

Behandlung von Komorbiditäten

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie
der Gicht

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'EVIDENZBERICHT' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

EVIDENZBERICHT

Projekt: V22-06E

Version: 1.0

Stand: 13.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1660

DOI: 10.60584/V22-06E

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Behandlung von Komorbiditäten – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Gicht

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

20.12.2022

Interne Projektnummer

V22-06E

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/V22-06E>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Behandlung von Komorbiditäten; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Gicht [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/V22-06E>.

Schlagwörter

Natrium-Chlorid-Symporter-Inhibitoren, Natrium-Kalium-Chlorid-Symporter-Inhibitoren, SGLT-2-Hemmer, Gicht, Systematische Übersicht

Keywords

Sodium Chloride Symporter Inhibitors, Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors, Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors, Gout, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Gerrit Stassen
- Thomas Heise
- Fabian Lotz
- Claudia Mischke
- Ulrike Paschen
- Andrea Tasar

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	3
4 Methodik gemäß Projektskizze	4
4.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	4
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur ersten Teilfragestellung (Schleifen- / Thiazid-Diuretika).....	4
4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur zweiten Teilfragestellung (SGLT2-Inhibitoren)	5
4.1.3 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	6
4.1.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	7
4.2 Informationsbeschaffung.....	7
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	7
4.2.2 Orientierende Recherche nach SÜs.....	8
4.2.3 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien	8
4.2.4 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	9
4.2.5 Selektion relevanter Studien	9
4.3 Informationsdarstellung und Synthese.....	10
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	10
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial).....	11
4.3.3 Metaanalysen	13
4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	14
4.3.5 Bewertung der Qualität der Evidenz	15
4.3.5.1 Abwertung der Qualität der Evidenz	16
4.3.5.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz	17

5	Ergebnisse	19
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	19
6	Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen	22
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	22
6.2	Anmerkungen zu den Ergebnissen	22
7	Literatur	23
8	Studienlisten	27
8.1	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen zur ersten Teilfragestellung (Schleifen- / Thiazid-Diuretika)	27
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen zur zweiten Teilfragestellung (SGLT2-Inhibitoren)	28
Anhang A	Suchstrategien	30
A.1	Bibliografische Datenbanken	30
A.2	Studienregister	33
A.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur ersten Teilfragestellung (Schleifen- / Thiazid-Diuretika)	5
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur zweiten Teilfragestellung (SGLT2-Inhibitoren).....	6

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung zur ersten Teilfragestellung (Schleifen- / Thiazid-Diuretika).....	20
Abbildung 2: Ergebnis der Informationsbeschaffung zur zweiten Teilfragestellung (SGLT2- Inhibitoren).....	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	absolute Risikodifferenz
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions
SGLT2	Sodium Glucose linked Transporter 2
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SÜ	systematische Übersicht

1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Weiterentwicklung der interdisziplinären S2e-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Gicht“ (Registernummer der AWMF: 060-005) [2] zu einer S3-Leitlinie.

2 Fragestellung

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte der Behandlung einer Komorbidität mit einer Komedikation im Vergleich zu einer alternativen Behandlung der Komorbidität bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Gicht.

- Das Ziel der ersten Teilfragestellung des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer Behandlung mit einem Schleifen- / Thiazid-Diuretikum im Vergleich zu einer alternativen Behandlung der Komorbidität bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Gicht und z. B. Bluthochdruck und / oder Herzinsuffizienz und / oder Niereninsuffizienz.
- Das Ziel der zweiten Teilfragestellung des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer Behandlung mit einem Natrium-Glucose-linked-Transporter-2(SGLT2)-Inhibitor im Vergleich zu einer alternativen Behandlung der Komorbidität bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Gicht und Diabetes mellitus Typ 2 und / oder Herzinsuffizienz und / oder Niereninsuffizienz.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 20.12.2022 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) bei der Weiterentwicklung einer interdisziplinären S2e-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Gicht“ (Registernummer der AWMF: 060-005) [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 6 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragen von der Leitliniengruppe in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und -vertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils auf Basis einer mit der Leitlinienkoordination abgestimmten Projektskizze einen Evidenzbericht erstellte. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem die Leitlinienkoordination, eine Ansprechperson der AWMF und Ansprechpersonen des IQWiG teilnahmen. Das Kick-off-Treffen hat am 09.03.2023 stattgefunden. Die Evidenzberichte wurden an die Leitlinienkoordination sowie an die zuständige Ansprechperson für die Leitlinie bei der AWMF sowie an das BMG übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese zusammen an die Gremien des IQWiG und das BMG übermittelt sowie 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Es ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Evidenzbericht:

- Abschnitt 4.2.4: Zur Steigerung der Sensitivität wurde in der fokussierten Informationsbeschaffung von Studien innerhalb der MEDLINE-Suchtstrategie auf einen Publikationstypenausschluss verzichtet.
- Abschnitt 4.3.2: Die Bewertung der Kriterien des Verzerrungspotenzials erfolgte mit „ja“ statt „adäquat“ bzw. mit „nein“ statt „nicht adäquat“. 2 Kriterien des Verzerrungspotenzials wurden umbenannt: von „Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)“ zu „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)“ und von „Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips (bei randomisierten Studien) bzw. Umsetzung des ITT-Prinzips bzw. Vollständigkeit der Daten (bei nicht randomisierten Studien)“ zu „Intention-to-treat(ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt (bei randomisierten Studien) bzw. ITT-Prinzip adäquat umgesetzt bzw. Vollständigkeit der Daten gegeben (bei nicht randomisierten Studien)“.

4 Methodik gemäß Projektskizze

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus der Projektskizze wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt 3.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Die PICO-Teilfragestellungen werden durch die Darstellung von Evidenzprofilen beantwortet. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgt auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] und ist konform zu den Allgemeinen Methoden [4]. Die PICO-Teilschemata wurden von der Leitliniengruppe zur interdisziplinären S2e-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Gicht“ (Registernummer der AWMF: 060-005) [2] festgelegt.

