza dell'educazione nella gotta e circa i consigli generali sullo stile di vita (Rees F 2013). Le conoscenze attuali derivano in gran parte da studi epidemiologici. Il consumo di carne, frutti di mare, bevande alcoliche (in particolare birra e alcolici), bevande contenenti fruttosio e zuccherate espongono a un alto rischio di gotta e di attacchi ricorrenti di gotta (Choi HK 2004, Choi HK 2004, Choi HK 2010, Choi HK 2008, Singh JA 2011, Zhang Y 2012, Neogi T 2014). Sono disponibili pochi dati circa il ruolo protettivo rispetto allo sviluppo di gotta e flare di malattia per diete a basso contenuto giornaliero di grassi, latte scremato arricchito di glicomacropeptidi, introito di folati, consumo di caffè, dieta ad alto contenuto di fibre e frutta (soprattutto quella ricca di vitamina C e le ciliegie) (Dalbeth N 2012, Zhang Y 2012). Tuttavia, una generale mancanza di evidenze specifiche ottenute da trial ha reso disponibile solo un approccio generale basato sulla dieta e su misure di stile di vita raccomandate per la promozione e il mantenimento della salute ideale e prevenzione delle comorbidità pericolose per la vita nei pazienti con gotta, incluse la malattia coronarica e l'obesità, la sindrome metabolica, il diabete mellito, l'iperlipidemia, e l'ipertensione. Infine, la dieta e l'adeguamento dello stile di vita non sono sufficienti ad abbassare i livelli di acido urico e/o a ridurre il numero di attacchi di gotta (Choi HK 2010, Singh JA 2011).

Benefici, danni e barriere. Benefici: ottimizzazione della gestione della gotta oltre il trattamento farmacologico e le strategie terapeutiche aggiuntive. Danni: enfasi sulla dieta e interventi di stile di vita possono indebitamente superare i trattamenti farmacologici che sono fondamentali nella gestione della gotta. Barriere: professionisti della salute necessitano di training specializzati, l'educazione del paziente è dispendiosa in termini di tempo, e può essere difficile da implementare in ambienti non selezionati.

# Raccomandazione 11: considerazioni speciali nella gestione di alcuni gruppi di pazienti

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. La malattia renale cronica e la nefrolitiasi sono molto comuni nei pazienti con gotta e la gestione di questi pazienti può essere difficile. La dose orale di colchicina dovrebbe essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (eGFR 10-50 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>) ed è controindicata nelle malattie renali più severe a causa di incrementata tossicità (specialmente miopatia) (Wallace SL 1991). Similarmente, alte dosi di FANS dovrebbero essere evitate in caso di insufficienza renale moderato-severa a causa della possibilità di un danno renale acuto (Ungprasert P 2015) sebbene nessuna evidenza di una accelerata progressione della malattia renale cronica è stata trovata nei pazienti con moderato-severa insufficienza renale trattata con basse dosi di FANS (Nderitu P 2013). La profilassi con basse dosi di colchicina, aggiustate per la funzione renale, è ritenuta un'opzione più sicura delle basse dosi di FANS (Curiel RV 2012, Abdellatif AA 2014). In quei pazienti con malattia renale cronica l'uso di corticosteroidi (orali o intraarticolari) è basato sull'esperienza clinica e il

consenso degli esperti. Il rischio maggiore nell'uso dell'allopurinolo nei pazienti con insufficienza renale è lo sviluppo di reazioni avverse severe, tra cui la DRESS, la sindrome Stevensens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica la cui causa farmacologica più frequente in Europa è l'allopurinolo (Halevy S 2008). Comunque, ridurre la dose iniziale di allopurinolo in maniera appropriata alla funzionalità renale sembra ridurre il rischio di ipersensibilità dell'allopurinolo senza alcun incremento nella tossicità (Stamp LK 2011). Tuttavia, i risultati non sono consistenti (Vazquez-Mellado J 2001) e l'aggiustamento della dose in base alla funzione renale ha portato raramente ad un'adeguata riduzione dei livelli di SUA. Soggetti con aumentato rischio sono i portatori dell'allele HLA-B\*5801 e di origine Coreana con stadio 3 o superiore di malattia renale cronica, o di origine Cinese di discendenza Han o Thailandese (Jung JW 2011, Hung SI 2005, Tassaneeyakul W 2009, Hershfield MS 2013, Zineh I 2011). In individui ad alto rischio, prima di iniziare l'allopurinolo dovrebbe essere considerato il test HLA-B\*5801 e prescritto un farmaco alternativo all'allopurinolo nei casi HLA-B\*5801 positivi. Il febuxostat si è dimostrato essere più efficace dell'allopurinolo nei pazienti con malattia renale cronica (Becker MA 2010, Reinders MK). Il benzbromarone che è maggiormente metabolizzato dal fegato è un'opzione ma non è raccomandato nei pazienti con eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (Perez-Ruiz F 1999, Fujimori S 2011). Per trattare gli attacchi di gotta nei pazienti che non possono assumere farmaci per bocca che sono frequenti in ambienti ospedalieri a causa di condizioni chirurgiche o mediche, sporadici studi offrono diverse opzioni come l'iniezione intraarticolare di corticosteroidi, metilprednisone intravenoso e intramuscolare, e la corticotropina sintetica sottocutanea (Groff GD 1990, Janssens HJ 2008).

Benefici, danni e barriere. Benefici: riduzione e prevenzione dei maggiori eventi avversi correlati alla terapia farmacologica della gotta nei pazienti con insufficienza renale o in popolazioni speciali. Danni: trattamento insufficiente della gotta in questi pazienti. Barriere: eseguire il test HLA–B\*5801 può essere ristretto ai centri terziari e screenare tutti i pazienti con gotta ha un rapporto costo-efficacia elevato.

# Raccomandazione 12: politerapia

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. Questa raccomandazione sottolinea esplicitamente la necessità di fare attenzione alla co-prescrizione con P-glicoproteina e/o inibitori del CYP3A4 73 e con statine prima di prescrivere la colchicina al fine di evitarne l'uso combinato o di ridurne il dosaggio (Khanna D 2012b, Richette P 2017). Le interazioni maggiori con la colchicina includono quelle con la claritromicina, eritromicina, ciclosporina, disulfiram, verapamil e ketoconazolo (Terkeltaub RA 2011, Keenan RT 2011). La coprescrizione di colchicina e statine richiede cautela, specialmen-

te nei pazienti con insufficienza renale, così come sono riportati i casi di miopatia e rabdomiolisi che conseguono all'uso combinato (Hsu WC 2002, Justiniano M 2007, Tufan A 2006). I diuretici si sono dimostrati associati con un incrementato rischio di gotta (Report Lancet 1981), in particolare tiazidici e i diuretici dell'ansa, ma non i diuretici risparmiatori di potassio (Hueskes BAA 2012). Comunque l'evidenza è insufficiente per raccomandare di sospendere i diuretici in tutti i pazienti con gotta (Hueskes BAA 2012).

