

## Lebensstiländerung bei Gicht

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Gicht

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'EVIDENZBERICHT' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left are light blue, and the segments to the right are dark blue.

**EVIDENZBERICHT**

Projekt: V22-06F

Version: 1.0

Stand: 22.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1620

DOI: 10.60584/V22-06F

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Lebensstiländerung bei Gicht – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Gicht

## **Auftraggeber**

Bundesministerium für Gesundheit

## **Datum des Auftrags**

20.12.2022

## **Interne Projektnummer**

V22-06F

## **DOI-URL**

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

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

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

### **Schlagwörter**

Lebensstil, Gicht, Systematische Übersicht

### **Keywords**

Life Style, Gout, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

**Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- David Endres
- Thomas Heise
- Corinna Kiefer
- Anna Margraf
- Claudia Mischke
- Andrea Tasar

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>3</b>
<b>3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....</b>	<b>3</b>
<b>4 Methodik gemäß Projektskizze .....</b>	<b>4</b>
<b>4.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....</b>	<b>4</b>
4.1.1 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf .....	5
4.1.2 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	5
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>5</b>
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten .....	5
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien .....	6
4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene .....	7
4.2.4 Selektion relevanter Studien .....	7
<b>4.3 Informationsdarstellung und Synthese.....</b>	<b>8</b>
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial).....	9
4.3.3 Metaanalysen .....	10
4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	11
4.3.5 Bewertung der Qualität der Evidenz .....	12
4.3.5.1 Abwertung der Qualität der Evidenz .....	13
4.3.5.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz .....	14
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>16</b>
<b>5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>16</b>
<b>5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien .....</b>	<b>18</b>
<b>5.3 Übersicht der Endpunkte .....</b>	<b>28</b>
<b>5.4 Ergebnisse zu Endpunkten .....</b>	<b>30</b>
5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle.....	30

5.4.2	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration.....	37
5.4.3	Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Auftreten von Tophi.....	42
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen .....</b>	<b>43</b>
<b>6.1</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
<b>6.2</b>	<b>Anmerkungen zu den Ergebnissen .....</b>	<b>43</b>
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>45</b>
<b>8</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>49</b>
<b>8.1</b>	<b>Liste der identifizierten systematischen Übersichten.....</b>	<b>49</b>
<b>8.2</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>50</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜ aus der fokussierten Recherche .....</b>	<b>51</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Kriterien des Verzerrungspotenzials.....</b>	<b>52</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Übersicht zur Autorenanfrage.....</b>	<b>54</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>55</b>
<b>D.1</b>	<b>Bibliografische Datenbanken .....</b>	<b>55</b>
<b>D.2</b>	<b>Studienregister .....</b>	<b>57</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4
Tabelle 2: Berücksichtigte systematische Übersichten.....	16
Tabelle 3: Studienpool der eingeschlossenen Studien .....	18
Tabelle 4: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien .....	20
Tabelle 5 Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien.....	21
Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	24
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	26
Tabelle 8: Matrix der einbezogenen Endpunkte.....	29
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (stetige Daten) .....	30
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Magermilchpulver angereichert mit Glycomacropeptiden und G600 MilCHFettextrakt vs. Laktosepulver für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (stetige Daten) .....	31
Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Magermilchpulver vs. Laktosepulver für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (stetige Daten) .....	32
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Kurkuma vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (binäre Daten).....	33
Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika (Ligilactobacillus salivarius) vs. Allopurinol (TAU) für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle für Patientinnen und Patienten mit Gicht und Hyperurikämie (> 7 mg/dl) trotz Einnahme von Allopurinol (100 bis 300 mg/Tag) (binäre Daten).....	34
Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Sauerkirschkonzentrat (alle Dosierungen) vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (stetige Daten).....	35
Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren in Fischöl vs. keine Behandlung für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (binäre Daten) .....	36
Tabelle 16: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration (binäre Daten).....	37
Tabelle 17: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration (stetige Daten) .....	38
Tabelle 18: Evidenzprofil für den Vergleich umfassende Ernährungsberatung Basisberatung vs. Basisberatung für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration (stetige Daten) .....	39
Tabelle 19: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika (Ligilactobacillus salivarius) vs. Allopurinol (TAU) für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration für Patientinnen und Patienten mit Gicht und Hyperurikämie (> 7 mg/dl) trotz Einnahme von Allopurinol (100 bis 300 mg/Tag) (stetige Daten) .....	40

Tabelle 20: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren in Fischöl vs. keine Behandlung für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration (stetige Daten) .....	41
Tabelle 21: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Auftreten von Tophi (binäre Daten).....	42
Tabelle 22: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht NICE, 2022 .....	51
Tabelle 23: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle .....	52
Tabelle 24: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration .....	52
Tabelle 25: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Auftreten von Tophi .....	53
Tabelle 26: Übersicht zur Autorenanfrage.....	54

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung .....	17

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	absolute Risikodifferenz
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SÜ	systematische Übersicht
TAU	Treatment as usual (übliche Therapie)

## **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 einer Lebensstiländerung im Vergleich zu keiner Lebensstiländerung oder einer anderen Lebensstiländerung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Gicht.

### 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 erstellt. 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 4.1: In Abstimmung mit der Leitlinienkoordination wurden Vergleiche von verschiedenen aktiven Interventionen nur dann berücksichtigt, wenn für eine dieser aktiven Interventionen ein Vorteil gezeigt werden konnte. Der Vorteil musste im Vergleich gegenüber Placebo, keiner Intervention (keine aktive Behandlung, Attention-Control-Gruppen, Sockeltherapie) oder TAU (übliche Therapie) gezeigt werden. Dafür wurden die Effektschätzungen eines solchen Vergleichs für alle verfügbaren kritischen und wichtigen Endpunkte herangezogen. Zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der aktiven Intervention oder lagen keine Studien zur Beurteilung vor, wurden die Vergleiche verschiedener aktiver Interventionen nicht dargestellt.
- 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“ zu „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ und von „Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips“ zu „Intention-to-treat(ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt“.

## 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-Fragestellung wird 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]. Das PICO-Schema wurde 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

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Gicht
E2	Prüfintervention: Lebensstiländerung (z. B. Diät, Gewichtsreduktion oder körperliche Aktivität)
E3	Vergleichsintervention: keine Lebensstiländerung (Placebo oder übliche Therapie [TAU]) oder andere Lebensstiländerung
E4	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: Funktionsfähigkeit, Auftreten von Tophi, Tophusgröße
E5	Studientyp: RCTs
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [6] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, TAU: treatment as usual	

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

#### **4.1.1 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.

#### **4.1.2 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für die Einschlusskriterien 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.

### **4.2 Informationsbeschaffung**

#### **4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach 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 D.

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 4.2.2).

#### **4.2.2 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

##### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter SÜs
  - Identifizieren von Studienregistereinträgen zu eingeschlossenen Studien
- Autorenanfrage(n)

### **4.2.3 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 4.2.2). Mit der MEDLINE-Suchstrategie werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare und Editorials, da diese i. d. R. keine Studien enthalten [7]. 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.

### **4.2.4 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) 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 [8]. 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 [9] angegeben. Sollte das Ergebnis des CSZ-Tests [10] 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.

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

#### **Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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 RCTs nicht, da die Studie in diesem Fall als nicht randomisierte Studie aufgefasst, ausgeschlossen und nicht weiter bewertet wird.

### **Verdeckung der Gruppenzuteilung**

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, ausgeschlossen und nicht weiter bewertet wird.