4.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur ersten Teilfragestellung (Schleifen- / Thiazid-Diuretika)

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in den Studienpool zur ersten Teilfragestellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur ersten Teilfragestellung (Schleifen- / Thiazid-Diuretika)

Einschlusskriterien	
T1E1	Population: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Gicht ^a und einer Komorbidität (z. B. Bluthochdruck und / oder Herzinsuffizienz und / oder Niereninsuffizienz)
T1E2	Prüfintervention: Behandlung der Komorbidität mit einem Schleifen- / Thiazid-Diuretikum ^b
T1E3	Vergleichsintervention: alternative Behandlung der Komorbidität (z. B. Placebo oder alternative Diuretika ^b [keine Schleifen- / Thiazid-Diuretika])
T1E4	kritische Endpunkte: Auftreten akuter Gichtanfälle, Serumharnsäurekonzentration (vorzugsweise Serumharnsäurekonzentration < 360 µmol/l [< 6 mg/dl] über mindestens 6 Monate und / oder Reduktion der Serumharnsäurekonzentration über mindestens 6 Monate) wichtige Endpunkte: Auftreten von Tophi, Tophusgröße, unerwünschte Ereignisse
T1E5	Studientyp: RCTs. Sofern keine RCTs vorliegen: ggf. nicht randomisierte vergleichende Studien ^c mit Kontrolle für die wesentlichen Confounder ^d (schrittweiser Einschluss von niedrigeren Evidenzstufen bei ungenügender Zahl und / oder Qualität in der nächsthöheren Evidenzstufe: quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektive vergleichende Kohortenstudien, retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe)
T1E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
T1E7	Vollpublikation verfügbar ^e
<p>a. In den Studien eingesetzte Behandlungen der Gicht müssen in der Interventions- und Vergleichsgruppe vergleichbar sein. Grundlage für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln ist i. d. R. die in Deutschland bestehende Zulassung. Es wird daher geprüft, ob die Anwendung im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgte. Voraussetzung für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln ist zudem die Marktverfügbarkeit in Deutschland.</p> <p>b. Grundlage für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln ist i. d. R. die in Deutschland bestehende Zulassung. Es wird daher geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgte. Voraussetzung für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln ist zudem die Marktverfügbarkeit in Deutschland.</p> <p>c. Mindeststudiengröße N = 2000 (bei Studien zu einer Komorbidität im Sinne der Teilfragestellung zwecks Gewährleistung eines ausreichend hohen Anteils von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Gicht)</p> <p>d. Ein zentraler Aspekt der Ergebnissicherheit bei nicht randomisierten vergleichenden Studien ist die Kontrolle für wesentliche Confounder, z. B. durch multifaktorielle statistische Methoden.</p> <p>e. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [6], TREND- [7] oder STROBE-Statements [8] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur zweiten Teilfragestellung (SGLT2-Inhibitoren)

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in den Studienpool zur zweiten Teilfragestellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur zweiten Teilfragestellung (SGLT2-Inhibitoren)

Einschlusskriterien	
T2E1	Population: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Gicht ^a und einer Komorbidität (Diabetes mellitus Typ 2 und / oder Herzinsuffizienz und / oder Niereninsuffizienz)
T2E2	Prüfintervention: Behandlung der Komorbidität mit einem SGLT2-Inhibitor ^b
T2E3	Vergleichsintervention: alternative Behandlung der Komorbidität (z. B. Placebo oder alternative Medikation ^b [keine SGLT2-Inhibitoren])
T2E4	kritische Endpunkte: Auftreten akuter Gichtanfälle, Serumharnsäurekonzentration (vorzugsweise Serumharnsäurekonzentration < 360 µmol/l [< 6 mg/dl] über mindestens 6 Monate und / oder Reduktion der Serumharnsäurekonzentration über mindestens 6 Monate) wichtige Endpunkte: Auftreten von Tophi, Tophusgröße, unerwünschte Ereignisse
T2E5	Studientyp: RCTs. Sofern keine RCTs vorliegen: ggf. nicht randomisierte vergleichende Studien ^c mit Kontrolle für die wesentlichen Confounder ^d (schrittweiser Einschluss von niedrigeren Evidenzstufen bei ungenügender Zahl und / oder Qualität in der nächsthöheren Evidenzstufe: quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektive vergleichende Kohortenstudien, retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe)
T2E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
T2E7	Vollpublikation verfügbar ^e
<p>a. In den Studien eingesetzte Behandlungen der Gicht müssen in der Interventions- und Vergleichsgruppe vergleichbar sein. Grundlage für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln ist i. d. R. die in Deutschland bestehende Zulassung. Es wird daher geprüft, ob die Anwendung im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgte. Voraussetzung für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln ist zudem die Marktverfügbarkeit in Deutschland.</p> <p>b. Grundlage für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln ist i. d. R. die in Deutschland bestehende Zulassung. Es wird daher geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgte. Voraussetzung für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln ist zudem die Marktverfügbarkeit in Deutschland.</p> <p>c. Mindeststudiengröße N = 2000 (bei Studien zu einer Komorbidität im Sinne der Teilfragestellung zwecks Gewährleistung eines ausreichend hohen Anteils von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Gicht)</p> <p>d. Ein zentraler Aspekt der Ergebnissicherheit bei nicht randomisierten vergleichenden Studien ist die Kontrolle für wesentliche Confounder, z. B. durch multifaktorielle statistische Methoden.</p> <p>e. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [6], TREND- [7] oder STROBE-Statements [8] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Sodium Glucose linked Transporter 2; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.1.3 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der darzustellenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Evidenzbericht explizit vermerkt.

4.1.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien der beiden Teilfragestellungen E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei ca. 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt sind, können ggf. für die Evidenzdarstellung unberücksichtigt bleiben.

Nicht randomisierte vergleichende Studien (siehe Einschlusskriterium E5 [Studientyp]) können ggf. für die Evidenzdarstellung unberücksichtigt bleiben, wenn sie ein kritisches Verzerrungspotenzial aufweisen, das eine verlässliche Interpretation der Studienergebnisse nicht erlaubt. Zur Bewertung wird sich hierbei an den Domänen des Risk-Of-Bias-In-Non-randomised-Studies – of-Interventions(ROBINS-I)-Instruments [9] orientiert.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten (SÜs) in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 21.02.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle SÜ infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser SÜ(s). Kann mindestens 1 diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf deren Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche SÜ(s) als Basis-SÜ(s) für die Evidenzdarstellung herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten SÜ(s) hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.2.3).