*Benefici, danni e barriere.* Benefici: la prevenzione degli eventi avversi correlate alla sommistrazione nei pazienti con gotta. Danni: nessuno. Barriere: nessuna.

# Raccomandazione 13: trattamento dei tofi

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. È consigliabile inviare i pazienti con gotta severa tofacea sintomatica agli specialisti di riferimento (Khanna D 2012a, Hui M 2017). L'uso della chirurgia per trattare i tofi è riportato solo da case report e case series (Siviera F 2014).

Benefici, danni e barriere. Benefici: migliorare il trattamento della gotta severa e dei tofi. Danni: la chirurgia per i tofi può non essere risolutiva e i pazienti necessitano di essere ritrattati. Barriere: la chirurgia può non essere prontamente disponibile in ambienti non selezionati.

# Raccomandazione 14: obiettivi terapeutici

Sintesi dell'evidenza a supporto della raccomandazione. La strategia treat-to-target è raccomandata per ogni paziente con gotta (Klitz U 2017) e molti strumenti sono stati usati per monitorizzare i differenti obiettivi nei pazienti con gotta, includendo i marker biologici, le caratteristiche cliniche, i patient-reported outcomes e l'imaging (Becker MA 2009, Khanna PP 2011, Alvarez-Hernandez E 2008, Dalbeth N 2007, Perez-Ruiz F 2007). Un marker surrogato associato alla cura o controllo della gotta è l'uricemia (Siviera F 2014). I livelli <6 mg/dl sono sotto al punto di saturazione per i cristalli di urato monosodico (Bardin T 2015). Normali livelli di uricemia dissolvono i depositi di cristalli (Pascual E 2007) e la velocità di dissoluzione di cristalli dipende dai livelli di uricemia (Perez-Ruiz F 2007, Perez-Ruiz F 2002, Perez-Ruiz F 2011). Inoltre, i livelli di uricemia sono particolarmente utili per monitorare l'aderenza, visto che la scarsa aderenza alla terapia ipouricemizzante è uno dei problemi maggiori nei pazienti con gotta (Harrold LR 2009). Un target meno rigoroso di uricemia <6 mg/dl nel paziente stabile è suggerito dall'opinione degli esperti. D'altro lato, alcuni studi, ma non tutti, hanno suggerito che l'acido urico può essere protettivo contro le molte malattie neurodegenerative ed è stata osservata una possibile associazione tra livelli bassi di uricemia (<3 mg/dl) e alcune malattie neurodegenerative (Chen H 2009, Weisskopf MG 2007, Kim TS 2006, Abraham A 2014, Ascherio A 2009,

Euser SM 2009, Auinger P 2010, Paganoni S 2012, Jain S 2011). Infine, i dati sono insufficienti per determinare i criteri di interruzione della terapia ipouricemizzante, dato che è stata osservata un'alta ricorrenza di flare 5 anni dopo la sospensione della stessa (Loebl WY 1974, Perez-Ruiz F 2011).

Benefici, danni e barriere. Benefici: monitorare i pazienti gottosi può aiutare a migliorare l'aderenza al trattamento e la gestione totale della gotta. Danni: bassi livelli di uricemia (<3 mg/dl) potrebbero essere associati a malattie neurodegenerative. Barriere: oltre ai livelli di uricemia, il ruolo di altri outcome come la clinimetria, l'imaging e biomarker dovranno essere definiti chiaramente.

#### BIBLIOGRAFIA (ORDINE ALFABETICO)

- Abdellatif AA, Elkhalili N. Management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease. Am J Ther. 2014; 21: 523-34.
- Abeles Am. 2012 Abeles AM. Febuxostat hypersensitivity. J Rheumatol. 2012; 39: 659.
- Abraham A, Drory VE. Influence of serum uric acid levels on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. J Neurol. 2014; 261: 1133-8.
- Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. Aust NZJ Med. 1987; 17: 301-4.
- 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
- Alvarez-Hernández E, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Bernard-Medina AG, Espinoza J, et al. Validation of the Health Assessment Questionnaire disability index in patients with gout. Arthritis Rheum. 2008; 59: 665-9.
- Arellano F, Sacristán JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. Ann Pharmacother. 1993; 27: 337-43.
- Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, Eberly S, Watts A, Matson WR, et al. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. Arch Neurol. 2009; 66: 1460-8.
- Auinger P, Kieburtz K, McDermott MP. The relationship between uric acid levels and Huntington's disease progression. Mov Disord. 2010; 25: 224-8.
- Azevedo VF, Buiar PG, Giovanella LH, Severo CR, Carvalho M. Allopurinol, benzbromarone, or a combination in treating patients with gout: analysis of a series of outpatients. Int J Rheumatol. 2014; 2014; 263720.
- Baraf HS, Becker MA, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, Vazquez-Mellado J, Rehrig CD, et al. Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. Arthritis Res Ther. 2013; 15: R137.
- Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dl). Joint Bone Spine. 2015; 82: 141-3.
- Bardin T, Chalès G, Pascart T, Flipo RM, Korng Ea H, Roujeau JC, et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to al-

- lopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. Joint Bone Spine. 2016; 83: 314-7.
- Beard SM, von Scheele BG, Nuki G, Pearson IV. Cost-effectiveness of febuxostat in chronic gout. Eur J Health Econ. 2014: 15: 453-63.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Palo WA, Eustace D, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. Arthritis Rheum. 2005; 52: 916-23.
- Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2008; 27: 585-91.
- Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, Gorevic P, Greenwald M, Fessel J, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. J Rheumatol. 2009; 36: 1041-8.
- Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C.J Rheumatol. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. 2009; 36: 1273-82.
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, Mac-Donald P, Lloyd E, 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
- Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. J Rheumatol. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. 2004; 31: 2429-32.
- Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 185-96.
- Chen H, Mosley TH, Alonso A, Huang X. Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol. 2009; 169: 1064-9.
- Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. J Rheumatol. 2011; 38: 1957-9.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. N Engl J Med. 2004; 350: 1093-103.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet. 2004; 363: 1277-81.
- Choi HK, Curhan G.BMJ. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. 2008; 336: 309-12.
- Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. JAMA. 2010; 304: 2270-8.
- Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. Curr Opin Rheumatol. 2010; 22: 165-72.
- Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. BMJ. 2012; 344: d8190.