### **Verblindung**

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

### **Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips**

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.

### **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.

#### **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 [11] 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 [12]. 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 [13,14]:

- 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 [13]. 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 [15].

##### **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 [16].

#### **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 [17].

#### **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 [18]. 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) [19].

#### **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 [19].

**C: Confounding**

Die Qualität der Evidenz wird bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Effektes unter Berücksichtigung von potenziellen Confoundern oder Verzerrungsquellen regelhaft aufgewertet [19].

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 03.05.2023) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 09.05.2023) sind in Anhang D dargestellt.

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

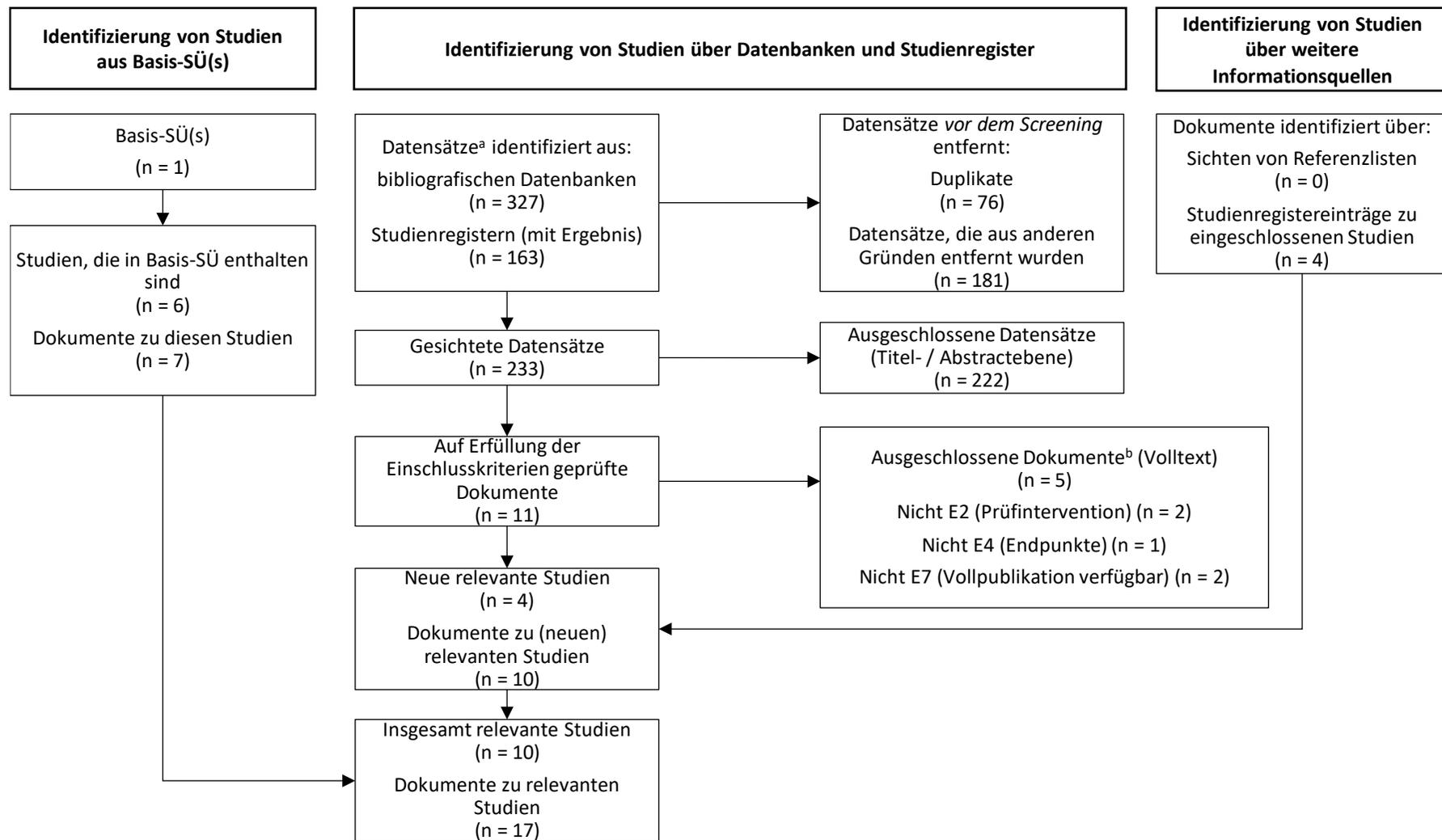
Details zu der gestellten Autorenanfrage finden sich in Anhang C.

Von den 11 identifizierten SÜs (siehe Abschnitt 8.1) wurde 1 (siehe Tabelle 2) als Basis-SÜ berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser Basis-SÜ findet sich in Anhang A.

Tabelle 2: Berücksichtigte systematische Übersichten

Dokument	Vollpublikation
NICE 2022	ja [20]

In der Basis-SÜ wurden 6 relevante Studien identifiziert. 1 [21] von 7 in der Basis-SÜ eingeschlossenen Studien wurde nicht übernommen, da in dieser keine der festgelegten wichtigen oder kritischen Endpunkte berichtet wurden (siehe Abschnitt 6.2). Es erfolgte eine ergänzende Suche nach Studien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab Juli 2021), der nicht durch die berücksichtigte Basis-SÜ abgedeckt war. Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.



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

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

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

## Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 10 relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Studienpool der eingeschlossenen Studien

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Abhishek 2022	ja [22]	ja [23] / ja [23]
University of Otago 2022	nein	ja [24] / ja [24]
Dalbeth 2012	ja [25]	ja [26] / nein
Holland 2015	ja [27]	nein
Juraschek 2021 <sup>a</sup>	ja [28,29]	ja[30] / ja [30]
Rodriguez 2023	ja [31]	nein
Schlesinger 2012 <sup>b</sup>	ja [32]	nein
Singh 2020 <sup>b</sup>	ja [33,34]	nein
Stamp 2020	ja [35]	ja [36] / nein
Stamp 2022	ja [37]	ja [38] / nein
a. In der Studie werden keine verwertbaren Daten berichtet b. Die Studien wurden entsprechend der Spezifizierung der Kriterien für den Studieneinschluss (siehe Abschnitt 3.2) nicht für die Evidenzdarstellung berücksichtigt		

3 der 10 eingeschlossenen Studien erfüllten zwar die formalen Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen. Daher wurden die Studien in der weiteren Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt. Die Studie Jurascheck 2021 wurde nicht berücksichtigt, da keine verwertbaren Daten berichtet wurden. Aufgrund des Cross-over-Designs wurde lediglich die erste 4-wöchige Phase der Studie in Betracht gezogen. Für diese Zwischenauswertung lagen jedoch keine verwertbaren Daten für den interessierenden Vergleich vor. In den Studien Schlesinger 2012 und Singh 2020 wurden jeweils Vergleiche zwischen 2 aktiven Interventionen untersucht. Für keine dieser aktiven Interventionen konnte ein Vorteil gegenüber Placebo oder keiner Intervention oder TAU gezeigt werden, weshalb die Studien Schlesinger 2012 und Singh 2020 nicht für die Evidenzdarstellung berücksichtigt wurden. Als Basis für die Beurteilung eines möglichen Vorteils der in den Studien untersuchten aktiven Interventionen wurden die Ergebnisse der Studien Holland 2015 und Stamp 2020 herangezogen.

