

AWMF-Register-Nr. 053/032a
DEGAM-Leitlinie für die primärärztliche Versorgung Nr. 23a

Häufige Gichtanfälle und chronische Gicht (S2e-Leitlinie)

Leitlinienreport

Stand 13. März 2019

Inhaltsverzeichnis

1	VORBEMERKUNGEN	3
1.1	ZUSAMMENSETZUNG DER AUTORENGRUPPE.....	3
2	STELLUNGNAHMEN ZUR LEITLINIE IM ERSTELLUNGSPROZESS	3
2.1	PRAXISTEST.....	3
3	METHODOLOGISCHE EXAKTHEIT	4
3.1	DEGAM-KONZEPT ZUR ERSTELLUNG EVIDENZBASIERTER LEITLINIEN.....	4
4	RECHERCHE, AUSWAHL UND BEWERTUNG WISSENSCHAFTLICHER BELEGE (EVIDENZBASIERUNG)	5
4.1	FORMULIERUNG VON SCHLÜSSELFRAGEN.....	5
4.2	VERWENDUNG EXISTIERENDER LEITLINIEN ZUM THEMA.....	5
4.3	SYSTEMATISCHE LITERATURRECHERCHE.....	7
4.3.1	Durchsuchte Datenbank.....	7
4.3.2	Suchzeitraum und -Zeitpunkt, Suchbegriffe, Suchstrategie.....	7
4.3.3	Ausschlusskriterien der Literaturrecherche.....	7
4.4	AUSWAHL DER EVIDENZ.....	8
4.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ.....	9
4.6	EVIDENZTABELLEN.....	11
5	FORMULIERUNG DER EMPFEHLUNGEN UND VERGABE VON EVIDENZGRADEN UND/ ODER EMPFEHLUNGSGRADEN	15
6	BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG	15
7	REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	15
8	WEITERE MATERIALIEN ZUR LEITLINIE	17
8.1	KURZVERSION FÜR ÄRZTINNEN UND ÄRZTE.....	17
8.2	PATIENTENINFORMATION.....	17
8.3	SPEZIELLE LEITLINIENBASIERTE SCHULUNGSMATERIALIEN.....	17
9	VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG	17
9.1	IMPLEMENTATIONSSTRATEGIE.....	17
9.1.1	Mögliche organisatorische und/oder finanzielle Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen.....	17
9.2	MESSGRÖßEN FÜR EIN MÖGLICHES MONITORING, QUALITÄTSZIELE, QUALITÄTSINDIKATOREN.....	17
9.2.1	Ziele der Leitlinie.....	17
10	GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	18
11	LITERATUR	19

1 Vorbemerkungen

Der Leitlinienentwicklungsprozess ist langwierig und kompliziert. Nach der exzellenten, mit enormen Ressourcen durchgeführten Leitlinienarbeit unserer Kollegen der US-amerikanischen ACP (American College of Physicians) [1,2] hat die ständige Leitlinienkommission der DEGAM beschlossen auf deren Arbeit aufzubauen und die Empfehlungen zu adaptieren. Diese ACP Guidelines und deren dazugehörigen Methodenprotokolle und Reviews zur Diagnose und Management sind die Quelleitlinien dieser Leitlinie [3].

Die Recherche der Quelleitlinien wurde bis zum 29.2.2016 durchgeführt. Unsere Gruppe hat eine Aktualisierungsrecherche mit der identischen Suchstrategie bis zum 23.5.2018 durchgeführt.

Der Abschnitt der Diagnostik ist in dieser Leitlinie nicht Bestandteil der Aktualisierung. Hier beruft sich das Autorenteam auf die Quelleitlinien.

1.1 Zusammensetzung der Autorengruppe

Vorname, Name	Affiliation (Institution, Organisation)
Horst Prautzsch	Koordinator (Institut für Allgemeinmedizin und Interprofessionelle Versorgung der Universität Tübingen, DEGAM und niedergelassener Facharzt für Allgemeinmedizin)
Bettina Engel	(Institut für Allgemeinmedizin der Universität Oldenburg, DEGAM und Fachärztin für Allgemeinmedizin)

Paten der Leitlinie in alphabetischer Reihenfolge:

Anton Beck, Michael Becker, Markus Böbel, Ursula Doring, Adolf Engl, Ilja Karl, Karl Heinz Moser, Albrecht Stein, Til Uebel, Klaus Weckbecker, Stefan Zutz

2 Stellungnahmen zur Leitlinie im Erstellungsprozess

2.1 Praxistest

Gemäß dem DEGAM 10-Stufen-Plan Stufe 7 erfolgte ein Praxistest in den Praxen der Autoren und Paten (diese sind auch alle langjährig erfahrene Ärzte für Allgemeinmedizin/Hausärzte).