- Curiel RV, Guzman NJ. Challenges associated with the management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2012; 42: 166-78.
- Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. J Rheumatol. 2006; 33: 1646-50.
- Dalbeth N, Clark B, Gregory K, Gamble GD, Doyle A, McQueen FM. Computed tomography measurement of tophus volume: comparison with physical measurement. Arthritis Rheum. 2007; 57: 461-5.
- Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, Horne A, Wong S, Kuhn-Sherlock B, 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.
- De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, Kopec JA, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1162-4.
- Desager JP, Hulhoven R, Harvengt C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 1980; 20: 560-4) European Medicine Agency. Adenuric -EMEA/H/C/000777 -PSUSA/00001353/201704.
- European public assessment report Product Information. Last updated March 27th, 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/000777/WC500021812.pdf (accesso 25 Aprile 2018).
- European Medicine Agency. Krystexxa EMA/498114/2016. Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. July 21st, 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Public\_statement/2016/07/WC500210911.pdf (accesso 25 Aprile 2018).
- European Medicine Agency. Krystexxa -EMEA/H/C/002208 -PSUSA/00010046/201501. European public assessment report Product Information. Last updated July 22nd, 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/002208/WC500138318.pdf (accesso 25 Aprile 2018).
- European Medicine Agency. Zurampic EMEA/H/C/003932 -IA/0008. European public assessment report Product Information. Last updated July 6th, 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/003932/WC500203066.pdf (accesso 25 Aprile 2018).
- Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. Brain. Serum uric acid and cognitive function and dementia. 2009; 132: 377-82.
- Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N, Tjosvold L, Homik J, Tonelli M. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout.
- Fernández C, Noguera R, González JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. J Rheumatol. 1999; 26: 2285-6.
- Fernández C, Noguera R, González JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. J Rheumatol. 1999; 26: 2285-6.

- Fujimori S, Ooyama K, Ooyama H, Moromizato H. Efficacy of benzbromarone in hyperuricemic patients associated with chronic kidney disease. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2011: 30: 1035-8.
- Garcia de la Torre I. A comparative double-blind parallel study with tenoxicam vs placebo in acute gouty arthritis. Invest Med Int. 1987; 14: 92-7.
- Ghosh P, Cho M, Rawat G, Simkin PA, Gardner GC. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013; 65: 1381-4.
- Groff GD. 1990 Groff GD, Franck WA, Raddatz DA. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 1990; 19: 329-36.
- Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J Am Acad Dermatol. 2008; 58: 25-32.
- Hamburger MI, Tesser JRP, Skosey JL, Morton AH, Kilgore KM. Arthritis Rheum. Patterns of gout treatment and related outcomes in US community rheumatology practices: the relation between gout flares, time in treatment, serum uric acid level, and urate lowering therapy. 2012; 64(Suppl 10): S808-9.
- Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, Raebel MA, Fouayzi H, Yood RA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. Arthritis Res Ther. 2009; 11: R46.
- Harrold LR, Mazor KM, Peterson D, Naz N, Firneno C, Yood RA. Patients' knowledge and beliefs concerning gout and its treatment: a population based study. BMC Musculoskelet Disord. 2012; 13: 180.
- Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, Mushiroda T, Thorn CF, Klein TE, et al. Clin Pharmacol Ther. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. 2013; 93: 153-8.
- Hill EM, Sky K, Sit M, Collamer A, Higgs J. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. J Clin Rheumatol. 2015; 21:120-5.
- Hsu WC, Chen WH, Chang MT, Chiu HC. Colchicineinduced acute myopathy in a patient with concomitant use of simvastatin. Clin Neuropharmacol. 2002; 25: 266-8.
- Hueskes BA, Roovers EA, Mantel-Teeuwisse AK, Janssens HJ, van de Lisdonk EH, Janssen M. Use of diuretics and the risk of gouty arthritis: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2012; 41: 879-89.
- Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology (Oxford). 2017; 56: 1056-1059.
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102: 4134-9.
- Jain S, Ton TG, Boudreau RM, Yang M, Thacker EL, Studenski S, et al. The risk of Parkinson disease associated with urate in a community-based cohort of older adults. Neuroepidemiology. 2011; 36: 223-9.
- Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Lancet. Use of oral prednisolone or naproxen

- for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. 2008; 371: 1854-60.
- Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, Janssen M, Van de Lisdonk EH. Systemic corticosteroids for acute gout. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (2): CD005521.
- Jennings CG, Mackenzie IS, Flynn R, Ford I, Nuki G, De Caterina R, et al. Up-titration of allopurinol in patients with gout. Semin Arthritis Rheum. 2014; 44: 25-30.
- Jung JW, Song WJ, Kim YS, Joo KW, Lee KW, Kim SH, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 3567-72.
- Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Arthritis Care Res (Hoboken). Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2011; 63: 1295-306.
- Justiniano M, Dold S, Espinoza LR. Rapid onset of muscle weakness (rhabdomyolysis) associated with the combined use of simvastatin and colchicine. J Clin Rheumatol. 2007; 13: 266-8.
- Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. Ann Intern Med. 2014; 161: 617-26.
- Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P, Kabiri P. Different duration of colchicine for preventing recurrence of gouty arthritis. J Res Med Sci 2006; 11: 104-7.
- Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, Crittenden DB, Fisher MC, Goldfarb DS, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. Am J Med. 2011; 124: 155-63.
- Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, Crittenden DB, Fisher MC, Goldfarb DS, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. Am J Med. 2011; 124: 155-63.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, 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). 2012a; 64: 1431-46.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. 2012b; 64: 1447-61.
- Khanna PP, Perez-Ruiz F, Maranian P, Khanna D. Long-term therapy for chronic gout results in clinically important improvements in the health-related quality of life: short form-36 is responsive to change in chronic gout. Rheumatology (Oxford). 2011; 50: 740-5.
- Khanna P, Khanna D, Storgard C, Baumgartner S, Morlock R. A world of hurt: failure to achieve treatment goals in patients with gout requires a paradigm shift. Postgrad Med. 2016; 128: 34-40.
- Kiltz U, Smolen J, Bardin T, Cohen Solal A, Dalbeth N, Doherty M, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 632-638.
- Kim SC, Schmidt BM, Franklin JM, Liu J, Solomon DH, Schneeweiss S. Clinical and health care use characteristics of patients newly starting allopurinol, febuxostat, and colchicine for the treatment of gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013; 65: 2008-14.

- Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, Jang WY, Lee NJ, Kim JJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2006; 21: 344-8.
- Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (11): CD010457.
- Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. Rheumatology (Oxford). 2014; 53: 1920-6.
- Li QH, Dai L, Li ZX, Liu HJ, Zou CJ, Ou-Yang X, et al. Questionnaire survey evaluating disease-related knowledge for 149 primary gout patients and 184 doctors in South China. Clin Rheumatol. 2013; 32: 1633-40.
- Lipsky PE, Calabrese LH, Kavanaugh A, Sundy JS, Wright D, Wolfson M, et al. Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout. Arthritis Res Ther. 2014: 16: R60.
- Loebl WY, Scott JT. Withdrawal of allopurinol in patients with gout. Ann Rheum Dis. 1974; 33: 304-7. 14. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, 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.
- Lupton G. 1979 Lupton GP, Odom RB. The allopurinol hypersensitivity syndrome. J Am Acad Dermatol. 1979; 1: 365-74
- Maekawa M, Tomida H, Aoki T, Hishida M, Morinaga T, Tamai H. Successful treatment of refractory gout using combined therapy consisting of febuxostat and allopurinol in a patient with chronic renal failure. Intern Med. 2014; 53: 609-12.
- Meltzer M1, Pizzi LT, Jutkowitz E. Payer decision-making with limited comparative and cost effectiveness data: the case of new pharmacological treatments for gout. Evid Based Med. 2012; 17: 105-8.
- Mitha E, Schumacher HR, Fouche L, Luo SF, Weinstein SP, Yancopoulos GD, et al. Rilonacept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from the PRESURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Rheumatology (Oxford). 2013; 52: 1285-92.
- Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L, Edwards CJ, van der Heijde DM, Buchbinder R. Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews. J Rheumatol. 2014; 92 (Suppl.): 26-32.
- Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. Fam Pract. 2013; 30: 247-55.
- Neogi T, Chen C, Niu J, Chaisson C, Hunter DJ, Zhang Y. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study. Am J Med. 2014; 127: 311-8.
- Ogata N, Fujimori S, Oka Y, Kaneko K. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2010; 29: 321-4.
- Paganoni S, Zhang M, Quiroz Zárate A, Jaffa M, Yu H, Cudkowicz ME, et al. Uric acid levels predict survival in men

- with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 2012; 259: 1923-8.
- Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 1056-8.
- Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, Klinenberg JR, Bluestone R. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecidtreated patients. Arthritis Rheum. 1974; 17: 609-14.
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, Garcia-Erauskin G, 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.
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum. 2002; 47: 356-60.
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum. 2002; 47: 356-60.
- Perez-Ruiz F, Lioté F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? Arthritis Rheum. 2007; 57: 1324-8.
- Perez-Ruiz F, Martin I, Canteli B. J Rheumatol. Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout. 2007; 34: 1888-93.
- Perez-Ruiz F1, Herrero-Beites AM, Carmona L. A twostage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis. Arthritis Rheum. 2011; 63: 4002-6.
- Primatesta P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. BMC Musculoskelet Disord. 2011; 12: 103.
- Pui K, Gow PJ, Dalbeth N. Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population. J Rheumatol. 2013; 40: 872-6.
- Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA. Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017a; 166: 52-57.
- Qaseem A, Harris RP, Forciea MA. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017b; 166: 58-68.
- Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, Man CY, Tam LS, Choi YF, et al. Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016; 164: 464-71.
- Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-ofconcept observational study. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 826-30.
- Reinders MK, van Roon EN, Houtman PM, Brouwers JR, Jansen TL. Biochemical effectiveness of allopurinol and allopurinol-probenecid in previously benzbromaronetreated gout patients. Clin Rheumatol. 2007; 26: 1459-65.
- Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, van Roon EN, Delsing J, van de Laar MA, et al. A randomised controlled

- trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. Ann Rheum Dis. 2009: 68: 892-7
- Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, Delsing J, Griep EN, Hoekstra M, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 51-6.
- Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Lancet. 1981; 2: 539-43.
- Richette P, Brière C, Hoenen-Clavert V, Loeuille D, Bardin T. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. J Rheumatol. 2007; 34: 2093-8.
- Richette P. Debulking the urate load to feel better. J Rheumatol. 2012; 39: 1311-3.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 29-42.
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 1311-5.
- Rothenbacher D, Primatesta P, Ferreira A, Cea-Soriano L, Rodríguez LA. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. Rheumatology (Oxford). 2011; 50: 973-81.
- Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 90.
- Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S et al. Arthritis Rheum 2014; 66(Suppl 10): L10. Lesinurad, a novel selective uric acid reabsorption inhibitor, in two phase III clinical trials: combination study of lesinurad in allopurinol standard of care inadequate responders (CLEAR 1 and 2).
- Schlesinger N, Moore DF, Sun JD, Schumacher HR Jr. A survey of current evaluation and treatment of gout. J Rheumatol. 2006; 33: 2050-2.
- Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhlak A, Yücel AE, Richard D, Murphy V, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, doseranging study. Arthritis Res Ther. 2011; 13: R53.
- Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, De Meulemeester M, Rovensky J, Arulmani U, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1264-71.
- Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, De Meulemeester M, Rovensky J, Arulmani U, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1264-71.
- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in sub-

- jects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008; 59: 1540-8.
- Schumacher HR Jr, Evans RR, Saag KG, Clower J, Jennings W, Weinstein SP, et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acidlowering therapy: results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory efficacy study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64: 1462-70.
- Seth R, Kydd AS, Falzon L, Bombardier C, van der Heijde DM, Edwards CJ. Preventing attacks of acute gout when introducing urate-lowering therapy: a systematic literature review. J Rheumatol. 2014; 92(Suppl): 42-7.
- Siegel LB, Alloway JA, Nashel DJ. Comparison of adrenocorticotropic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. J Rheumatol. 1994; 21: 1325-7.
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. Curr Opin Rheumatol. 2011; 23: 192-202.
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. Curr Opin Rheumatol. 2011; 23: 192-202.
- Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd AS, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 328-35.
- So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res Ther. 2007: 9: R28.
- Sriranganathan MK, Vinik O, Falzon L, Bombardier C, van der Heijde DM, Edwards CJ. Interventions for tophi in gout: a Cochrane systematic literature review. J Rheumatol. 2014; 92(Supple): 63-9.
- Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML, Chapman PT. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. Arthritis Rheum. 2011; 63: 412-21.
- Stamp LK. 2012 Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. Arthritis Rheum. 2012; 64: 2529-36.
- Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, Drake JM, Zhang M, Chapman PT. Arthritis Rheum. Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomized controlled trial. 2013; 65: 1636-42.
- Stocker SL, Graham GG, McLachlan AJ, Williams KM, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between allopurinol and probenecid in patients with gout. J Rheumatol. 2011; 38: 904-10.
- Strand V, Khanna D, Singh JA, Forsythe A, Edwards NL. Improved health-related quality of life and physical function in patients with refractory chronic gout following treatment with pegloticase: evidence from phase III randomized controlled trials. J Rheumatol. 2012; 39: 1450-7.
- Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, et al. Efficacy and tolerability