## 5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

In Tabelle 4 werden die Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien dargestellt. Die in den jeweiligen Studien untersuchten Interventionen werden in Tabelle 5

charakterisiert. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien sowie die Charakteristika der jeweiligen Studienpopulationen sind in den Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgeführt.

In den 7 eingeschlossenen Studien werden Vergleiche zwischen aktiven Interventionen und Placebo, keiner Behandlung oder TAU untersucht. Als TAU wurde in diesem Bericht unter anderem die medikamentöse Therapie mit Allopurinol eingeordnet, wie sie in der Vergleichsgruppe der Studie Rodriguez 2023 zur Anwendung kam (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5). In dieser Studie wurde der Vergleich Probiotika vs. Allopurinol vorgenommen. Dabei wurde eine spezielle Population untersucht. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Gicht und Hyperurikämie ( $> 7$  mg/dl) trotz Einnahme von Allopurinol (100 bis 300 mg/Tag) (siehe Tabelle 6). Ob alle Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn Allopurinol einnahmen und inwieweit eine Wash-out-Phase für Allopurinol in der Interventionsgruppe vorgeschaltet wurde, bleibt unklar. Während des Studienverlaufs nahmen 3 Personen in der Interventionsgruppe eine geringe Anzahl an Dosen Allopurinol ein.

Tabelle 4: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer
Abhishek 2022	RCT	60	Omega-3-Fettsäuren	Placebo	Vereinigtes Königreich, 2019 bis 2020	7 Monate
University of Otago 2022	RCT	60	Kurkuma	Placebo	Samoa, 2021 bis 2022	3 Monate
Dalbeth 2012	RCT	80	angereichertes Magermilchpulver <sup>a</sup> Magermilchpulver <sup>b</sup>	Lactosepulver	Neuseeland, 2009 bis 2010	3 Monate
Holland 2015	RCT	31	umfassende Ernährungsberatung	Basisberatung	Australien, k. A.	6 Monate
Rodriguez 2023	RCT	30	Probiotika	Allopurinol (TAU)	Spanien, 2020 bis 2021	6 Monate
Stamp 2020	RCT	50	Sauerkirschkonzentrat	Placebo	Neuseeland, 2016 bis 2018	28 Tage
Stamp 2022	RCT	40	Omega-3-Fettsäuren in Fischöl	keine Behandlung	Neuseeland, 2014 bis 2018	6 Monate
<p>a. angereichert mit Glykomakropeptiden und G600 Milchfettextrakt</p> <p>b. In Dalbeth 2012 werden angereichertes Magermilchpulver als Prüfintervention, Magermilch (ohne Zusätze) und Lactosepulver als Vergleichsintervention dargestellt. In diesem Bericht wurde Magermilchpulver (ohne Zusätze) als aktive Intervention eingeordnet, da in Dalbeth 2012 Magermilchpulver ein potenzieller harnsäuresenkender Effekt zugeschrieben wurde.</p> <p>k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten bei RCT; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAU: übliche Therapie</p>						

Tabelle 5 Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Abhishek 2022	<p><b>Omega-3-Fettsäuren</b></p> <p><i>Dosierung:</i> 4-mal 840 mg/Tag</p> <p><i>Art der Anwendung:</i> orale Einnahme (als Kapsel)</p> <p><i>Dauer der Anwendung:</i> 28 Wochen</p> <p><b>Begleittherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beginn der medikamentösen harnsäuresenkenden Therapie nach Woche 5 mit Anpassung der Dosierung alle 2 bis 3 Wochen</li> <li>▪ Bei Personen, die bereits eine medikamentöse harnsäuresenkende Therapie erhielten, wurde die Dosierung angepasst, bis eine Serumharnsäurekonzentration von &lt; 300 µmol/l erreicht wurde</li> <li>▪ Akute Gichtanfälle wurden mit Prednisolon (30 mg/Tag) in Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor behandelt. Lag eine Kontraindikation für Glukokortikoide vor oder wurde deren Einnahme verweigert, wurde Naproxen (500 mg 2-mal/Tag) in Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor verabreicht. Bei Bedarf konnten zusätzlich Analgetika während eines Gichtanfalls eingesetzt werden.</li> </ul>	<p><b>Placebo (Olivenöl)</b></p> <p><i>Dosierung:</i> 4-mal 1 g/Tag</p> <p><i>Art der Anwendung:</i> orale Einnahme (als Kapsel)</p> <p><i>Dauer der Anwendung:</i> 28 Wochen</p>
University of Otago 2022	<p><b>Kurkuma</b></p> <p><i>Dosierung:</i> 1-mal 500 mg/Tag</p> <p><i>Art der Anwendung:</i> orale Einnahme (als Kapsel)</p> <p><i>Dauer der Anwendung:</i> 3 Monate</p>	<p><b>Placebo (Claciumlaktat-Lösung)</b></p> <p><i>Dosierung:</i> k. A.</p> <p><i>Art der Anwendung:</i> orale Einnahme (als Kapsel)</p> <p><i>Dauer der Anwendung:</i> 3 Monate</p>
Dalbeth 2012	<p><b>Magermilchpulver angereichert mit Glykomakropeptiden und G600 Milchfettextrakt</b></p> <p><i>Dosierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Magermilchpulver: 41 g/Tag</li> <li>▪ Glykomakropeptide: 1,785 g/Tag</li> <li>▪ G600 Milchfettextrakt: 0,525 g/Tag</li> </ul> <p><i>Art der Anwendung:</i> orale Einnahme als Pulver gemischt in 250 ml Wasser</p> <p><i>Dauer der Anwendung:</i> 3 Monate</p>	<p><b>Laktosepulver</b></p> <p><i>Dosierung:</i> Laktosepulver: 28,5 g/Tag</p> <p><i>Art der Anwendung:</i> orale Einnahme als Pulver gemischt in 250 ml Wasser</p> <p><i>Dauer der Anwendung:</i> 3 Monate</p>

Tabelle 5 Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Magermilchpulver<sup>a</sup></b>  <i>Dosierung:</i>                      Magermilchpulver: 45,6 g/Tag  <i>Art der Anwendung:</i>                      orale Einnahme als Pulver gemischt in 250 ml Wasser  <i>Dauer der Anwendung:</i>                      3 Monate</p> <hr/> <p><b>Begleittherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Veränderungen in der bestehen Therapie der Gicht waren nicht vorgesehen</li> <li>▪ Behandlung akuter Gichtanfälle nach Ermessen des behandelnden Arztes bzw. der behandelnden Ärztin</li> </ul>	
Holland 2015	<p><b>Umfassende Ernährungsberatung</b>  <i>Inhalt:</i>                      Basisberatung und Ernährungsberatung gemäß der Leitlinie zur Behandlung von Gicht der British Society for Rheumatology und aktueller Publikationen zur Ernährungsumstellung mit folgenden Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduktion des Konsums von rotem Fleisch und Vermeidung von Innereien, Schalentieren und Hefeextrakt</li> <li>▪ Berücksichtigung von fettarmen Milchprodukten, Gemüse und Kirschen in der Ernährung sowie des potenziellen Nutzens von Koffein und Vitamin C</li> </ul> <p><i>Ablauf:</i>                      Die Edukation fand zu Beginn der Studie und nach 3 Monaten statt.</p> <hr/> <p><b>Begleittherapie</b></p> <p>Die individuelle Dosierung der harnsäuresenkenden Therapie blieb im Studienverlauf unverändert.</p>	<p><b>Basisberatung</b>  <i>Inhalt:</i>                      Die Basisberatung enthielt folgende Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bedeutung der Compliance mit der medikamentösen Therapie</li> <li>▪ Vorteile von Gewichtsreduktion und körperlicher Aktivität</li> <li>▪ Vorteile der Reduktion des Alkoholkonsums</li> <li>▪ Bedeutung einer optimalen Serumharnsäurekonzentration</li> </ul> <p><i>Ablauf:</i>                      Die Edukation fand zu Beginn der Studie und nach 3 Monaten statt.</p>