4.2.2 Orientierende Recherche nach SÜs

Es erfolgt eine ergänzende Suche nach SÜs zu den Prüfinerventionen der beiden Teilfragestellungen ohne Einschränkung auf Suchbegriffe zu Gicht. Diese Suche hat zum Ziel, Studien zu identifizieren, die Daten zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Gicht berichten, ohne dass diese Population explizit in den bibliografischen Angaben der SÜs benannt wird. Für die erste Teilfragestellung (Schleifen- / Thiazid-Diuretika) erfolgt die Suche in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International HTA-Database sowie auf den Websites des NICE und der AHRQ. Für die zweite Teilfragestellung (SGLT2-Inhibitoren) erfolgt die Suche auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und der Website des IQWiG.

4.2.3 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Für den Fall, dass mindestens 1 SÜ als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung des Evidenzberichts verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum. Gegebenenfalls wird auf eine ergänzende fokussierte Informationsbeschaffung von Studien ganz verzichtet.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgt eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov

- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- G-BA-Website und IQWiG-Website
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter SÜs
 - Identifizieren von Studienregistereinträgen zu eingeschlossenen Studien
- Autorenanfrage(n)

4.2.4 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von SÜs

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 01/2012 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [4] sowie auf Humanstudien.

Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Hinsichtlich des Publikationszeitraums gibt es keine Einschränkung. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.2.3). Mit der MEDLINE-Suchstrategie werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare und Editorials, da diese i. d. R. keine Studien enthalten [10]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [4] sowie auf Humanstudien (MEDLINE). In der Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche werden Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung / Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt 3.2.)

4.2.5 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1 und siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz

geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter SÜs

Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgt durch 1 Person und wird von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten kritischen und wichtigen Endpunkten werden im Bericht vergleichend dargestellt. Anhand inhaltlicher und methodischer Kriterien kann eine Auswahl der dargestellten Operationalisierungen zu den Endpunkten, für die verwertbare Daten vorliegen, erfolgen. Hierbei erfolgt die Auswahl unter Berücksichtigung der Datenlage für den gesamten Evidenzbericht. Operationalisierungen aus qualitativ guten Studien und / oder Studien mit größeren Stichproben werden bevorzugt dargestellt. Werden in der überwiegenden Zahl der Studien Ergebnisse zu einer spezifischen Operationalisierung dargestellt, kann die Darstellung im Bericht darauf begrenzt werden. Werden in den Studien Auswertungen mittels verschiedener Modelle berichtet, die nicht metaanalytisch zusammengefasst werden können, kann die Darstellung auf eine Auswertungsart beschränkt werden. Es wird geprüft, ob die Ergebnisse, die nicht dargestellt werden, zu denen der ausgewählten Operationalisierung(en) bzw. Auswertung(en) passen.

Das Vorgehen zur Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird in Abschnitt 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Nach dieser Bewertung werden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [11]. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 bis 4.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Für binäre Daten wird als relative Effektschätzung primär das Odds Ratio (OR) herangezogen. Dabei wird im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm bei der Berechnung von Effekt und Konfidenzintervall (KI) der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Für absolute Effekte wird vorrangig die absolute Risikodifferenz (RD) verwendet. Das Basisrisiko wird in der Regel durch den Median des Risikos der Vergleichsgruppe(n) der eingeschlossenen Einzelstudie(n) bestimmt. Auf Grundlage dieses angenommenen Basisrisikos werden mithilfe der relativen Gesamtschätzung der Metaanalyse das absolute Risiko in der Interventionsgruppe und die Risikodifferenz errechnet. Zur Abschätzung der quantitativen Ergebnisunsicherheit werden ergänzend die oberen und unteren KI-Grenzen der RD basierend auf den KI-Grenzen der relativen Gesamtschätzung der Metaanalyse berechnet. Wird keine Metaanalyse durchgeführt, erfolgt eine Berechnung der RD pro Studie durch die Risiken in den beiden Behandlungsgruppen; als zugehöriges KI wird standardmäßig dasjenige nach der Wilson-Score-Methode [12] angegeben. Sollte das Ergebnis des CSZ-Tests [13] qualitativ nicht zum Ergebnis des KI nach der Wilson-Score-Methode, sondern zum Wald-KI passen, wird dieses angegeben.

Für stetige Daten wird primär die Mittelwertdifferenz (MWD) herangezogen. Falls notwendig (z. B. wenn verschiedene Skalen gepoolt werden sollen oder dies zur Bewertung der Qualität der Evidenz benötigt wird), wird außerdem eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, z. B. Hedges' g) angegeben.

Ergebnisse können ggf. im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden ist. Für die Entscheidung hierüber wird sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, der in der Auswertung mindestens berücksichtigt sein sollte.

Die Ergebnisse können ggf. auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß ist. Als Orientierung für die Entscheidung dient ein Unterschied von mehr als 15 Prozentpunkten.

4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wird zunächst endpunktspezifisch pro Studie insbesondere anhand der unten aufgeführten Kriterien bewertet. Dazu erfolgt jeweils eine Bewertung mit „adäquat“, „unklar“ oder „nicht adäquat“.

Die Voraussetzungen für eine Bewertung mit „adäquat“ sowie wesentliche Aspekte, welche zu einer Bewertung mit „nicht adäquat“ führen können, werden im Folgenden erläutert. Eine Bewertung mit „unklar“ erfolgt grundsätzlich dann, wenn keine bzw. keine ausreichenden Angaben zur adäquaten Bewertung zur Verfügung stehen.

Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass aus der Beschreibung der Studie hervorgeht, dass die Gruppenzuteilung rein zufällig erfolgte und die Erzeugung der Zuteilungssequenz beschrieben und geeignet ist. Die Antwortmöglichkeit „nicht adäquat“ besteht im Falle eines Evidenzberichts auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) nicht, da die Studie in diesem Fall als nicht randomisierte Studie aufgefasst und weiter bewertet wird.

Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass aus der Beschreibung der Studie hervorgeht, dass die Zuteilung der Patientinnen und Patienten in die verschiedenen Studiengruppen den Personen, die die Gruppenzuteilung veranlassen oder über den Einschluss der Patientinnen und Patienten entscheiden, nicht bekannt ist. Die Antwortmöglichkeit „nicht adäquat“ besteht im Falle eines Evidenzberichts auf Basis von RCTs nicht, da die Studie in diesem Fall als nicht randomisierte Studie aufgefasst und weiter bewertet wird.

Zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten Studien)

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass die Interventionen in beiden Gruppen im gleichen Zeitraum starten oder (bei retrospektiven Studien) beobachtet werden.

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten Studien)

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass alle wesentlichen Confounder berücksichtigt wurden oder eine Homogenität der Gruppen bezüglich aller prognostisch relevanten Faktoren besteht.

Verblindung

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass alle zu verblindenden Personengruppen (Patientinnen und Patienten, behandelnde Personen, endpunkterhebende Personen, Datenanalytistinnen und Datenanalysten) jeweils explizit benannt und die Methode, die eine Verblindung gewährleistet, beschrieben und geeignet ist.

Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips (bei randomisierten Studien) bzw. Umsetzung des ITT-Prinzips bzw. Vollständigkeit der Daten (bei nicht randomisierten Studien)

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass randomisierte Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und der Anteil der fehlenden Werte gering ist oder sie in geeigneter Weise berücksichtigt wurden. Regelmäßig erfolgt eine Bewertung mit „adäquat“, wenn der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten insgesamt kleiner als 10 % oder der Unterschied der Anteile zwischen den Gruppen kleiner als 5 Prozentpunkte ist. Wurden fehlende Werte in geeigneter Weise berücksichtigt, hängt die Bewertung des Ergebnisses von vielen Aspekten ab: u. a. der Häufigkeit fehlender Werte, der Art des Auswertungsverfahrens oder der Gründe für das Auftreten fehlender Werte. Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ bei Registerstudien ist, dass eine annähernd vollständige Erfassung der relevanten Population vorliegt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass der Endpunkt gemäß einer prospektiven Planung (in der Regel im Studienregistereintrag) operationalisiert, erfasst und ausgewertet wird oder relevante Abweichungen von den Studienautorinnen und Studienautoren plausibel erklärt werden.

Im Evidenzprofil werden abschließend die Studienlimitationen studienübergreifend und endpunktspezifisch durch die Bewertungen „nicht schwerwiegend“, „schwerwiegend“ und „sehr schwerwiegend“ dargestellt.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung / Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt 3.2.)

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und KIs aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [14] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten gemäß der Methode nach Knapp und Hartung. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [15]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt. Da die Heterogenität

im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegen sprechen. Bei 3 und 4 Studien erfolgt vorzugsweise eine Metaanalyse nach der Methode von Knapp und Hartung, sofern das KI informativ ist und kein Widerspruch zu einer qualitativen Zusammenfassung besteht. Andernfalls wird ein Modell mit festem Effekt verwendet, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, bleibt es bei der Schätzung nach Knapp und Hartung.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Kann die Heterogenität nicht erklärt werden, so wird, sofern möglich, ebenfalls ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt berechnet. Dabei ist zu beachten, dass ein gepoolter Effekt bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar ist. Von der Berechnung eines gepoolten Effekts wird abgesehen, falls sich die KIs der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und gleichzeitig die Effektschätzungen der Studien in unterschiedliche Richtungen weisen.

4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In den Evidenzbericht werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

4.3.5 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich einer Beeinflussung durch Faktoren, die zu einer Abwertung oder ggf. Aufwertung der Qualität der Evidenz führen können, überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen und wichtigen Endpunkt wird eine studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz bezüglich des jeweiligen Vertrauens in die Effektschätzung getroffen. Hierzu erfolgt eine Einteilung der Qualität der Evidenz entsprechend der 4 Stufen der GRADE-Guideline in hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig [16,17]:

- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist hoch: Eine hohe Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei der Effektschätzung liegt.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist mäßig: Eine moderate Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei der Effektschätzung liegt, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist begrenzt: Eine niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zur Effektschätzung sein kann.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist sehr gering: Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden von der Effektschätzung ist.

Die Bewertung erfolgt durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wird im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz attestiert [16]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend wird bei Studienlimitationen, inkonsistenten Effekten, Indirektheit (eingeschränkter Übertragbarkeit) der Effekte, einem anzunehmenden Publikationsbias oder aufgrund fehlender Genauigkeit der Effekte die Qualität der Evidenz abgewertet sowie bei großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, die Qualität der Evidenz ggf. aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte können Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz werden durch Fußnoten gekennzeichnet.

4.3.5.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wird aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen in der Regel um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigen. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgt unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt [18].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Die Qualität der Evidenz wird bei Inkonsistenz (unerklärter Heterogenität) zwischen Studienergebnissen in der Regel um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität erfolgt anhand der in Abschnitt 4.3.3 beschriebenen Kriterien.

Falls für binäre Daten Metaanalysen für 2 Effektmaße durchgeführt wurden und eine der beiden einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied anzeigt, wird die Inkonsistenz anhand dieser Metaanalyse bewertet. Ist der Gruppenunterschied für beide Effektmaße nicht statistisch signifikant, wird die Bewertung in der Regel anhand des relativen Effektmaßes vorgenommen.

Bei stetigen Daten wird die Bewertung in der Regel anhand der Metaanalyse der Mittelwertdifferenz vorgenommen. Falls die fehlende Genauigkeit anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz bewertet wurde, wird die Inkonsistenz auch anhand dieser bewertet.

Eine Abwertung um 1 Stufe erfolgt in der Regel, wenn der Heterogenitätstest ein signifikantes Ergebnis liefert. Um 2 Stufen kann z. B. abgewertet werden, wenn aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse keine gepoolte Effektschätzung berechnet wird.

C: Indirektheit

Die Qualität der Evidenz wird bei starker oder sehr starker Indirektheit (eingeschränkter Übertragbarkeit) in der Regel um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Indirektheit kann auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [19].