- of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. JAMA. 2011; 306: 711-20.
- Sundy JS, Schumacher HR, Kivitz A, Weinstein SP, Wu R, King-Davis S, et al. Rilonacept for gout flare prevention in patients receiving uric acid-lowering therapy: results of RESURGE, a phase III, international safety study. J Rheumatol. 2014; 41: 1703-11.
- Takagi H, Umemoto T. Atorvastatin therapy reduces serum uric acid levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2012; 157: 255-7.
- Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M. Ann Rheum Dis. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. 2003; 62: 572-5
- Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B\*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. Pharmacogenet Genomics. 2009; 19: 704-9
- Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. Am J Med. 2012; 125: 1126-1134.e7.
- Te Karu L, Bryant L, Elley CR. Maori experiences and perceptions of gout and its treatment: a kaupapa Maori qualitative study. J Prim Health Care. 2013; 5: 214-22.
- Teng GG, Ang LW, Saag KG, Yu MC, Yuan JM, Koh WP. Mortality due to coronary heart disease and kidney disease among middle-aged and elderly men and women with gout in the Singapore Chinese Health Study. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 924-8.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. 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.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. Arthritis Rheum. 2011; 63: 2226-37.
- Terkeltaub RA, Schumacher HR, Carter JD, Baraf HS, Evans RR, Wang J, et al. Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. Arthritis Res Ther. 2013; 15: R25.
- Tufan A, Dede DS, Cavus S, Altintas ND, Iskit AB, Topeli A. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. Ann Pharmacother. 2006; 40: 1466-9.
- Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Intern Med. 2015; 26: 285-91.
- Vázquez-Mellado J1, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. Ann Rheum Dis. 2001; 60: 981-3.

- Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncl RW. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. J Rheumatol. 1991; 18: 264-9.
- Wechalekar MD, Vinik O, Moi JH, Sivera F, van Echteld IA, van Durme C, et al. The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including Cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors. J Rheumatol 2014; 92(Suppl): 15-25.
- Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Am J Epidemiol. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. 2007; 166: 561-7.
- Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of uratelowering therapy: analysis of data from three phase III trials. Clin Ther. 2010; 32: 2386-97.
- Wu EQ, Patel PA, Mody RR, Yu AP, Cahill KE, Tang J, 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.

- Würzner G, Gerster JC, Chiolero A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, 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.
- Ye P, Yang S, Zhang W, Lv Q, Cheng Q, Mei M, et al. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2013; 35: 180-9.
- Zhang Y, Chen C, Choi H, Chaisson C, Hunter D, Niu J, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1448-53.
- Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. Arthritis Rheum. 2012; 64: 4004-11.
- Zineh I, Mummaneni P, Lyndly J, Amur S, La Grenade LA, Chang SH, et al. Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness. Pharmacogenomics. 2011: 12: 1741-9.
- Zineh I, Mummaneni P, Lyndly J, Amur S, La Grenade LA, Chang SH, et al. Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness. Pharmacogenomics. 2011; 12: 1741-9.

#### **RIASSUNTO**

La gotta è una malattia cronica caratterizzata da aumentato rischio di mortalità precoce quando associata alla presenza di comorbidità. Il trattamento della gotta appare subottimale e le linee guida per la pratica clinica (CPG) possono svolgere un ruolo chiave nel miglioramento del trattamento. Dato il numero crescente di nuovi studi in letteratura, la Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha ritenuto opportuno aggiornare le raccomandazioni sulla gotta del 2013.

Applicando la metodologia del Guidelines International Network Adaptation Working Group, le esistenti CPG sulla gotta recentemente pubblicate sono state valutate (AGREE II) e adattate alle necessità del servizio sanitario italiano. Un gruppo di lavoro composto da reumatologi dell'Unità Epidemiologica SIR e clinici esperti di gotta hanno individuato i quesiti clinici utili alla revisione sistematica della letteratura. I destinatari di queste raccomandazioni sono i medici e i professionisti sanitari che si occupano di gotta nella pratica clinica. Pazienti adulti con sospetto o diagnosi di gotta rappresentano la popolazione di riferimento. Una commissione multidisciplinare esterna ha valutato le raccomandazioni prima della pubblicazione.

Dalla ricerca sistematica su database (Medline, Embase) e letteratura grigia, 8 CPG sono state selezionate e valutate da due revisori indipendenti. Dall'integrazione dell'evidenza scientifica riportata nelle CPG, sono state sviluppate 14 raccomandazioni con definiti livelli di evidenza. Ogni raccomandazione e il relativo impatto sulla pratica clinica sono stati discussi e sottoposti a valutazione.

Queste raccomandazioni SIR hanno lo scopo di fornire una guida aggiornata sulla diagnosi e sulla terapia della gotta attraverso le migliori strategie basate sull'evidenza.

Parole chiave: Linee guida; raccomandazioni; gotta; diagnosi; trattamento.

Key words: Clinical practice guideline, recommendations, gout, diagnosis, treatment.

# **■ BIBLIOGRAFIA**

- Trifirò 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. 2013; 72: 694-700.
- Pascual E, Addadi L, Andrés M, Sivera F. Mechanisms of crystal formation in gout-a
- structural approach. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11: 725-30.
- So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 639-47.
- Scirè CA, Manara M, Cimmino MA, et al. Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING

- observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR). Arthritis Res Ther. 2013; 15: R101.
- Degli Esposti L, Desideri G, Saragoni S, et al. Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: Evidence from an administrative database in Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016; 26: 951-61.
- Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 200-1.
- Fisher MC, Rai SK, Lu N, et al. The unclosing premature mortality gap in gout: a general population-based study. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1289-94.
- Mantarro S, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, et al. Allopurinol adherence among patients with gout: an Italian general practice database study. Int J Clin Pract. 2015; 69: 757-65.
- 9. Ten Brinck RM, de Moel EC, van der Pol JA, et al. Is optimising gout treatment the key to closing the mortality gap in gout patients? Ann Rheum Dis. 2018; 77: e2.
- Manara M, Bortoluzzi A, Favero M, et al. Italian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout. Reumatismo. 2013; 65: 4-21.
- 11. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006; 65: 1301-11.
- 12. 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 International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006; 65: 1312-24.
- Pasina L, Brucato AL, Djade CD, et al. Inappropriate prescription of allopurinol and febuxostat and risk of adverse events in the elderly: results from the REPOSI registry. Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70: 1495-503.
- 14. 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.
- 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.
- 16. Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in

- the 3e initiative. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 328-35.
- 17. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 29-42.
- 18. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 632-8.
- Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA. Diagnosis of acute gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017; 166: 52-7.
- Qaseem A, Harris RP, Forciea MA. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017; 166: 58-68.
- Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology (Oxford). 2017; 56: e1-20.
- 22. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 2557-68.
- Newberry SJ, FitzGerald JD, Motala A, et al. Diagnosis of gout: a systematic review in support of an American College of Physicians clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2017; 166: 27-36.
- 24. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care. 2006; 18: 167-76.
- 25. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. BMJ Qual Saf. 2011; 20: 228-36.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010; 182: e839-42.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence; March 2009. Available from: http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
- Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. BMJ. 2016; 352: i1152.
- Beard SM, von Scheele BG, Nuki G, Pearson IV. Cost-effectiveness of febuxostat in chronic gout. Eur J Health Econ. 2014; 15: 453-63.
- Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. Ann Intern Med. 2014; 161: 617-26.