Tabelle 5 Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Rodriguez 2023	<p><b>Probiotika</b></p> <p><i>Dosierung:</i>                      Ligilactobacillus salivarius CECT 3063:                      ca. 9 log<sub>10</sub> koloniebildende                      Einheiten/Tag</p> <p><i>Art der Anwendung:</i>                      orale Einnahme</p> <p><i>Dauer der Anwendung:</i>                      6 Monate</p> <p><b>Begleittherapie</b>                      k. A.</p>	<p><b>Allopurinol (TAU)</b></p> <p><i>Dosierung:</i>                      100-300 mg/Tag</p> <p><i>Dauer der Anwendung:</i>                      6 Monate</p>
Stamp 2020	<p><b>Sauerkirschkonzentrat</b></p> <p><i>Dosierungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I 1: 7,5 ml 2-mal/Tag</li> <li>▪ I 2: 15 ml 2-mal/Tag</li> <li>▪ I 3: 22,5 ml 2-mal/Tag</li> <li>▪ I 4: 30 ml 2-mal/Tag</li> </ul> <p><i>Art der Anwendung:</i>                      orale Einnahme als flüssiges Konzentrat                      gemischt in 250 ml Wasser</p> <p><i>Dauer der Anwendung:</i>                      28 Tage</p> <p><b>Begleittherapie</b>                      In den Gruppen erhielten jeweils eine Hälfte der Patientinnen und Patienten Allopurinol und die andere Hälfte keine harnsäuresenkende Therapie.</p>	<p><b>Placebo (Sauerkirschkonzentrat)</b></p> <p><i>Dosierungen:</i>                      2 Tropfen/Tag</p> <p><i>Art der Anwendung:</i>                      orale Einnahme als flüssiges Konzentrat                      gemischt in 250 ml Wasser</p> <p><i>Dauer der Anwendung:</i>                      28 Tage</p>
Stamp 2022	<p><b>Omega-3-Fettsäuren in Fischöl</b></p> <p><i>Dosierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20 ml Fischöl (6,2 g Omega-3-Fettsäure/Tag)</li> </ul> <p><i>Art der Anwendung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Einnahme</li> </ul> <p><i>Dauer der Anwendung:</i>                      6 Monate</p> <p><b>Begleittherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patientin in Therapie mit Allopurinol erhielten eine gleichbleibende stabile Dosis über den gesamten Studienverlauf.</li> <li>▪ Unerwünschte Ereignisse wurden nach Ermessen des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin versorgt</li> </ul>	<p><b>Keine Behandlung</b></p>
<p>a. In Dalbeth 2012 werden angereichertes Magermilchpulver als Prüfindervention, Magermilch (ohne Zusätze) und Laktosepulver als Vergleichsintervention dargestellt. In diesem Bericht wurde Magermilchpulver als aktive Intervention eingeordnet, da in Dalbeth 2012 Magermilchpulver ein potenzieller harnsäuresenkender Effekt zugeschrieben wurde.</p> <p>I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe</p>		

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Abhishek 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Erfüllung der ACR/EULAR Klassifikationskriterien für Gicht</li> <li>▪ mindestens 1 selbstberichteter Gichtanfall in den vergangenen 12 Monaten</li> <li>▪ Serumharnsäurekonzentration ≥ 360 µmol/l</li> <li>▪ unveränderte Analgetikaeinnahme ≥ 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rheumatische Autoimmunerkrankung</li> <li>▪ Lyme-Borreliose</li> <li>▪ Psoriasis</li> <li>▪ Asthma oder chronisch entzündliche Darmerkrankung, welche mit oralen Immunsuppressiva behandelt wird</li> <li>▪ Krebserkrankung</li> <li>▪ Demenz</li> <li>▪ Einnahme von NSAIDs, oralen Kortikosteroiden, Omega-3-Fettsäuren oder Colchicin, die nicht unterbrochen werden kann</li> <li>▪ Behandlung mit Antikoagulantien</li> <li>▪ Einnahme von systemischen Kortikosteroiden im vergangenen Monat</li> <li>▪ Allergien gegenüber Omega-3-Fettsäuren, Fisch, Gelatine, Olivenöl, Soja oder Rindfleischprodukten</li> </ul>
University of Otago 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: 17 bis 80 Jahre</li> <li>▪ Erfüllung der ACR/EULAR Klassifikationskriterien für Gicht</li> <li>▪ Serumharnsäurekonzentration ≥ 360 µmol/l</li> <li>▪ mindestens 1 Gichtanfall in den letzten 6 Monaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwerwiegende gesundheitliche Einschränkungen</li> <li>▪ schwere Niereninsuffizienz (eGFR &lt; 30 ml/Min)</li> <li>▪ Nierentransplantat</li> <li>▪ Krebserkrankung</li> <li>▪ Diagnose einer anderen entzündlichen Arthritis</li> <li>▪ Konsum anderer Kurkuma-Produkte</li> </ul>
Dalbeth 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose einer Gicht nach den Kriterien des ACR</li> <li>▪ mindestens zwei Gichtanfälle in den vergangenen 4 Monaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Laktoseintoleranz</li> <li>▪ schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung (eGFR &lt; 30 ml/min)</li> </ul>

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien  
 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Holland 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose einer Gicht nach den Kriterien des ACR</li> <li>▪ stabile harnsäuresenkende Therapie (Serumharnsäurekonzentration &lt; 360 µmol/l)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fehlende Englischkenntnisse (verbal und schriftlich)</li> </ul>
Rodriguez 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hyperurikämie (&gt; 7 mg/dl), wiederkehrende Gichtanfälle in der Anamnese (≥ 3 Episoden / Jahr), gekennzeichnet durch eine akute Arthritis mit der Notwendigkeit einer Behandlung mit Colchicin trotz Einnahme von Allopurinol (100-300 mg/Tag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlung mit Antibiotika oder Probiotika in den vergangenen 2 Monaten</li> <li>▪ akuter Gichtanfall während der Rekrutierung</li> </ul>
Stamp 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Diagnose einer Gicht nach den Kriterien der ARA</li> <li>▪ Serumharnsäurekonzentration &gt; 360 µmol/l (6 mg/dl)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Typ 1 Diabetes</li> <li>▪ Einnahme von Diuretika</li> <li>▪ Kreatinin-Clearance &lt; 50 ml/min</li> </ul>
Stamp 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ Erfüllung der ACR/EULAR Klassifikationskriterien für Gicht</li> <li>▪ Serumharnsäurekonzentration ≥ 360 µmol/l</li> <li>▪ stabile Einnahme von Allopurinol über mindestens 1 Monat oder keine harnsäuresenkende Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unverträglichkeit oder Allergie gegenüber Omega-3-Fettsäure-Supplementen, Fisch oder Schalentieren</li> <li>▪ implantierter Defibrillator</li> <li>▪ Einnahme von Warfarin oder Dabigatran</li> </ul>
ACR: American College of Rheumatology; ARA: American Rheumatism Association; eGFR: estimated GFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EULAR: European League Against Rheumatism; TAU: übliche Therapie		