3 Methodologische Exaktheit

3.1 DEGAM-Konzept zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien

Diese Leitlinie wurde analog dem DEGAM-Konzept zur Entwicklung, Verbreitung, Implementierung und Evaluation von Leitlinien für die hausärztliche und primärärztliche Praxis entworfen.

Die Leitliniengruppe wurde durch Beschluss der Ständigen Leitlinien-Kommission (SLK) in der Sektion Qualitätsförderung der DEGAM mit der Entwicklung eines Leitlinienentwurfs beauftragt.

	Einzelschritte und -elemente
1	Die Ständige Leitlinien-Kommission benannte auf Vorschlag der Autorengruppe 11 interessenkonfliktfreie „Paten“ mit langjähriger primärärztlicher Erfahrung, die den gesamten Entwicklungsprozess der Leitlinie von Anfang an begleiteten. Ihre Aufgabe bestand darin, aufgrund ihrer persönlichen Expertise, der Informationen und der Dokumentation der Autoren zu prüfen, ob die gemachten Empfehlungen nachvollziehbar, korrekt begründet und deren Empfehlungsstärken plausibel sind. Dazu hatten alle Paten von Beginn an Zugang zur kompletten Literatur der Autoren um z. B. Zitate auf deren Korrektheit hin überprüfen zu können. Die Paten hatten auch die Aufgabe über alle Empfehlungen mit abzustimmen, insbesondere bei Empfehlungen, bei denen nur Expertenmeinung als Begründung angegeben werden konnten.
2	Der Leitlinien-Erstentwurf sowie alle weiteren Versionen des Leitlinientextes gingen jeweils zur Kommentierung an alle Paten. Die Stellungnahmen aus der Leitliniengruppe und deren Anregungen wurden allen Mitgliedern der Leitliniengruppe zur Kenntnis gebracht und zur Diskussion gestellt. Am Ende dieses Konsentierungsprozesses erprobte die Leitliniengruppe die Leitlinie und deren zugehörigen Implementierungshilfen (Kurzversion, Patienteninformation und Keynote- Powerpointpräsentation) in einem Praxistest. Die Ergebnisse des Praxistests wurden wiederum eingearbeitet.
3	Der Ablauf, die Struktur und das Ergebnis der Leitlinienrecherche und Konsensfindung wurde in dem hier vorliegenden Methodenreport dokumentiert.
4	Der am Ende des Praxistests aus dem Konsentierungsprozess hervorgehende endgültige Entwurf der Leitlinie wurde von den Autoren zur Kommentierung und Abstimmung der Ständigen Leitlinien-Kommission (SLK) der DEGAM vorgelegt.
5	Nach dem Votum der SLK autorisierte das Präsidium der DEGAM durch formellen Beschluss die Leitlinie als Empfehlung der Fachgesellschaft.
6	Die Erstveröffentlichung der Leitlinie erfolgt in einer Zusammenfassung in der ZFA (Zeitschrift für Allgemeinmedizin), sowie in einer ungekürzten, allgemein zugänglichen Internet-Publikation ergänzt durch die Zusatzmaterialien (Kurzversion, Patienteninformation, Keynote- Powerpointpräsentation) unter www.degam-leitlinien.de . Die Leitlinie und zugehörigen Materialien werden ebenfalls an das Leitlinienregister der AWMF www.awmf-leitlinien.de übergeben.

4 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

4.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Die Schlüsselfragen wurden von der ACP Guideline übernommen.