- Agenzia Italiana del Farmaco. Synacthen AIC: 020780. Foglio illustrativo. Available since September 27th, 2017. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\_004375\_020780\_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113 Accessed: April 25th, 2018.
- European Medicine Agency. Adenuric EMEA/ H/C/000777 -PSUSA/00001353/201704.
   European public assessment report - Product Information. Last updated March 27<sup>th</sup>, 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/ human/000777/WC500021812.pdf Accessed: April 25<sup>th</sup>, 2018.
- European Medicine Agency. Zurampic -EMEA/H/C/003932 - IA/0008. European public assessment report - Product Information. Last updated July 6th, 2017. http://www. ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_--Product\_Information/human/003932/WC500203066.pdf Accessed: April 25th, 2018.
- 34. Agenzia Italiana del Farmaco. Zyloric AIC: 021259. Foglio illustrativo. Available since June 10<sup>th</sup>, 2016. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\_007046\_021259\_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1l3 Accessed: April 25<sup>th</sup>, 2018.
- 35. European Medicine Agency. Krystexxa-EMEA/ H/C/002208-PSUSA/00010046/201501. Eu-

- ropean public assessment report Product Information. Last updated July 22<sup>nd</sup>, 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/002208/WC500138318.pdf Accessed: April 25<sup>th</sup>, 2018.
- Singh JA, Edwards NL. EULAR gout treatment guidelines by Richette et al.: uric acid and neurocognition. Ann Rheum Dis. 2018; 77: e20.
- 37. Richette P, Doherty M, Pascual E, Bardin T. SUA levels should not be maintained <3 mg/dl for several years. Response to 'EULAR gout treatment guidelines by Richette et al: uric acid and neurocognition by Singh et al'. Ann Rheum Dis. 2018; 77: e21.
- 38. Kuo CF. A changing landscape of gout: comorbidity matters. J Rheumatol. 2018; 45: 454-5.
- Scirè CA, Rossi C, Punzi L, et al. Change gout: how to deal with this "silently-developing killer" in everyday clinical practice. Curr Med Res Opin. 2018; 34: 1411-7.
- White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018; 378: 1200-10.
- 41. Dalbeth N, Bardin T, Doherty M, et al. Discordant American College of Physicians and international rheumatology guidelines for gout management: consensus statement of the Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN). Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 561-8.

Reumatismo è il giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia (SIR) e pubblica gli Atti dei Congressi Nazionali e lavori originali concernenti la materia.

La rivista è trimestrale e viene inviata gratuitamente ai Soci della SIR in regola col pagamento della quota sociale. Possono abbonarsi a Reumatismo anche non Soci della SIR o altri Enti e Istituzioni.

# Norme per i collaboratori

La rivista pubblica articoli originali, di argomenti clinici o relativi alla ricerca di base, casi clinici, resoconti brevi, lettere al direttore, editoriali, rassegne di aggiornamento e rubriche.

I lavori originali devono essere di pertinenza reumatologica, nonché possono riguardare aspetti al confine con la reumatologia; essi si devono basare su dati non pubblicati precedentemente. I casi clinici e i resoconti brevi devono illustrare una condizione che per uno o più aspetti può portare un contributo di interesse generale. Le lettere al direttore faranno riferimento a lavori pubblicati sulla rivista o ad argomenti ritenuti degni di interesse. Gli editoriali su argomenti selezionati vengono accettati solamente su invito. Le rassegne di aggiornamento riguarderanno argomenti di particolare attualità e rilevanza sui quali l'autore ha provata esperienza.

Le rubriche, che hanno uno scopo illustrativo, informativo e didattico, sono le seguenti: la vignetta radiologica, un occhio in laboratorio, la semeiotica rivisitata, la reumatologia dell'età evolutiva, opportunità in reumatologica, reumatologia manageriale, la reumatologia nella letteratura, nella storia e nell'arte.

Come regola generale ogni lavoro deve essere suddiviso in sottocapitoli, secondo lo schema seguente: a) titolo in italiano; b) titolo in inglese; c) riassunto in inglese; d) introduzione che presenti l'argomento e che funga da valida premessa agli scopi della ricerca con riferimenti alla letteratura più aggiornata; e) materiali e metodi in cui vengono riferiti con precisione i materiali (casistiche cliniche, ecc.) oggetto dello studio ed espressamente descritte le metodiche adottate dagli autori; f) risultati; g) discussione, comprese le conclusioni degli autori; h) ringraziamenti; h) riassunto in italiano; h0 bibliografia.

Il manoscritto dovrà essere accompagnato da una lettera nella quale verrà indicato il tipo di articolo e conterrà la dichiarazione che non è già stato pubblicato o sottoposto contemporaneamente ad altra rivista. La lettera dovrà essere firmata da ogni autore come consenso alla pubblicazione.

L'articolo esprime l'opinione degli autori e non impegna la rivista. Gli articoli pubblicati restano di proprietà della rivista. La loro riproduzione, anche parziale, è vietata.

La Direzione della Rivista rifiuta ogni responsabilità in merito alla perdita od al danno del materiale inviato. Ad ogni dattiloscritto verrà dato un numero di codice che si prega di citare in ogni corrispondenza.

# Norme per la stesura dei dattiloscritti

I dattiloscritti devono essere composti in doppio spazio, con adeguato margine di cm 3, su singola facciata. Tutte le pagine del dattiloscritto vanno numerate. La prima pagina deve contenere nell'ordine: *a*) titolo del lavoro in italiano e in inglese; *b*) nome e cognome per esteso degli autori; *c*) nome dell'Istituzione presso la quale il lavoro è stato svolto e della quale devono essere indicati il responsabile (Direttore, Primario, Dirigente); *d*) una lista di 3-5 parole-chiave in italiano e in inglese; *e*) nome e cognome, indirizzo, numero di telefono di FAX e, possibilmente, di E-mail dell'autore con cui comunicare a cui spedire le bozze. Il summary va riportato nella seconda pagina; il riassunto alla fine del lavoro, prima della bibliografia.