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika	Intervention		Vergleich
<b>Abhishek 2022</b>			
	<b>Omega-3-Fettsäuren</b>		<b>Placebo</b>
N	30		30
Alter [Jahre] MW (SD)	54,93 (12,54)		58,07 (11,42)
Geschlecht [w / m] %	0 / 100		7 / 93
Gichtanfälle in 12 Monaten MD (IQR)	3 (1-5)		2 (1-5)
Baseline Serumharnsäurekonzentration [ $\mu\text{mol/l}$ ] MW (SD)	454,67 (66,57)		452,1 (56,15)
Vorliegen von Tophi n (%)	2 (6,67)		4 (13,33)
harnsäuresenkende Therapie zu Studienbeginn n (%)	8 (26,67)		13 (43,33)
<b>University of Otago 2022</b>			
	<b>Kurkuma</b>		<b>Placebo</b>
N	30		30
Alter [Jahre] MW (SD)	48 (12)		47 (14)
Geschlecht [w / m] %	7 / 93		7 / 93
> 10 Gichtanfälle im letzten Jahr n (%)	21 (70)		11 (37)
Baseline Serumharnsäurekonzentration [ $\text{mmol/l}$ ] MW (SD)	0,72 (0,16)		0,75 (0,17)
Vorliegen von Tophi n (%)	10 (33)		9 (30)
harnsäuresenkende Therapie zu Studienbeginn n (%)	14 (47)		13 (43)
<b>Dalbeth 2012</b>			
	<b>angereichertes Magermilchpulver<sup>a</sup></b>	<b>Magermilchpulver<sup>b</sup></b>	<b>Lactosepulver</b>
N	40	40	40
Alter [Jahre] MW (SD)	56 (13)	56 (12)	57 (16)
Geschlecht [w / m] %	12 / 88	10 / 90	7 / 93
Gichtanfälle im Monat des Studienbeginns MW (SD)	1,8 (2,4)	1,1 (1,4)	1,3 (1,5)
Baseline Serumharnsäurekonzentration [ $\text{mmol/l}$ ] MW (SD)	0,42 (0,11)	0,41(0,09)	0,44 (0,11)
tophöse Gicht n (%)	10 (25)	17 (43)	8 (20)
harnsäuresenkende Therapie zu Studienbeginn n (%)	22 (55)	22 (55)	21 (53)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristika	Intervention				Vergleich
<b>Holland 2015</b>					
	<b>Umfassende Ernährungsberatung</b>				<b>Basisberatung</b>
N	14				15
Alter [Jahre] MD (Range)	64 (44-80)				61 (38-77)
Geschlecht [w / m] %	14 / 86				0 / 100
Gichtanfälle in den letzten 6 Monaten MD (Range)	0 (0-4)				2 (0-5)
Baseline Serumharnsäurekonzentration [mmol/l] MW (SD)	0,29 (0,08)				0,29 (0,06)
Dosis Allopurinol [mg] MW (Range)	415 (200-900)				525 (100-900)
<b>Rodriguez 2023</b>					
	<b>Probiotika</b>				<b>Allopurinol (TAU)</b>
N	15				15
Alter [Jahre] MW (95%-KI)	53,9 (51,9-55,9)				54,2 (52,2-56,2)
Geschlecht [w / m] %	k. A.				k. A.
mindestens 1 Gichtanfall in den letzten 9 Monaten n (%)	14 (93)				14 (93)
Baseline Serumharnsäurekonzentration [mg/dl] MW (95%-KI)	9,04 (8,72-9,36)				9,04 (8,90-9,18)
harnsäuresenkende Therapie zu Studienbeginn n (%)	k. A.				k. A.
<b>Stamp 2020</b>					
	<b>Sauerkirschkonzentrat</b>				<b>Placebo</b>
	<b>7,5 ml</b>	<b>15 ml</b>	<b>22,5 ml</b>	<b>30 ml</b>	
N	10	10	10	10	10
Alter [Jahre] MW (SD)	63,3 (13)	61 (9)	56,2 (11,4)	60,4 (11,6)	56,9 (12,9)
Geschlecht [w / m] %	10 / 90	10 / 90	20 / 80	0 / 100	10 / 90
Baseline Gichtanfälle MW (SD)	0,4 (0,5)	0,2 (0,4)	0,4 (0,5)	0 (0)	0,5 (0,5)
Baseline Serumharnsäurekonzentration [mmol/l] MW (SD)	0,43 (0,05)	0,44 (0,05)	0,45 (0,09)	0,43 (0,08)	0,47 (0,08)
Einnahme von Allopurinol n	5	5	5	5	5

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika	Intervention	Vergleich
<b>Stamp 2022</b>		
	<b>Omega-3-Fettsäuren</b>	<b>Keine Behandlung</b>
N	19	21
Alter [Jahre] MW (SD)	63,3 (12,3)	59,3 (14,7)
Geschlecht [w / m] %	26 / 74	5 / 95
Baseline Serumharnsäure- konzentration [mmol/l] MW (SD)	0,44 (0,08)	0,46 (0,08)
Vorliegen von Tophi n (%)	4 (21,1)	3 (14,3)
Einnahme von Allopurinol n (%)	8 (42)	9 (43)
a. angereichert mit Glykomakropeptiden und G600 Milchlaktatextrakt b. In Dalbeth 2012 wird Magermilchpulver als Vergleichsintervention dargestellt. In diesem Bericht wurde Magermilchpulver als aktive Intervention eingeordnet. IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MD: Median; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten bei RCT; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TAU: übliche Therapie; w: weiblich		

### 5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 7 Studien wurden Daten zu kritischen und wichtigen Endpunkten extrahiert. Die Tabelle 8 zeigt die Übersicht der dargestellten Daten zu den von der Leitlinienkoordination definierten Endpunkten aus den berücksichtigten Studien. Zu den wichtigen Endpunkten Funktionsfähigkeit und Tophusgröße wurden in keiner Studie verwertbare Daten berichtet.

Tabelle 8: Matrix der einbezogenen Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte		Wichtige Endpunkte		
	Auftreten akuter Gichtanfälle	Serumharnsäurekonzentration	Funktionsfähigkeit	Auftreten von Tophi	Tophusgröße
Abhishek 2022	●	●	–	●	– <sup>a</sup>
University of Otago 2022	●	–	–	–	–
Dalbeth 2012	●	–	–	–	–
Holland 2015	–	●	–	–	–
Rodriguez 2023	●	●	–	–	–
Stamp 2020	●	–	–	–	–
Stamp 2022	●	●	–	–	–
<p>●: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt                      –: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in der Studie nicht berichtet.                      a. Die Daten wurden nicht herangezogen, da die Tophusgröße für lediglich 2 Personen pro Gruppe berichtet wurde.</p>					

## 5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

### 5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (stetige Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges'g [95 %-KI]	
<b>Anzahl der Gichtanfälle pro Person im Zeitraum 4 bis 28 Wochen nach dem Therapiebeginn</b>										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT; 1 [22]	nicht schwer-wiegend	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend <sup>c</sup>	keine	29; 28	-0,04 [-0,70; 0,61]	-0,03 [-0,55; 0,49]	moderat
a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen. c. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie										

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Magermilchpulver angereichert mit Glycomacropeptiden und G600 MilCHFettextrakt vs. Laktosepulver für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (stetige Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
<b>Anzahl der Gichtanfälle pro Person in Monat 3</b>										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT; 1 [25]	nicht schwer-wiegend	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend <sup>c</sup>	keine	37; 37	-0,13 [-0,52; 0,25] <sup>d</sup>	-0,16 [-0,62; 0,30]	moderat
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen.</p> <p>c. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>d. Ergebnis für die Anzahl der Gichtanfälle pro Person in Monat 1: -0,10 [-0,57; 0,37].</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>										