1. Welche Informationen über die Ätiologie und Epidemiologie der Gicht sind für den primärärztlichen Alltag wichtig?
2. Was ist chronische Gicht?
3. Wie häufig sind schwere Verläufe von Gicht?
4. Wie wird chronische Gicht behandelt (medikamentös, nichtmedikamentös)?
5. Wie ist der Effekt von harnsäuresenkenden Maßnahmen (medikamentös oder diätetisch) auf Gicht?
8. Wie sind Harnsäurewerte im Serum bei Gesunden verteilt?
9. Ab wann sollte man von Hyperurikämie sprechen?
10. Sollte eine asymptomatische Hyperurikämie behandelt werden?
11. Können Patienten bestimmte Diäten/„lifestyle“ empfohlen werden?
12. Unter welchen Umständen sollte eine medikamentöse harnsäuresenkende Therapie begonnen werden?
13. Wann kann eine harnsäuresenkende Therapie wieder beendet werden?
15. Was tun bei Unverträglichkeit von Allopurinol?
16. Schadet Allopurinol im akuten Anfall gegeben?
18. Wie häufig und wie schwer sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Allopurinol?
19. Ab wie viel Gichtanfällen lohnt eine medikamentöse Anfallsprophylaxe?

4.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

4.2.1 Auswahl der Quelleitlinie

Zum Zeitpunkt der Entstehung dieser primärärztlichen Leitlinie wurden die dann gewählten Quelleitlinien des American College of Physicians (ACP) veröffentlicht. Die nicht deutschsprachigen Quelleitlinien wurde nach der „Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Metaanalyses“ des SIGN1 Netzwerks bewertet. Es gab zu diesem Zeitpunkt keine aktuellere und methodisch bessere Leitlinie für den primärärztlichen Bereich. Insbesondere der detaillierte Methodenreport und der sehr transparente Umgang mit möglichen Interessenkonflikten einzelner Mitglieder der Leitliniengruppe haben überzeugt. Die Leitliniengruppe hat deswegen entschieden, ausschließlich diese Leitlinien zur Grundlage ihrer Leitlinie zu nehmen. Auch in der Aktualisierungsrecherche konnten keine weiteren hausärztlichen Leitlinien mit systematischer Literaturrecherche, -bewertung und aussagefähigem Leitlinienreport identifiziert werden.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie 2016 „Gichtarthritis (fachärztlich)“ fällt unter die Ausschlusskriterien 4 und 6 für die Berücksichtigung in dieser Leitlinie (siehe 4.3.3). Sie wurde insbesondere auch wegen der nicht nachvollziehbaren Umgang mit den Interessenkonflikten (DELBI Kriterium 6. 23.)² nicht weiter systematisch nach den deutschen DELBI Kriterien bewertet.

Auch wenn die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie im Titel ausdrücklich angibt, nur für den fachärztlich rheumatologischen Bereich erarbeitet worden zu sein, wurden deren Empfehlungen aus pragmatischen Gründen teilweise doch im Textteil der Langfassung dieser Leitlinie diskutiert. Dies erfolgte in

¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html

² Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) <https://www.leitlinien.de/leitlinien-grundlagen/leitlinienbewertung/delbi>

der Absicht den Diskurs zwischen den einzelnen Fachdisziplinen zu pflegen und Unterschiede in der Bewertung vorliegender Evidenzen zu verdeutlichen.

4.2.2 Quelleitlinien

Für diese Leitlinie wurden als Quelleitlinie die folgenden Leitlinien der American College of Physicians (ACP) und zugehörige Methodenreporte als Quelleitlinien verwendet:

1. AHRQ, 3.11.2014, [4,5]
Management and Diagnosis of Gout, research protocol
2. AHRQ, Januar 2017, [6]
Diagnosis and Management of Gout
3. Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Russell P. Harris, MD, MPH; and Mary Ann Forciea, MD; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, 2016, [1]
Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians
4. A. Qaseem, R.P. Harris, M.A. Forciea, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, [7]
SUMMARIES FOR PATIENTS, Diagnosis and Management of Gout
5. Paul G. Shekelle, MD, PhD; Sydne J. Newberry, PhD; John D. FitzGerald, MD, PhD; Aneesa Motala, BA; Claire E. O'Hanlon, MPP; Abdul Tariq, BS; Adeyemi Okunogbe, MD; Dan Han, MPA; and Roberta Shanman, MLS; [3]
Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline

4.3 Systematische Literaturrecherche

4.3.1 Durchsuchte Datenbank

Medline, Pubmed, Cochrane

4.3.2 Suchzeitraum und -Zeitpunkt, Suchbegriffe, Suchstrategie

Für die Aktualisierung der ACP-Leitlinien-Therapieempfehlungen wurde eine systematische Literatur-recherche mit identischen Suchstrategien in den o.g. Datenbanken durchgeführt.

Die Suche erfolgte ab dem Ende des Suchzeitraums der ACP (1.3.2016) bis einschließlich 22.5.2018.