D: Publikationsbias

Die Qualität der Evidenz wird in der Regel um 1 Stufe abgewertet, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich ist.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassen eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruht, welche einen beobachteten

Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigt, welche Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufweist oder welche Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen lässt [20].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wird wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte in der Regel um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür ist neben der Lage und Breite des 95 %-KI auch die Wahl des Metaanalysemodells (zufällige Effekte oder fester Effekt) (siehe Abschnitt 4.3.3). Außerdem können sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [21]. Bei ausreichender Patientenzahl wird regelhaft nicht abgewertet, wenn das KI eines Effekts (relativ oder absolut im Fall binärer Daten bzw. MWD oder SMD im Fall stetiger Daten) einen signifikanten Unterschied anzeigt.

Andernfalls erfolgt regelhaft eine Abwertung wegen fehlender Präzision, falls das KI (des relativen Effekts bei binären Daten bzw. Hedges' g bei stetigen Daten) einen mittelgroßen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt überdeckt. Bei binären Daten wird unter einem mittelgroßen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung (0,5 oder 2) des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wird von einem mittelgroßen Effekt ausgegangen, wenn das KI für eine standardisierte Mittelwertdifferenz die Grenze 0,5 oder $-0,5$ umfasst. In diesen Fällen, in denen ein mittelgroßer Effekt und gleichzeitig auch der Nulleffekt überdeckt wird, sollte eine Abwertung wegen fehlender Genauigkeit um 1 Stufe in Betracht gezogen werden. Eine Abwertung um 2 Stufen wird in Fällen in Betracht gezogen, in denen die zuvor genannten KI-Grenzen beide, d. h. z. B. im Fall binärer Daten sowohl 0,5 als auch 2 im KI enthalten sind.

4.3.5.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz

Eine Aufwertung kommt bei methodisch guten, nicht randomisierten vergleichenden Studien infrage, sofern insbesondere folgende Aspekte nicht dagegen sprechen: relevante Verzerrungsrisiken, plausible Confounder, die den Effekt verringern könnten, statistisch nicht signifikante Effekte oder unpräzise Effekte (mit nicht hinreichend schmalen KIs) [22].

A: Große Effekte

Die Aufwertung der Qualität der Evidenz ist in der Regel um 1 Stufe bei mittelgroßen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko bei binären Daten zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 liegt. Gleiches gilt für stetige Daten, wenn die SMD zwischen 0,5 und 0,8 bzw. $-0,8$ und $-0,5$ liegt. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe kann bei großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko bei binären Daten über 5 bzw. unter 0,2 oder bei stetigen Daten die SMD über 0,8 bzw. unter $-0,8$ liegt.

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz wird bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung regelhaft aufgewertet [22].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz wird bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Effektes unter Berücksichtigung von potenziellen Confoundern oder Verzerrungsquellen regelhaft aufgewertet [22].

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen die Ergebnisse der Informationsbeschaffung inklusive Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suchen in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 30.06.2023) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 10.07.2023) sind in Anhang A dargestellt.

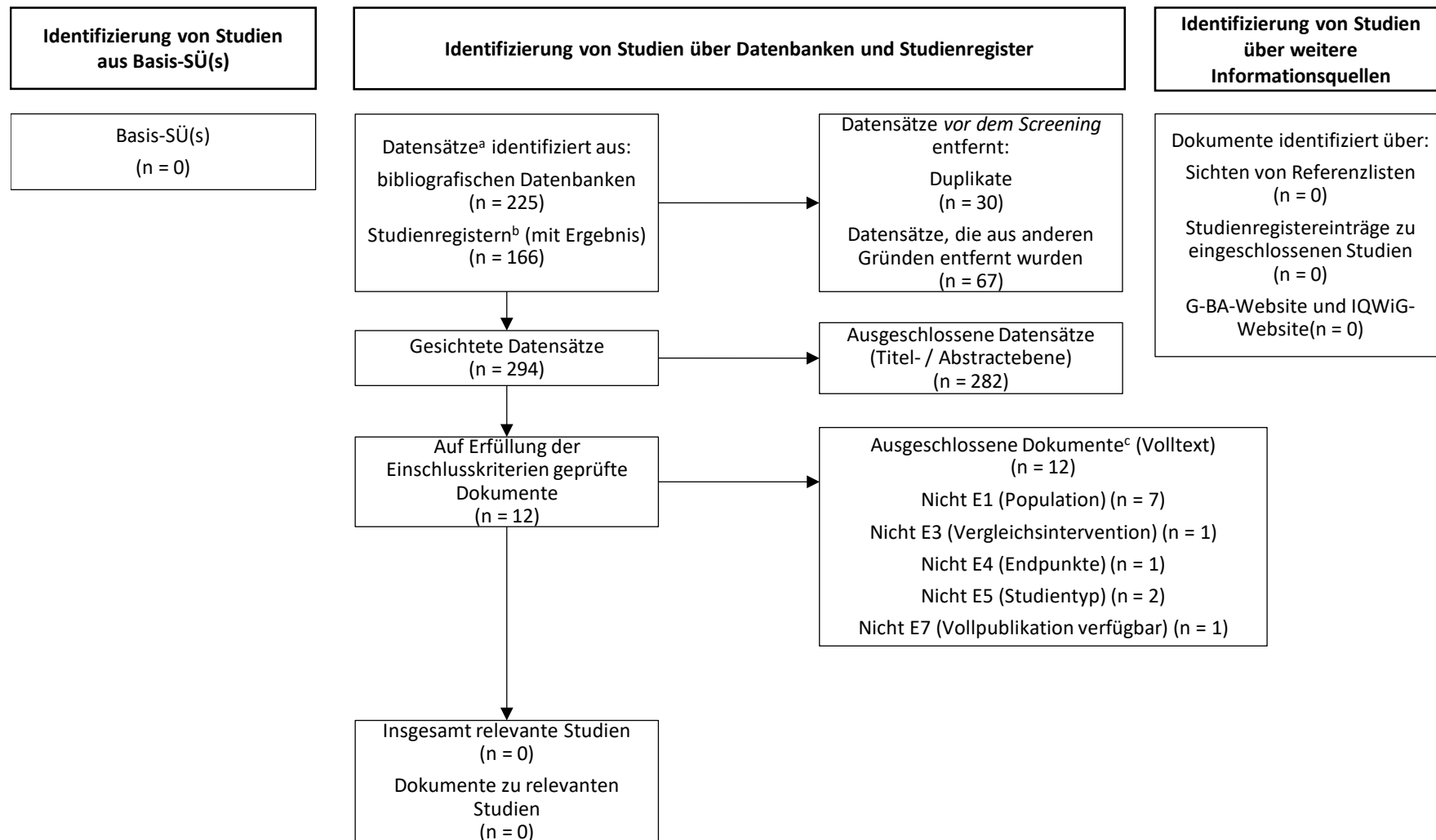
Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in den Abschnitten 8.1 und 8.2.

Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

Über die fokussierte Informationsbeschaffung von SÜs wurden keine SÜs identifiziert.

Ergänzende Suche nach SÜs

Über die orientierende Recherche nach SÜs ohne Einschränkung auf Suchbegriffe zu Gicht wurden keine relevanten Studien identifiziert.

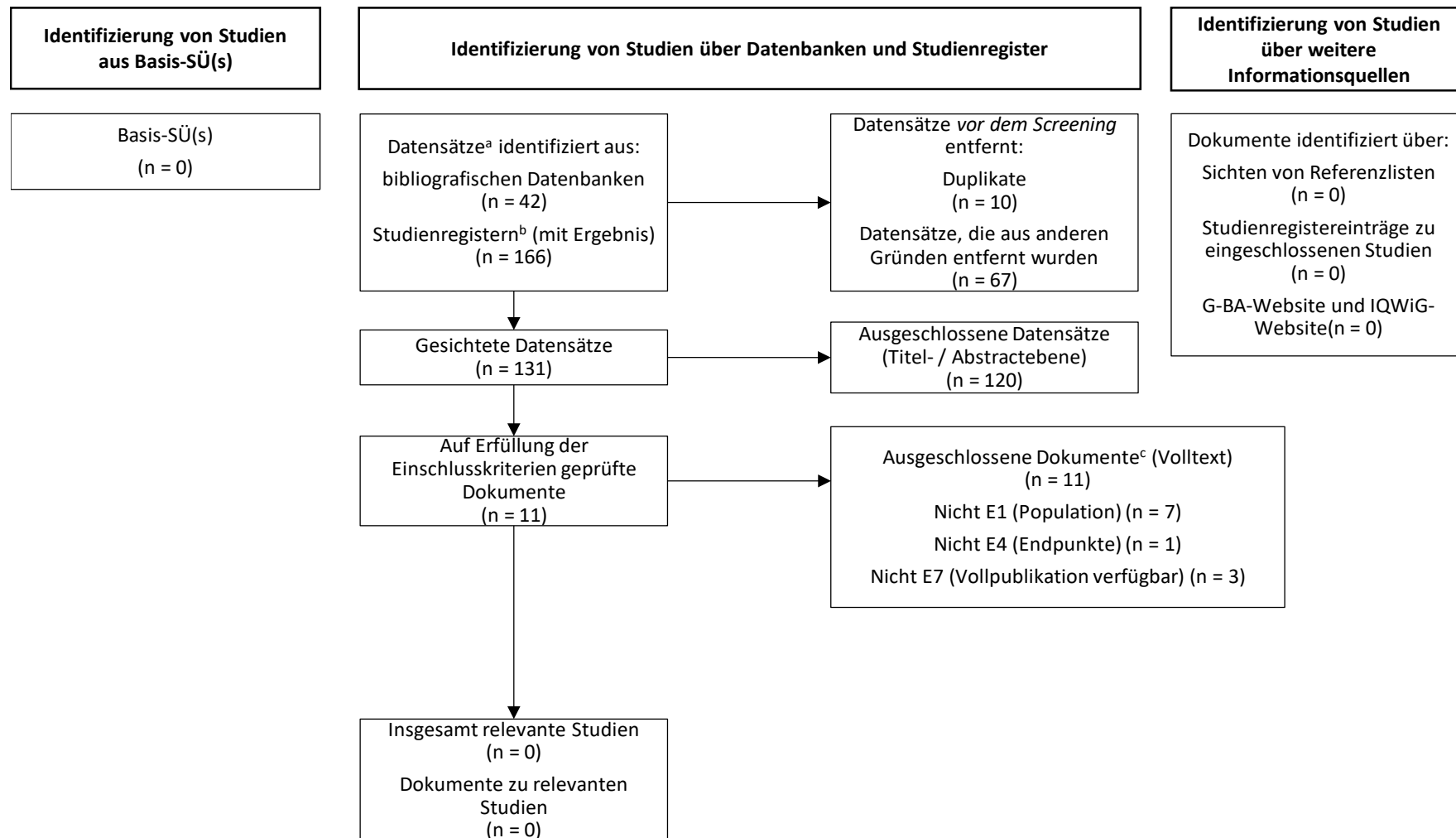


a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. MEDLINE) oder auf einer Website indiziert ist.

b. gemeinsame Suche für die beiden Teilfragestellungen

c. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung zur ersten Teilfragestellung (Schleifen- / Thiazid-Diuretika)



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. MEDLINE) oder auf einer Website indiziert ist.

b. gemeinsame Suche für die beiden Teilfragestellungen

c. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)

Abbildung 2: Ergebnis der Informationsbeschaffung zur zweiten Teilfragestellung (SGLT2-Inhibitoren)

6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ergebnis der Recherche bedeutet eine unzureichende Evidenzlage für die beiden vorliegenden Teilfragestellungen, da weder relevante RCTs noch nicht randomisierte vergleichende Studien mit wesentlicher Confounderkontrolle identifiziert wurden.

6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Die Studie Butt 2023 [23] für die zweite Teilfragestellung (SGLT2-Inhibitoren) berichtet keine Ergebnisse zu kritischen oder wichtigen Endpunkten. Das Einschlusskriterium Endpunkte wurde nicht erfüllt (siehe Abschnitt 8.2).