I lavori originali non devono superare le 13 pagine dattiloscritte escluse le tabelle e la bibliografia. I casi clinici, i resoconti e le rubriche devono essere contenuti in non più di 5 pagine dattiloscritte comprese figure, tabelle e bibliografia, fanno eccezione le rubriche su invito, la cui lunghezza verrà concordata direttamente con l'autore. Le lettere al direttore non devono comprendere più di 2 pagine dattiloscritte compresa la bibliografia. Gli editoriali devono essere contenuti entro 1.000 parole e l'eventuale bibliografia entro le 15-20 voci bibliografiche; il testo non va suddiviso in capitoli. La stampa degli editoriali è gratuita e comprende l'invio di 25 estratti.

Le rassegne devono essere contenute in 14-16 pagine dattiloscritte compresa la bibliografia.

Il riassunto in italiano deve essere di 100 parole e illustrerà in maniera concisa lo scopo del lavoro, quanto è stato fatto ed ottenuto e le conclusioni. Il Summary in inglese dovrà essere di 250 parole e strutturato nelle sezioni: Objective, Methods, Results, Conclusions. La bibliografia deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione, Devono comparire i cognomi dei primi sei autori; per i lavori con un numero superiore di autori il cognome dei primi sei sarà seguito dalla dicitura "et al."; seguiranno nell'ordine; il titolo del lavoro, l'indicazione del periodico abbreviata conformemente ad Index Medicus, l'anno, il volume, la pagina iniziale e quella finale con numeri abbreviati (p. es: 1023-5 oppure 1023-31). Non utilizzare carattere corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo. Per la punteggiatura, le citazioni di editoriali, lettere, supplementi ed abstracts fare riferimento agli esempi sottoriportati. Per i casi particolari fare riferimento a "The Vancouver Group. Uniform for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, JAMA 1993; 269: 228-6".

# Articoli da riviste

- Articolo standard

Maddison PJ, Lee L, Reichlin M, Sinclair A, Wasson C, Schemmer G. Anti p-57. A novel association with neonatal lupus. Clin Exp Immunol 1995; 99: 42-8.

- Articolo da supplemento di un volume

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. Pharmacol Res Commun 1988; Suppl. 5: 75-8.

- Articoli da supplemento di un fascicolo Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Paine SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol 1988; 8 (4 Suppl): 31S-37S.

### Libri e monografie

- Con uno o più autori

Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd rev. ed. London: S. Paul, 1986.

- Con curatore/i

McCarty DJ, Koopman WJ. Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. 12th ed Philadelphia, London: Lea and Fabiger, 1993.

- Capitoli di un libro

Sledge CB. Biology of the joint. In: Kelley WN, Harris ED jr, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of rheumatology, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1989: 1-21.

- Atti di congressi

Vivan CL, ed. Child abuse and neglet. A medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglet; 1984 Mar 30-31; Chicago, Chicago: American Medical Association, 1985.

I riferimenti della bibliografia nel testo devono essere attuati con un numero tra parentesi; quando gli autori devono essere citati nel testo, i loro nomi vanno riportati per esteso nel caso che non siano più di due, altrimenti si ricorre dopo il primo nome alla dizione: et al., in tali casi il cognome od i due cognomi oppure la dizione et al., vanno seguiti dal corrispondente numero.

Gli autori sono responsabili dell'esattezza dei riferimenti bibliografici.

Le tabelle devono essere chiare, coerenti e necessarie alla comprensione del testo. Ogni tabella, numerata con un numero romano, deve essere citata nel testo ed essere corredata da un breve titolo; inoltre va indicato il suo inserimento nel testo. Le figure, corredate da una breve didascalia, devono portare una chiara indicazione circa l'orientamento dei clichés, il loro inserimento nel testo e vengono numerate con numeri arabi.

In caso di utilizzo di figure, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, caricate sul sito (vedi sotto) in singoli files, secondo le seguenti specifiche:

- a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
- 2) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
- 3) minimo 17,5 cm di larghezza.

Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia (dattiloscritta nel file del lavoro, non inclusa in quello della figura).

Tutti i ringraziamenti saranno raggruppati al termine del lavoro dopo la discussione ed inizieranno con: "Gli Autori ringraziano".

# Accettazione dei dattiloscritti

I dattiloscritti sono accettati per la pubblicazione sulla base dell'interesse scientifico e della rilevanza per un giornale di reumatologia, ad insindacabile giudizio della Direzione della Rivista, che si avvarrà della valutazione scritta di ameno due revisori anonimi

#### Bozze

All'Autore sono inviate le bozze per la correzione che devono essere restituite corrette alla Redazione via e-mail ed entro cinque giorni dalla data del ricevimento, termine oltre il quale si procederà alla correzione d'ufficio. Dovranno essere evitate correzioni tali da modificare l'impostazione tipografica.

# Abbonamenti

La rivista è inviata gratuitamente a tutti i Soci della SIR in regola con il pagamento della quota sociale. Per i non soci e per gli Enti o Istituzioni l'abbonamento annuo è di € 35,00; numero singolo € 10,00; per l'estero € 60,00. Il costo delle copie arretrate è di € 16,00 ciascuna; per l'estero € 25,00. L'importo va versato con assegno intestato a: Edizioni Internazionali srl - Div. EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Via Riviera, 39 - 27100 Pavia.

L'abbonamento non disdetto entro il  $1^\circ$  dicembre si intende confermato per l'anno successivo.

Trascorsi due mesi dalla pubblicazione non si accettano reclami per il fascicolo non pervenuto.

# Recapito

I dattiloscritti devono pervenire esclusivamente tramite la procedura di sottomissione online (non si accettano files inviati via email) disponibile al seguente indirizzo: http://www.reumatismo.org/index.php/reuma/about/submissions#authorGuidelines

Reumatismo è una rivista bilingue (Inglese online e Italiano cartaceo), pertanto dattiloscritti i devono essere redatti tassativamente in Inglese, corredati da traduzione in Italiano. Al link sopra indicato è possibile consultare le norme per la redazione del testo in Inglese.

Reumatismo is the official Journal of the Italian Society of Rheumatology (SIR). It publishes Abstracts and Proceedings of Italian Congresses and original papers concerning rheumatology. Reumatismo is published quarterly and is sent free of charge to the Members of the SIR who regularly pay the annual fee.

Those who are not Members of the SIR as well as Corporations and Institutions may also subscribe to the Journal.

#### Advice to contributors

The Journal publishes Original Articles on clinical or experimental research, Case Reports, Short Reports, Letters to the Editor, Editorial and Reviews.