Im Methodenreport der Quelleitlinie wurden zwei Suchstrategien dargestellt.

Die Suche mit der 1. Suchstrategie wurde am 23.5.2018 durchgeführt.

Die Suche mit der 2. Suchstrategie wurde am 06.07.2018 durchgeführt.

Es wurde mit den Suchbegriffen, die auch von der ACP verwendet wurden, gesucht:

1.

„((gout) OR gouty) OR toph*“

diese Suche wurde auf „clinical trials“ beschränkt

Diese Suche ergab 70 Treffer.

und

2.

“(((gout OR gouty)) AND (X-ray* OR radiograph* OR erosion OR diagnostic imaging[mh] OR radiography[Subheading] OR Computed tomography OR Computer tomography OR dual energy CT OR DECT OR Radiography, Dual- Energy Scanned Projection[mh] OR Ultrasound OR Ultrasonography[mh] OR Ultrasonography[sh] OR double contour OR radionuclide imaging[Subheading] OR (polariz* AND microscop*) OR Joint aspiration OR Serum urate OR Uric acid OR Crystal* OR Tophi OR tophus OR tophaceous OR Synovial fluid OR Urate OR kidney stones OR Kidney Calculi[mh] OR urate stones OR gouty nephropathy OR Hyperuricemia OR clinical symptom*)) AND (Accura* OR Sensitivity and specificity[mh] OR Sensitivity[tiab] OR Specificity[tiab] OR False positive reactions[mh] OR false positive* OR False negative reactions[mh] OR False negative* OR Predictive value OR predictive value of tests[mh] OR Distinguish* OR Differential* OR Identif* OR Detect* OR valid* OR reliab* OR reproducibility of results) AND ((Review[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2016/03/01"[PDat] : "2018/05/23"[PDat]))”

Diese Suche ergab 99 Treffer.

Beide Suchergebnisse wurden zusammengeführt und die Dubletten entfernt.

4.3.3 Ausschlusskriterien der Literaturrecherche

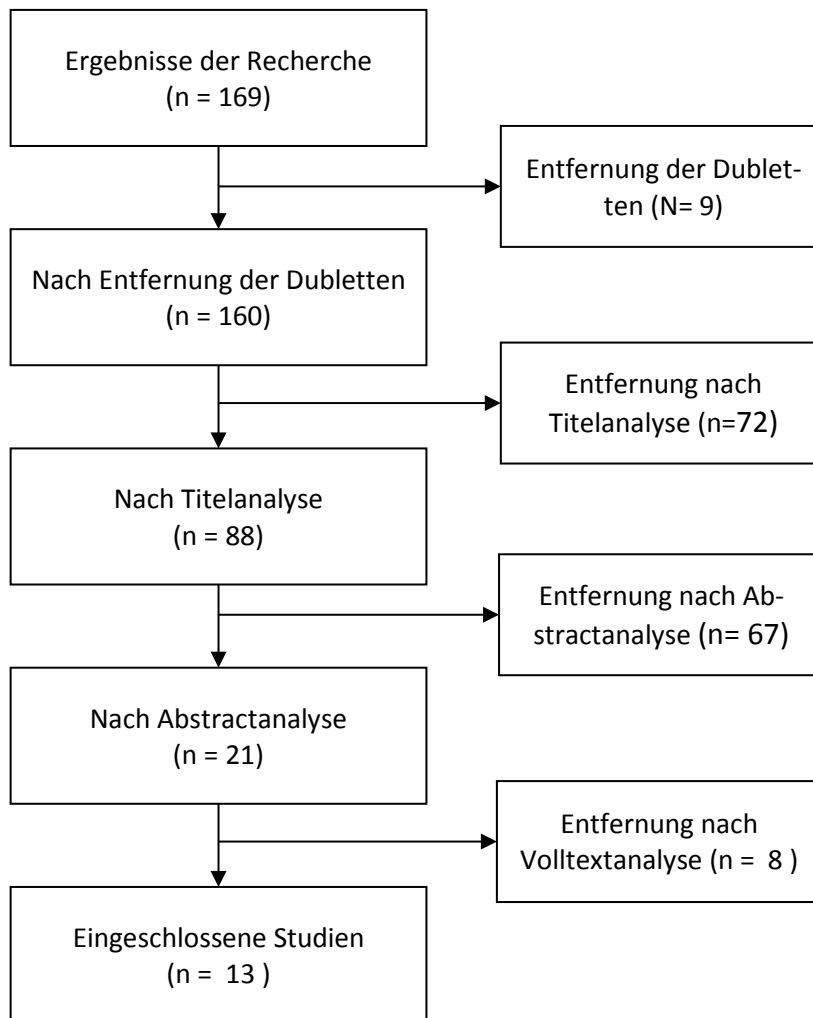
Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien sind an die ACP angelehnt:

1. Medikament nicht auf dem deutschen Markt (Lesinurad)
2. Kein Gichtbezug
3. Text weder auf Englisch, Niederländisch, Französisch noch auf Deutsch verfügbar
4. Sonstige Gründe:
 - primärärztlich nicht relevant (Pecloticase, Anakirna)
 - außerhalb des Suchzeitraums
5. Nicht Therapie sondern Diagnose untersucht
6. (Für Therapieempfehlungen) Kein RCT oder keine Metaanalyse (Ausnahme siehe Diättempfehlungen)

Die Suchergebnisse wurden von den zwei Autoren unabhängig voneinander nach Relevanz gescreent. Im ersten Schritt wurden die Überschriften bewertet. Falls dort kein Ausschlusskriterium klar erkennbar war, wurden im 2. Schritt die Abstracts durchsucht. Die Ergebnisse aus Schritt 1 und 2 wurden in einer Tabelle gegenübergestellt und bei unterschiedlicher Wertung von den Autoren für die Volltextanalyse berücksichtigt. Alle für die Leitlinie relevanten und zitierten Arbeiten wurden im Volltext beurteilt und in einer Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt (siehe 4.6).

4.4 Auswahl der Evidenz

PRISMA Flow Diagramm



4.5 Bewertung der Evidenz

4.5.1 Systematische Bewertung der eingeschlossenen Studien

Die identifizierten Studien wurden unabhängig von den 2 Autoren bewertet. Angewandt wurden die SIGN Checklisten 1 bis 4.³ Die ausführlich im Methodenreport der ACP-Quellleitlinien dokumentierte Bewertung der in den Quellleitlinien eingeschlossenen Studien wurde übernommen (siehe [3]).

4.5.2 Codierung der Empfehlungen

Die Empfehlungen und Belege in dieser Leitlinie wurden systematisch nach der Qualität der zugrundeliegenden Studien bewertet. Die in Klammern angefügten „levels of evidence“ umfassen:

- a) einen Buchstaben-Code für die Fragestellung der Arbeit(en), auf der die Empfehlung beruht;
- b) eine römische Ziffer (I-IV) zur Kennzeichnung des Evidenzlevels aufgrund des Studiendesigns. Hierbei wird die Stufe I noch weiter in die Klassen Ia und Ib unterteilt (siehe unten).
- c) Zur Vereinfachung und besseren Übersicht werden daraus Stufen der „Stärke der Empfehlung“ (A bis 0) abgeleitet. In der Regel führt ein bestimmter Evidenzlevel zu einer bestimmten Empfehlungsstärke. Abweichungen sind jedoch möglich.

Zur weiteren Erläuterung siehe DEGAM-Autorenmanual unter <http://leitlinien.degam.de/index.php?id=das-degam-autorenmanuallevels>.

Codierung der Fragestellung

Code	Fragestellung
T	Therapie - Prävention
K	Kausalität/Ätiologie - Risikofaktoren - Nebenwirkungen von Therapie
P	Prognose
D	Diagnose
S	Symptomevaluation - Differentialdiagnose

Codierung der Empfehlungsstärke

Code	Empfehlungsstärke
A	hohe Empfehlungsstärke
B	mittlere Empfehlungsstärke
0	niedrige Empfehlungsstärke

Codierung des Studiendesigns

Die Einstufung des Studiendesigns als ein Qualitätsmerkmal beruht bei therapeutischen, ätiologischen und prognostischen Fragestellungen überwiegend auf dem Studientyp (z.B. randomisierte kontrollierte Studie, Kohortenstudie usw.). Bei Untersuchungen zu Symptomen werden auch andere Elemente des Studiendesigns herangezogen. Grundsätzlich steht "I" für die höchste Stufe [z.B. (Metaanalyse) randomisierte(r) kontrollierte(r) Studien bei therapeutischen Fragestellungen], "V" für die am wenigsten belegten Empfehlungen (Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen; Extrapolation von Ergebnissen der Grundlagenforschung).