Butt 2023 [23] ist eine gepoolte Sekundäranalyse von 2 internationalen RCTs zum Vergleich von Dapagliflozin mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($\leq 40\%$) [24,25] bzw. mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion $> 40\%$ [26,27]. Die Studie beinhaltet post hoc Subgruppenanalysen zu Patientinnen und Patienten mit Gicht zu Studienbeginn (1117 von insgesamt 11 005) zur Zeit bis zur erstmaligen Initiierung von harnsäuresenkenden Therapien sowie zur Zeit bis zur erstmaligen Initiierung von Colchicin innerhalb des Studienzeitraums (Beobachtungszeitraum 3 Jahre).

Für die beiden berichteten Endpunkte wurde geprüft, ob es sich um geeignete Surrogate für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle handelt. Beide wurden für den vorliegenden Evidenzbericht nicht herangezogen, da keine ausreichende Validität der Surrogatendpunkte für das Auftreten akuter Gichtanfälle angenommen werden kann.

Eine harnsäuresenkende Therapie wird laut verschiedener Empfehlungen, die im Zeitraum der Studiendurchführung galten, nicht nur im Anschluss an einen Gichtanfall bzw. bei wiederkehrenden Gichtanfällen begonnen, sondern z. B. auch bei hohen Serumharnsäurekonzentrationen, Harnsäureablagerungen in Form von Tophi oder Nierensteinen [28-30]. Colchicin wird laut verschiedener Empfehlungen, die im Zeitraum der Studiendurchführung galten, und laut Zulassung nicht nur zur Behandlung von akuten Gichtanfällen eingesetzt, sondern auch zur Prophylaxe eines Gichtanfalls während einer Einleitung einer harnsäuresenkenden Therapie [29-32].

Die beiden berichteten Endpunkte bilden möglicherweise nicht nur das Auftreten von Gichtanfällen sondern zu einem nicht unerheblichen Anteil auch andere Ereignisse wie z. B. das Auftreten hoher Serumharnsäurekonzentrationen ab.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Diagnostik und Therapie der Gicht; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-005>.
3. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE Handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
5. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
7. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
8. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
9. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ 2016; 355: i4919. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
10. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. J Clin Epidemiol 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.

12. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med* 1998; 17(8): 873-890.
[https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19980430\)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i).
13. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
14. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
15. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
16. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401-406.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
17. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 407-415.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.

23. Butt JH, Docherty KF, Claggett BL et al. Association of Dapagliflozin Use With Clinical Outcomes and the Introduction of Uric Acid-Lowering Therapy and Colchicine in Patients With Heart Failure With and Without Gout: A Patient-Level Pooled Meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol* 2023; 8(4): 386-393.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2022.5608>.
24. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995-2008.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
25. AstraZeneca. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036124>.
26. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387(12): 1089-1098.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
27. AstraZeneca. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure. (DELIVER) [online]. 2023 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619213>.
28. 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(10): 1431-1446. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.21772>.
29. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich); Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) [online]. 2016 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-005l_S2e_Gichtarthritis_2016-08-abgelaufen.pdf.
30. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 29-42.
<https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>.
31. 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(10): 1447-1461.
<https://dx.doi.org/10.1002/acr.21773>.
32. Tiofarma. Colchicin Tiofarma 0,5 mg Tabletten, Colchicin Tiofarma 1 mg Tabletten; Fachinformation [online]. 2019 [Zugriff: 08.08.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/abda/servlet/Gate?language=GERM&accessid=abdafachkreise>.

33. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

8 Studienlisten

8.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen zur ersten Teilfragestellung (Schleifen- / Thiazid-Diuretika)

Nicht E1

1. Brandstetter G, Hoffmann H, Maderbacher H et al. [Uricosuric action of a new beta receptor blocker-diuretic drug combination]. *Acta Med Austriaca* 1986; 13(2): 29-37.
2. Fletcher A, Amery A, Birkenhager W et al. Risks and benefits in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *J Hypertens* 1991; 9(3): 225-230. <https://dx.doi.org/10.1097/00004872-199103000-00005>.
3. Hutchison JC, Wilkinson WH, McMahon FG. Drug-induced hyperuricemia prevented by probenecid. *J Med* 1971; 2(1): 45-59.
4. Juraschek SP, Simpson LM, Davis BR et al. The effects of antihypertensive class on gout in older adults: secondary analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Hypertens* 2020; 38(5): 954-960. <https://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000002359>.
5. Staessen J. The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Am J Med* 1991; 90(3A): 50S-54S.
6. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL et al. Furosemide increases plasma oxypurinol without lowering serum urate--a complex drug interaction: implications for clinical practice. *Rheumatology* 2012; 51(9): 1670-1676. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes091>.
7. Thomson AE. Chlorthalidone in the long term therapy of patients with hypertension. *Int Z Klin Pharmakol Ther Toxikol* 1970; 3(1): 21-25.

Nicht E3

1. Yu T, Berger L, Sarkozi L et al. Effects of diuretics on urate and calcium excretion. *Arch Intern Med* 1981; 141(7): 915-919. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.1981.00340070095019>.

Nicht E4

1. Jatuworapruk K, Grainger R, Dalbeth N et al. Regular pre-admission urate-lowering therapy and serum urate testing are associated with a shorter hospital length of stay in people with gout: A nation-wide population-based cohort study. *Int J Rheum Dis* 2022; 25(2): 154-162. <https://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.14250>.

Nicht E5

1. Grenfell RF. Treatment of chronic essential hypertension. *Compr Ther* 1977; 3(5): 18-24.

2. Rapado Errazti A. Allopurinol (HPP) in the treatment of gout and in thiazide-induced hyperuricemia. Bull Inst Med Res Univ Madr 1965; 18(4): 167-176.

Nicht E7

1. Flynn RWV, MacDonald T, Ford I et al. Diuretic use and serum urate levels in the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018; 27: 147-148. <https://dx.doi.org/10.1002/pds.4629>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen zur zweiten Teilfragestellung (SGLT2-Inhibitoren)

Nicht E1

1. Chung MC, Hung PH, Hsiao PJ et al. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan. JAMA Network Open 2021; 4(11): e2135353. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.35353>.

2. Doehner W, Anker SD, Butler J et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. Eur Heart J 2022; 43(36): 3435-3446. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac320>.

3. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Obes Metab 2022; 24(1): 135-141. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.14559>.