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Magermilchpulver vs. Laktosepulver für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (stetige Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
<b>Anzahl der Gichtanfälle pro Person in Monat 3</b>										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT; 1 [25]	nicht schwer-wiegend	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend <sup>c</sup>	keine	36; 37	0,14 [-0,23; 0,52] <sup>d</sup>	0,18 [-0,28; 0,64]	moderat
a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen. c. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. d. Ergebnis für die Anzahl der Gichtanfälle pro Person in Monat 1: -0,28 [-0,71; 0,15]. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie										

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Kurkuma vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (binäre Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>b</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<b>Anzahl der Personen mit mindestens 1 Gichtanfall in Monat 2</b>												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT; 1 [24]	schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend <sup>e</sup>	keine	13 / 23	14 / 23	61	0,84 [0,26; 2,71] <sup>f</sup>	-4 [-30; 23]	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen und Patienten negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen.</p> <p>d. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Ergebnis für die Anzahl der Personen mit mindestens einem Gichtanfall in Monat 1: 2,69 [0,82; 8,85]</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika (Ligilactobacillus salivarius) vs. Allopurinol (TAU) für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle für Patientinnen und Patienten mit Gicht und Hyperurikämie (> 7 mg/dl) trotz Einnahme von Allopurinol (100 bis 300 mg/Tag) (binäre Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>b</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirekt-heit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<b>Anzahl der Personen mit mindestens 1 Gichtanfall nach 6 Monaten</b>												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT; 1 [31]	schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	5 / 15	13 / 15	87	0,08 [0,01; 0,48]	-53 [-74; -18]	moderat
a. Basisrisiko geschätzt durch Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen und Patienten negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken) b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen. d. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. Die Patientinnen und Patienten waren nicht verblindet. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz												

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Sauerkirschkonzentrat (alle Dosierungen) vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (stetige Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges'g [95 %-KI]	
<b>Anzahl der Gichtanfälle pro Person nach 28 Tagen</b>										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT; 1 [35]	sehr schwer-wiegend <sup>c</sup>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend <sup>d</sup>	keine	37; 10	0,09 [-0,26; 0,44]	0,18 [-0,52; 0,88]	sehr niedrig
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen.</p> <p>c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Studie war nicht verblindet und das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0,5. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>										

Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren in Fischöl vs. keine Behandlung für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle (binäre Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>b</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirekt-heit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<b>Anzahl der Personen mit mindestens 1 Gichtanfall im vorausgegangenen Monat zu Woche 24</b>												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT; 1 [37]	schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend <sup>e</sup>	keine	4 / 19	7 / 21	33	0,53 [0,13; 2,23] <sup>f</sup>	-12 [-37; 15]	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen und Patienten negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen.</p> <p>d. Die Studie war nicht verblindet.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. In der Studie gab es monatliche Auswertungen bis einschließlich Monat 7. Es gab zu keinem Nachbeobachtungszeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei gleichbleibender Richtung der Effektschätzungen.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

### 5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration

Tabelle 16: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration (binäre Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>b</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirekt-heit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<b>Anzahl der Personen mit einer Serumharnsäurekonzentration &lt; 360 µmol/l nach 28 Wochen</b> Interpretation der Effektschätzung: Ein OR größer als 1 bzw. eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT; 1 [22]	schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend <sup>e</sup>	keine	25 / 29	25 / 28	89	0,75 [0,15; 3,70]	-3 [-21; 15]	sehr niedrig
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen und Patienten negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken) b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen. d. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt. e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zuungunsten noch mittelgroße Effekte zugunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.												
C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz												

Tabelle 17: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration (stetige Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
<b>Serumharnsäurekonzentration (in <math>\mu\text{mol/l}</math>) nach 28 Wochen</b>										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT; 1 [22]	schwer-wiegend <sup>c</sup>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend <sup>d</sup>	keine	29; 28	-4,83 [-32,50; 22,84]	-0,09 [-0,61; 0,43]	niedrig
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen.</p> <p>c. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>										

Tabelle 18: Evidenzprofil für den Vergleich umfassende Ernährungsberatung Basisberatung vs. Basisberatung für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration (stetige Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
<b>Serumharnsäurekonzentration (in mmol/l) nach 6 Monaten</b>										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT; 1 [27]	sehr schwer-wiegend <sup>c</sup>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend <sup>d</sup>	keine	14; 15	0,03 [-0,03; 0,09]	0,39 [-0,35; 1,13]	sehr niedrig
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen.</p> <p>c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Es ist unklar, wie sich der Anteil der fehlenden Werte auf die Studiengruppen verteilt. Möglich ist ein Unterschied von bis zu 18,8% fehlender Werte zwischen den Gruppen</p> <p>d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>										

Tabelle 19: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika (*Ligilactobacillus salivarius*) vs. Allopurinol (TAU) für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration für Patientinnen und Patienten mit Gicht und Hyperurikämie (> 7 mg/dl) trotz Einnahme von Allopurinol (100 bis 300 mg/Tag) (stetige Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
<b>Serumharnsäurekonzentration (in mg/dl) nach 6 Monaten</b>									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.									
RCT; 1 [31]	schwer-wiegend <sup>c</sup>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	15; 15	-1,13 [-1,51; -0,75]	moderat
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen.</p> <p>c. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>									

Tabelle 20: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren in Fischöl vs. keine Behandlung für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration (stetige Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
<b>Reduktion der Serumharnsäurekonzentration (in mmol/l) zwischen 0 und 24 Wochen</b>										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT; 1 [37]	nicht schwer-wiegend	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend <sup>c</sup>	keine	19; 21	-0,02 [-0,07; 0,04]	-0,16 [-0,79; 0,46]	moderat
a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen. c. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie										

### 5.4.3 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Auftreten von Tophi

Tabelle 21: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Auftreten von Tophi (binäre Daten)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>b</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirekt-heit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<b>Anzahl der Personen mit Tophus nach 28 Wochen</b>												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT; 1 [22]	schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend <sup>e</sup>	keine	2 / 29	2 / 28	7	0,96 [0,13; 7,35]	0 [-17; 16]	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen und Patienten negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang B zu entnehmen.</p> <p>d. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

## 6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen

### 6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die untersuchte Fragestellung zum Vergleich einer Lebensstiländerung im Vergleich zu keiner Lebensstiländerung oder einer anderen Lebensstiländerung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Gicht wurden 10 RCTs identifiziert. Von diesen stellten 8 Studien Vergleiche zwischen einer aktiven Intervention und Placebo, keiner Behandlung oder TAU dar. 1 dieser Studien (Juraschek 2021) berichtete keine verwertbaren Daten. 2 Studien (Schlesinger 2012, Singh 2020) beinhalteten Vergleiche zwischen 2 unterschiedlichen aktiven Interventionen. Für keine dieser aktiven Interventionen konnte ein Vorteil gegenüber Placebo, keiner Behandlung oder TAU gezeigt werden, weshalb die beiden Studien nicht für den Bericht herangezogen wurden. Insgesamt wurden somit 7 Studien für die Evidenzdarstellung berücksichtigt, die verwertbare Daten zu 2 kritischen und 1 wichtigen Endpunkt lieferten. Über alle Vergleiche hinweg wurde das Vertrauen in die Effektschätzungen zwischen moderat und sehr niedrig eingestuft.