³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html

Code	Evidenzgrad
<i>Ia</i>	<i>Höchste Stufe, Evidenznachweis durch Metaanalysen oder systematischen Reviews randomisiert kontrollierter Studien</i>
<i>Ib</i>	<i>Evidenznachweis durch einzelne randomisiert kontrollierte Studien</i>
<i>II</i>	<i>Evidenznachweis durch Kohortenstudien</i>
<i>III</i>	<i>Evidenznachweis durch Fall-Kontrollstudien</i>
<i>IV</i>	<i>Evidenznachweis durch Fallserien</i>
<i>(V) GCP</i>	<i>Good Clinical Practice; Expertenkonsens</i>

4.5.1 Abstimmungsverfahren

Die beiden Autoren haben aus den vorliegenden Quellleitlinien und den Evidenzen aus der Aktualisierungsrecherche Entwürfe für den Inhalt aller Teile der Leitlinie⁴ inklusive des Textes der Empfehlungen erarbeitet. Diese wurden den Paten zur Diskussion weitergeleitet. Alle Paten hatten von Anfang an Zugang zu aller Literatur, die auch dem Autorenteam zur Verfügung stand, damit ggf. die Angaben zu den Evidenzen überprüft werden konnten. Danach wurden die von der Mehrheit der Leitliniengruppe gewünschten Änderungen in die Textentwürfe eingearbeitet. Die dann beim Leitungsgremium der Ständigen Leitlinienkommission der DEGAM eingereichten Leitlinientexte wurden vor der Einreichung von der Leitliniengruppe mit großer Mehrheit konsentiert (siehe auch 3.1 (2)).

⁴ Leitlinie, Leitlinienreport, Patienteninformation, Kitteltaschenversion, Präsentationen

4.6 Evidenztabelle

Quellenangabe in alphabetischer Reihenfolge	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe (n)	Wichtige Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad formal	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Bardin T., Keenan RT., Khanna PP., et al. 2017 [8]	RCT, multicenter-doppelblind	1 RCT/ n=610 206 Allopurinol (200-900mg) 204 Lesinurad (200mg+Allopurinol) 200 Lesinurad (400mg + Allopurinol)	Patienten mit Gicht und Allopurinol ≥ 200 mg und Serumharnsäure > 6 mg/dl (357 μ mol/l) und > 2 Gichtanfälle im Vorjahr	Vergleich der 3 Therapiegruppen (siehe Patientenzahl) bezüglich der Endpunkte	Siehe Intervention und Patientenzahl	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Serumharnsäure < 6 mg/dl (357 μ mol/l) Prädefinierte sekundäre Endpunkte: Tophusauflösung nach 1 Jahr, Gichtanfälle in den Monaten 7-12	Kombinationstherapie senkt Serumharnsäure deutlich stärker ($p < 0,0001$) Trotzdem kein Unterschied der Gruppen bei patientenrelevanten Endpunkten Gichthäufigkeit und Topusreduktion	T Ib	Intention-to-Treat-Analyse Viele Dropouts in allen Gruppen Follow-up nur 12 Monate Kein Vergleich mit Standardurikosurikum
Choudhury M., Haq S., Saleh A., et al. 2016 [9]	RCT, doppelblind	1 RCT/ n=98 37 Vitamin C 34 Placebo beendet 71	Ambulante Nichtraucher und Nichtalkoholiker ohne Gicht mit verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen	Vitamin C (500mg/Tag) versus Placebo über 12 Wochen	Siehe Intervention	Primärer Endpunkt: Serumharnsäure (HS)	Vitamin C -0,32 mg/dl (-19 μ mol/l) Placebo +0,12mg/dl (+7 μ mol/l) nicht signifikant in der prädefinierten Untergruppe der Patienten mit hoher Ausgangsserumharnsäure signifikante Senkung der HS	T Ib	Follow-up nur 3 Monate nur HS als Surrogatparameter-Endpunkt zu geringe Patientenzahl der Subgruppen keine Patienten mit Gicht
Dalbeth N., Saag K., Palmer W. 2017 [10]	RCT, doppelblind	1 RCT/ n=314, 157 Febuxostat (Dropout 40,8%) 157 Placebo (Dropout 42,7%)	Patienten mit nicht mehr als 1-2 Gichtanfällen in der Anamnese	24 Monate Febuxostat 40-80mg versus Placebo, für alle in den ersten 6 Monaten Prophylaxe mit 0,6mg Colchizin oder 2*250mg Naproxen+Protonenpumpen-inhibitor	Siehe Intervention und Population	Sharp-erosion-Score für betroffene Gelenke RAMRIS-Score für betroffene Gelenke Anzahl der Gichtanfälle Serumharnsäure	Kein Effekt auf die Scores Unter Febuxostat NNT 16,5/Jahr um einen Gichtanfall zu verhindern	T Ib	Eine Studie über 2 Jahre gegen Placebo mit einem potenten HS-Senker
Eminaga F., Le-Carrat J.,	Metaanalyse von RCTs	3(2)/ für Schmerzen n=82	Patienten mit akutem Gichtanfall	Allopurinoleinnahme unmittelbar mit Beginn	Siehe Intervention und	Schmerzreduktion während des Gichtanfalles	Keine signifikanten Unterschiede	T Ia	Die Autoren schreiben, dass die Evidenzen und Fallzahlen