4. Lund LC, Hojlund M, Henriksen DP et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of gout: A Danish population based cohort study and symmetry analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2021; 30(10): 1391-1395. <https://dx.doi.org/10.1002/pds.5252>.

5. McDowell K, Welsh P, Docherty KF et al. Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF. Eur J Heart Fail 2022; 24(6): 1066-1076. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2433>.

6. Subramanian A, Gokhale K, Sainsbury C et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of gout in patients with type 2 diabetes mellitus: A propensity-score-matched, new-user design study with an active comparator using the IQVIA Medical Research Data UK database. Diabetes Obes Metab 2023; 25(1): 156-165. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.14858>.

7. Zhou J, Liu X, Chou OH et al. Lower risk of gout in sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors in type-2 diabetes. Rheumatology 2023; 62(4): 1501-1510. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac509>.

Nicht E4

1. Butt JH, Docherty KF, Claggett BL et al. Association of Dapagliflozin Use With Clinical Outcomes and the Introduction of Uric Acid-Lowering Therapy and Colchicine in Patients With Heart Failure With and Without Gout: A Patient-Level Pooled Meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiology* 2023; 8(4): 386-393.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2022.5608>.

Nicht E7

1. Doehner W. Uric Acid and Treatment With Empagliflozin in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: the EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2022; 146(Suppl 1).
https://dx.doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.13723.

2. Ferreira JP, Inzucchi SE, Zinman B et al. Effects of empagliflozin on uric acid levels and gout: observations from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17: S62. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-1746380>.

3. Stack AG, Erlandsson F, Han DS et al. Dapagliflozin added to verinurad plus febuxostat reduces serum uric acid without increasing urinary uric acid excretion in subjects with hyperuricemia. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 770-771.

Anhang A Suchstrategien

A.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 20, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [33] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Gout/
2	gout*.ti,ab.
3	toph*.ti,ab.
4	podagra.ti,ab.
5	pseudogout.ti,ab.
6	or/1-5
7	Cochrane database of systematic reviews.jn.
8	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
9	meta analysis.pt.
10	or/7-9
11	10 not (exp animals/ not humans.sh.)
12	and/6,11
13	12 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
14	..l/ 13 yr=2012-Current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
#1	"gout"[mhe]
#2	gout*
#3	toph*
#4	#3 OR #2 OR #1
#5	(*) FROM 2012 TO 2023
#6	#5 AND #4

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 29, 2023

#	Searches
1	exp Gout/
2	gout*.ti,ab.
3	toph*.ti,ab.
4	podagra.ti,ab.
5	pseudogout.ti,ab.
6	or/1-5
7	exp Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors/
8	(sodium potassium chloride adj2 (cotransporter? or co-transporter? or symporter)).tw.
9	(loop adj2 diuretic?).tw.
10	(ceiling adj2 diuretic?).tw.
11	(frusemid? or furosemid? or fursemid?).mp.
12	piretanid?.mp.
13	or/7-12
14	exp thiazides/
15	exp sodium chloride symporter inhibitors/
16	(sodium chloride adj (symporter or cotransporter? or co-transporter?)).tw.
17	(potassium depleting adj2 diuretic?).tw.
18	thiazide*.tw.
19	(chlorthalidon* or chlortalidon*).mp.
20	indapamid*.mp.
21	or/14-20
22	or/13,21
23	sodium-glucose transporter 2 inhibitor/
24	Sodium-Glucose Transporter 2/
25	(Sodium glucose co-transporter 2 or Sodium glucose transporter 2).tw.
26	(SGLT2 inhibit* or SGLT-2 inhibit*).tw.
27	dapagliflozin*.mp.
28	empagliflozin*.mp.
29	ertugliflozin*.mp.
30	or/23-29
31	exp animals/ not humans.sh.
32	(english or german or multilingual or undetermined).lg.
33	(6 and 22 and 32) not 31

#	Searches
34	(6 and 30 and 32) not 31

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 6 of 12, June 2023

#	Searches
#1	[mh "Gout"]
#2	gout*:ti,ab
#3	toph*:ti,ab
#4	podagra:ti,ab
#5	pseudogout:ti,ab
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
#7	[mh "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"]
#8	(sodium potassium chloride NEAR/2 (cotransporter? or co-transporter? or symporter)):ti,ab
#9	(loop NEAR/2 diuretic?):ti,ab
#10	(ceiling NEAR/2 diuretic?):ti,ab
#11	frusemid? or furosemid? or fursemid?:ti,ab,kw
#12	piretanid?:ti,ab,kw
#13	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
#14	[mh "thiazides"]
#15	[mh "sodium chloride symporter inhibitors"]
#16	("sodium chloride" NEXT (symporter or cotransporter* or co-transporter*)):ti,ab
#17	(potassium depleting NEAR/2 diuretic*):ti,ab
#18	thiazide*:ti,ab,kw
#19	(chlorthalidon* or chlortalidon*):ti,ab,kw
#20	indapamid*:ti,ab,kw
#21	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
#22	#13 or #21
#23	[mh ^"sodium-glucose transporter 2 inhibitor"]
#24	[mh ^"Sodium-Glucose Transporter 2"]
#25	(Sodium glucose co-transporter 2 or Sodium glucose transporter 2):ti,ab
#26	(SGLT2 inhibit* or SGLT-2 inhibit*):ti,ab
#27	dapagliflozin*:ti,ab,kw
#28	empagliflozin*:ti,ab,kw
#29	ertugliflozin*:ti,ab,kw
#30	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29
#31	#6 and #22

#	Searches
#32	#6 and #30
#33	#31 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#34	#33 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) in Trials
#35	#32 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#36	#35 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) in Trials

A.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[ConditionSearch] (gout)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
gout AND (frusemid* OR furosemid* OR fursemid* OR piretanid* OR chlorthalidon* OR chlortalidon* OR indapamid* OR dapagliflozin* OR empagliflozin* OR ertugliflozin*) [Trials with results]

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
gout [with Results only]

A.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

G-BA-Website und IQWiG-Website

G-BA

URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

Suchbegriffe
Gicht

IQWiG

URL: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/>

Suchbegriffe
Gicht