Original Articles may concern rheumatology as well as other subjects not strictly related to rheumatology, they must be on material never published before. Case reports and short reports should describe a condition whose characteristics may provide a contribution of general interest. Letters to the Editor will refer to works already published on the Journal or to topics regarded as interesting. Editorials on selected subjects are accepted only on demand. Reviews will deal with current problems of major interests.

As a rule, manuscripts should be divided into the following parts: a) title in Italian, b) title in English, c) summary in English, d) introduction, which should present the subject and explain the aims of the work with references to the most upto-date literature, e) materials and methods, which should inform with precision about the materials (clinical series, etc.) investigated and which should describe the methods employed by the Authors: f) results, g) discussion, which should include the Authors' conclusions, h) acknowledgments, i) summary in Italian, l) references.

Manuscripts must be accompanied by a cover letter indicating the type of article and with the statement that it has not published and have not been submitted elsewhere. Each author must sign the covering letter as evidence of consent to publication.

Articles express the Authors' opinion and do not commit the Journal. The Journal holds the copyright of published articles. No parts of this publication may be reproduced in any form or by any means.

The Editor will not be responsible for loss or damage of the forwarded material.

Every manuscript will be given a code number which has to be used in the correspondence.

# **Instructions for the drafting of manuscripts**

Manuscripts must be typewritten on one side of the page, with double spacing and 3 cm margins.

The original and two clear and full photocopies of the manuscripts should be submitted, along with four sets of figures and tables. Manuscripts with single spacing and/or with excessive corrections will be rejected. Copies on diskette are welcome.

Any word processors generated file is accepted, copied on a 3,52 MS-DOS or MacIntosh formatted diskette.

Every page of the manuscript must be numbered. The first page should include: *a*) title of the paper, both in Italian and in English, *b*) Authors' complete names, *c*) Institution where the work was done; the name of the Chief of the Institution should also be stated, *d*) a list of 3-5 key words in Italian and in English, *e*) first name and surname, mailing address, telephone, fax numbers as well as E-mail address of the corrisponding Author, for the mailing of the proofs.

The summary in English must be on the second page; the summary in Italian at the end of the paper, before the references. Original Articles must not exceed 12 typewritten pages, tables and references excluded. Case Reports and Short Reports must not be longer than 5 typewritten pages, figures, tables and references included. Letters of the Edition must not exceed 2 typewritten pages, references included. Editorials should be limited within 1.000 words with 15-20 possible references.

The summary in Italian must be 100 words long and will explain briefly the aim of the work, what was done and the conclusion. The summary must be 250 words long and include the following sections: Objective, Methods, Results, Conclusions.

References should include all of the references reported in the next and be compiled numerically according to the order of citation. The surname of the every Author should be quoted; when there are more than six Authors, the first six names should be followed by "et al.".

The remaining of the references should be ordered as follows: title of the article, name of the journal abbreviated in accordance with the style of Index Medicus, year, volume number, first and last page numbers, the latter properly abbreviated (e.g., 1023-5 or 1023-31).

Italics, boldface and underlining should not be used, as well as capitalization of entire words. For punctuation, editorials, letters, journal supplements and abstracts, Authors should refer to the reported examples.

Unusual references should be conformed to the styles that can be found in the article "The Vancouver Group. Uniform for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. JAMA 1993; 269; 2282-6".

# Examples:

# References to medical periods

### - Standard article

Maddison PJ, Lee L, Reichlin M, Sinclair A, Wasson C, Schemmer G. Anti p-57. A novel association with neonatal lupus. Clin Exp Immunol 1995; 99: 42-8.

### - Article in volume supplement

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. Pharmacol Res Commun 1988; Suppl. 5: 75-8.

# - Article in number supplement

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Paine SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol 1988; 8 (4 Suppl): 31S-37S.

# References to books and monographs

#### - With one or more Authors

Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd rev. ed. London: S. Paul, 1986.

### - With Editor/s

McCarty DJ, Koopman WJ. Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. 12th ed Philadelphia, London: Lea and Fabiger, 1993.

# - Chapter in book

Sledge CB. Biology of the joint. In: Kelley WN, Harris ED jr, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of rheumatology, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1989: 1-21.

#### - Proceedings

Vivan CL, ed. Child abuse and neglet. A medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglet; 1984 Mar 30-31; Chicago, Chicago: American Medical Association, 1985.

References in the next should be given as number in brackets; Authors cited in the text should have their names entirely quoted if they are one or two; if they are more than two, only the first one should be mentioned, followed by et al.; in such cases the surname, or the two surnames, or et al should be followed by the relative reference number.

Authors are responsible for the accuracy of their references. Tables should be clear, consistent and necessary for the understanding of the manuscripts. Every table, marked with Roman numerals, should be cited in the text and have a short title; furthermore, its placing in the next should be specified.

Figures, accompanied by a short heading, should be marked with Arabic numerals and have a precise indication about their orientation and placing in the text. Tables and figures should carry the title of the manuscripts as well as the relative number on the back.

To ensure a clear reproduction of the figures, photocopies are not accepted; photographs and/ or slides be technically perfect. Authors should consider the effect of possible reduction in size of photographs.

Acknowledgments should be placed altogether at the end of the manuscripts, and begin with "The Authors acknowledge".

# Manuscript acceptance

Manuscripts are accepted for publication according to their scientific interest and their relevance to a Rheumatological journal. They are accepted on unquestionable Editor's opinion supported by a written evaluation by at least two anonymous referees.

#### **Proofs**

Contributors are provided with proofs for correction. The corrected proofs should be returned to the Editorial Office by carrier within 5 days since their arrival. After this lapse of time, proofs will be corrected officially. Corrections should not modify the layout.

# **Subscriptions**

The Journal is sent free of charge to the Members of the SIR who regularly pay the annual fee. For those who are not Members of the SIR who regularly pay the annual fee.

For those who are not Members of the SIR and of Corporations and Institutions, the annual subscription rate is  $\[ \in \]$  35,00, single copy:  $\[ \in \]$  8,00; overseas subscription:  $\[ \in \]$  60,00. Single copies already published:  $\[ \in \]$  16,00; overseas requests:  $\[ \in \]$  25,00. Subscribers may pay for their subscription by cheque made payable to:

Edizioni Internazionali srl - Div. EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Via Riviera, 39 - 27100 Pavia.

The subscription which is not cancelled before the 1st of December is considered conformed for the following year.

Claims for copies which have not been received are not accepted after two months since publication.

#### **Address**

Manuscripts and all other editorial material should be sent by mail or e-mail to: Reumatismo, Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italy, e-mail: redazione@reumatismo.org