Für den kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle konnten 6 Studien identifiziert werden. Es zeigte sich in 1 Studie (Rodriguez 2023) mit dem Vergleich Probiotika vs. Allopurinol (TAU) eine statistisch signifikant geringere Anzahl an Personen mit mindestens 1 Gichtanfall nach 6 Monaten für Personen, die Probiotika einnahmen.

Für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration lagen 4 Studien vor. In 1 Studie (Rodriguez 2023) war die Serumharnsäurekonzentration nach 6 Monaten bei Personen, die Probiotika einnahmen statistisch signifikant geringer als bei Personen unter Behandlung mit Allopurinol (TAU).

Für den wichtigen Endpunkt Auftreten von Tophi konnte 1 Studie mit dem Vergleich Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo herangezogen werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Die wichtigen Endpunkte Funktionsfähigkeit und Tophusgröße wurden in einigen Studien berücksichtigt, jedoch lagen entweder keine Daten vor oder die berichteten Daten waren nicht verwertbar, wodurch sie nicht für den Evidenzbericht herangezogen wurden.

### 6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Für den kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration sollten vorzugsweise die Operationalisierungen „Serumharnsäurekonzentration < 360 µmol/l (6 mg/dl) über mindestens 6 Monate“ und „Reduktion der Serumharnsäurekonzentration über mindestens 6 Monate“ dargestellt werden. Lediglich in der Studie Stamp 2022 wurde eine der festgelegten Operationalisierungen dargestellt. In der Studie wurde die „Reduktion der Serumharnsäurekonzentration (in mmol/l) zwischen 0 und 24 Wochen“ berichtet. Daneben

wurden für den Evidenzbericht Operationalisierungen ausgewählt, die näherungsweise den festgelegten Operationalisierungen entsprachen. So wurden Operationalisierungen ebenfalls dargestellt, wenn die Serumharnsäurekonzentration nur zu einem festen Zeitpunkt von mindestens 6 Monaten erhoben wurde. Infolgedessen wurde die Studie Stamp 2013, welche in der Basis-SÜ NICE 2022 eingeschlossen wurde in diesem Bericht nicht berücksichtigt, da in dieser Studie die Serumharnsäurekonzentration über einen Zeitraum von nur 2 Monaten erhoben wurde.

Die Studie Rodriguez 2023, welche den Vergleich Probiotika vs. Allopurinol (TAU) untersuchte, war die einzige Studie, in der statistisch signifikante Effekte gezeigt werden konnten. Diese zeigten Vorteile für die Prüfintervention in den Endpunkten Auftreten akuter Gichtanfälle und Serumharnsäurekonzentration. Anzumerken ist dabei, dass in keiner der beiden Gruppen der Grenzwert der Serumharnsäurekonzentration von 6 mg/dl nach 6 Monaten erreicht oder unterschritten wurde. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass es sich in der Studie möglicherweise um eine besondere Studienpopulation handelte. Es wurden Personen mit Gicht und Hyperurikämie (> 7 mg/dl) trotz einer Einnahme von Allopurinol (100 bis 300 mg/Tag) untersucht. Somit besteht die Möglichkeit, dass die eingeschlossenen Personen nicht auf Allopurinol ansprachen. Die Publikation liefert dazu jedoch keine genaueren Informationen. Zudem fehlen Informationen zur Gabe von Allopurinol vor und während der Studie. Es ist unklar, wie viele Personen vor Interventionsbeginn Allopurinol in welcher Dosierung erhielten und wann die Personen in der Prüfinterventionsgruppe aufhörten Allopurinol einzunehmen, bzw. ob es eine Wash-out-Phase für Allopurinol gab. In der Kontrollgruppe bleibt unklar, ob die Dosierung von Allopurinol im Studienverlauf angepasst wurde oder auf einem gleichbleibenden Niveau blieb.

## 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](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. 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>.
8. 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>.
9. 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).
10. 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).
11. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
12. 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.

13. Balslem 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Gout: diagnosis and management [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2023]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583530>.
21. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C et al. Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65(6): 1636-1642. <https://dx.doi.org/10.1002/art.37925>.
22. Abhishek A, Fuller A, Nakafero G et al. Feasibility of conducting a randomized, placebo-controlled study assessing whether omega-3 fatty acids prevent gout flares when starting urate-lowering treatment. *Rheumatology Advances in Practice* 2022; 6(3): rkac086.  
<https://dx.doi.org/10.1093/rap/rkac086>.
23. Nottingham University Hospital N. H. S. Trust. Omega–3 fatty acids for the prophylaxis of acute attacks of gout on initiating urate-lowering treatment – a feasibility study for a randomised controlled trial [online]. 2022 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN79392964>.

24. University of Otago. Using the Samoa population, a feasibility study investigating the effect of curcumin on gout symptoms such as serum urate and gout flare [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2023]. URL: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12622001073796>.
25. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6): 929-934. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200156>.
26. LactoPharma. A randomized, placebo controlled trial of milk products for prevention of gout flares [online]. 2015 [Zugriff: 17.05.2023]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=83573&isReview=true>.
27. Holland R, McGill NW. Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate. *Intern Med J* 2015; 45(2): 189-194. <https://dx.doi.org/10.1111/imj.12661>.
28. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Wu B et al. A Randomized Pilot Study of DASH Patterned Groceries on Serum Urate in Individuals with Gout. *Nutrients* 2021; 13(2). <https://dx.doi.org/10.3390/nu13020538>.
29. Miller HN, Charleston J, Wu B et al. Use of electronic recruitment methods in a clinical trial of adults with gout. *Clin Trials* 2021; 18(1): 92-103. <https://dx.doi.org/10.1177/1740774520956969>.
30. Johns Hopkins University. The Diet Gout Trial [online]. 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569020>.
31. Rodriguez JM, Garranzo M, Segura J et al. A randomized pilot trial assessing the reduction of gout episodes in hyperuricemic patients by oral administration of *Ligilactobacillus salivarius* CECT 30632, a strain with the ability to degrade purines. *Front Microbiol* 2023; 14: 1111652. <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2023.1111652>.
32. Schlesinger N, Rabinowitz R, Schlesinger M. Pilot Studies of Cherry Juice Concentrate for Gout Flare Prophylaxis. *Journal of Arthritis* 2012; 1(1): 1-5. <https://dx.doi.org/10.4172/2167-7921.1000101>.
33. Singh JA, Green C, Morgan S et al. A Randomized Internet-Based Pilot Feasibility and Planning Study of Cherry Extract and Diet Modification in Gout. *J Clin Rheumatol* 2020; 26(4): 147-156. <https://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001004>.
34. Singh JA, Willig AL, Darnell B et al. Patient-Centered Outcomes and Key Study Procedure Finalization in the Pilot Feasibility Gout Randomized Trial: Comparative Feasibility Study in GOUT, CHerry Extract Versus Diet Modification (Mini-GOUCH). *J Clin Rheumatol* 2020; 26(5): 181-191. <https://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001018>.

35. Stamp LK, Chapman P, Frampton C et al. Lack of effect of tart cherry concentrate dose on serum urate in people with gout. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(9): 2374-2380. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez606>.
36. University of Otago. Determining the effects of tart cherry concentrate on gout flares and serum urate in patients with gout [online]. 2018 [Zugriff: 17.05.2023]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12615000741583.aspx>.
37. Stamp LK, Grainger R, Frampton C et al. Effect of omega-three supplementation on serum urate and gout flares in people with gout; a pilot randomized trial. *BMC Rheumatol* 2022; 6(1): 31. <https://dx.doi.org/10.1186/s41927-022-00263-1>.
38. University of Otago Christchurch. Omega three fatty acid supplementation in gout: effect on serum urate, flare rate and weight [online]. 2020 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12617000539336.aspx>.
39. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
40. 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.
41. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

## 8 Studienlisten

### 8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. Andres M, Sivera F, Buchbinder R et al. Dietary supplements for chronic gout. Cochrane Database Syst Rev 2021; (11): CD010156.  
<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010156.pub3>.
2. Andres M, Sivera F, Falzon L et al. Dietary supplements for chronic gout. Cochrane Database Syst Rev 2014; (10): CD010156.  
<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010156.pub2>.
3. Chen PE, Liu CY, Chien WH et al. Effectiveness of Cherries in Reducing Uric Acid and Gout: A Systematic Review. Evid Based Complement Alternat Med 2019; 2019: 9896757.  
<https://dx.doi.org/10.1155/2019/9896757>.
4. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ et al. Lifestyle interventions for chronic gout. Cochrane Database Syst Rev 2013; (5): CD010039.  
<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010039.pub2>.
5. Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L et al. Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews. J Rheumatol Suppl 2014; 92: 26-32.  
<https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140459>.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Gout: diagnosis and management [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2023]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583530>.
7. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. Ann Rheum Dis 2017; 76(11): 1870-1882. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211472>.
8. Shekelle PG, FitzGerald J, Newberry SJ et al. Management of Gout [online]. 2016 [Zugriff: 18.07.2023]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK356141>.
9. Vedder D, Walrabenstein W, Heslinga M et al. Dietary Interventions for Gout and Effect on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review. Nutrients 2019; 11(12).  
<https://dx.doi.org/10.3390/nu11122955>.
10. Yang J, Li G, Xiong D et al. The Impact of Natural Product Dietary Supplements on Patients with Gout: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Evid Based Complement Alternat Med 2020; 2020: 7976130.  
<https://dx.doi.org/10.1155/2020/7976130>.
11. Zeng L, Deng Y, He Q et al. Safety and efficacy of probiotic supplementation in 8 types of inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis of 34 randomized controlled trials. Front Immunol 2022; 13: 961325. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.961325>.

## 8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

### Nicht E2

1. Riches PL, Alexander D, Hauser B et al. Evaluation of supported self-management in gout (GoutSMART): a randomised controlled feasibility trial. *Lancet Rheumatol* 2022; 4(5): e320-e328. [https://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913\(22\)00062-5](https://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913(22)00062-5).
2. Singh JA, Joseph A, Baker J et al. SToRytelling to Improve Disease outcomes in Gout (STRIDE-GO): a multicenter, randomized controlled trial in African American veterans with gout. *BMC Med* 2021; 19(1): 265. <https://dx.doi.org/10.1186/s12916-021-02135-w>.

### Nicht E4

1. Brunetti L, Wang L, Wassef A et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anthocyanins after Administration of Tart Cherry Juice to Individuals with Gout. *Mol Nutr Food Res* 2023: e2200550. <https://dx.doi.org/10.1002/mnfr.202200550>.

### Nicht E7

1. Jia E, Zhu H, Geng H et al. The effects of aerobic exercise on body composition in overweight and obese patients with gout: a randomized, open-labeled, controlled trial. *Trials* 2022; 23(1): 745. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-022-06695-x>.
2. Singh JA. SToRytelling to Improve Disease outcomes in Gout (STRIDE-GO) in African American veterans with gout: a trial study protocol. *Trials* 2021; 22(1): 879. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-021-05847-9>.

## Anhang A Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜ aus der fokussierten Recherche

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜ erfolgte mit AMSTAR 2, Items 1, 4 und 5 [39].

Tabelle 22: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht NICE, 2022 [20]

<b>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</b>		
For Yes: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Population</li> <li>✓ Intervention</li> <li>✓ Comparator group</li> <li>✓ Outcome</li> </ul>	Optional (recommended)  Timeframe for follow-up	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Yes</li> <li>No</li> </ul>
<b>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b>		
For Partial Yes (all the following):  <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ searched at least 2 databases (relevant to the research question)</li> <li>✓ provided key words and/or search strategy</li> <li>✓ justified publication restrictions (eg, language)</li> </ul>	For Yes, should also have (all the following):  <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ searched the reference lists/ bibliographies of included studies</li> <li>✓ searched trial/study registries</li> <li>✓ included/consulted content experts in the field</li> <li>✓ where relevant, searched for grey literature</li> <li>✓ conducted search within 24 months of completion of the review</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Yes</li> <li>Partial Yes</li> <li>No</li> </ul>
<b>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</b>		
For Yes, either ONE of the following:  <ul style="list-style-type: none"> <li>at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include</li> <li>✓ OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder selected by one reviewer</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Yes</li> <li>No</li> </ul>
✓: Kriterium erfüllt		

## Anhang B Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 23: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Auftreten akuter Gichtanfälle

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Abhishek 2022	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
University of Otago 2022	ja	ja	unklar	nein	unklar	ja
Dalbeth 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Rodriguez 2023	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Stamp 2020	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja
Stamp 2022	ja	ja	nein	ja	ja	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 24: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Serumharnsäurekonzentration

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Abhishek 2022	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
Holland 2015	unklar	unklar	unklar <sup>a</sup>	unklar	unklar	ja
Rodriguez 2023	ja	unklar	nein <sup>a</sup>	ja	unklar	ja
Stamp 2022	ja	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja
a. Eine Beeinflussung der Zielgröße durch die fehlende Verblindung ist nicht zu erwarten, da es sich bei diesem Endpunkt um einen Laborparameter handelt.						
ITT: Intention to treat						

Tabelle 25: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Auftreten von Tophi

<b>Studie</b>	<b>Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz</b>	<b>Verdeckung der Gruppenzuteilung</b>	<b>Verblindung</b>	<b>ITT-Prinzip adäquat umgesetzt</b>	<b>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</b>	<b>Fehlen sonstiger Aspekte</b>
Abhishek 2022	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

## Anhang C Übersicht zur Autorenanfrage

Tabelle 26: Übersicht zur Autorenanfrage

<b>Studie</b>	<b>Inhalt der Anfrage</b>	<b>Antwort eingegangen ja / nein</b>	<b>Inhalt der Antwort</b>
Rodriguez 2023	Anfrage zur Konkretisierung der Studienpopulation und der Therapie vor Studienbeginn	nein	–

## Anhang D Suchstrategien

### D.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 [40] – 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 May 02, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Cochrane HSSS: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) [41]

#	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	randomized controlled trial.pt.
8	controlled clinical trial.pt.
9	(randomized or placebo or randomly).ab.
10	clinical trials as topic.sh.
11	trial.ti.
12	or/7-11
13	exp animals/ not humans.sh.
14	12 not 13
15	and/6,14
16	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
17	hi.fs. or case report.mp.
18	or/16-17
19	15 not 18
20	19 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
21	20 and 20210701:3000.(dt).
22	remove duplicates from 21

## 2. The Cochrane Library

*Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: 03.05.2023

#	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	#6 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
#8	#7 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)))
#9	#8 with Cochrane Library publication date Between Jul 2021 and Dec 2023, in Trials

### D.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. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Anbieter: World Health Organization**

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

Suchstrategie
gout [with Results only]