Quellenangabe in alphabetischer Reihenfolge	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe (n)	Wichtige Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad formal	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Jones A. 2016 [11]		42 Placebo 40 Allopurinol / 3 Studien für Dropouts und 2 für Schmerzen innerhalb der ersten 14 Tage		der Akuttherapie versus Placebo in allen Studien mit hochdosierter und langanhaltender Anfallsprophylaxe	Population	Dropouts	Es besteht der Verdacht auf ein Publikationsbias.		nicht für endgültige Aussagen ausreichen.
Goldfien R., Pressmann A., Jacobson A., 2016 [12]	RCT unverblindet	1/n=77 37 Intervention 40 Kontrollgruppe	Patienten mit rezidivierender Gicht und Serumurat >6mg/dl (357µmol/l)	Dosisanpassung durch telefonische Kontrolle Anordnung von Labortests versus „usual care“	Siehe Intervention und Population	Anteil der Patienten mit Serumharnsäurespiegel <6mg/dl (357µmol/l) nach 26 Wochen und durchschnittliche Änderung des Serumharnsäurespiegels	35 versus 13% in der Kontrollgruppe hatten das Ziel erreicht (p=0,03) -1,6mg/dl mehr Senkung in der Interventionsgruppe (p<0,001)	T Ib	Nur Surrogatendpunkte, kurze Studiendauer.
Juraschek S., Appel L., Miller E. 2017 [13]	RCT, multicenteropen-label	1/n=630, 249 Metoprolol 265 Ramipril 116 Amlodipin	Ø 55 Jahre, US-Amerikaner afrikanischer Abstammung mit chronischer Niereninsuffizienz und Bluthochdruck	12 Monate Metoprolol versus Ramipril versus Amlodipin	Siehe Intervention und Population	Serumharnsäurespiegeländerung nach 12 Monaten Gichtassoziierte Medikation	Metoprolol erhöht Serumharnsäure von Ø 8,4 auf 8,7mg/dl (p=0,009) Metoprolol versus Ramipril Oddsratio 1,6 für gichtassoziierte Medikation (p=0,04) Restliche Gruppenvergleiche nicht signifikant	T Ib	Nur Patienten afrikanischer Abstammung fraglich klinische Relevanz des Effekts keine Adjustierung gegen multiples Testen
Tausche A-K., Alten R., Dalbeth N., et al. 2017 [14]. ..ff :Tausche A-K., Alten R., Dalbeth	RCT, multicenter doppelblind anschließend offene Anwendungsbeobachtung	1/n=214 107 Placebo 107 Lesinurad	Patienten mit Gicht Xanthinoxidaseinhibitoren-unverträglichkeit+Serumharnsäure ≥6,5mg (387µmol/l)	6 Monate 400mg Lesinurad versus Placebo anschließend für 18 Monate offene Anwendungsbeobachtung von 400mg ohne Vergleichsgruppe	Siehe Intervention und Population	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Serumharnsäure <6mg/dl (357µmol/L) Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	Lesinurad senkt Serumharnsäure bei 30% auf Zielgröße Placebo bei 2% (p<0,0001) Nierenschäden 17,8% und ernste Nierenschäden 4,7% nur in der Lesinurad-Gruppe Autoren raten wegen UAW von Anwendung von Lesinurad als Monotherapie ab	T Ib	Mehr Dropouts in der Verumgruppe Kein Vergleich zu Standard-Urikosurikum

Quellenangabe in alphabetischer Reihenfolge	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe (n)	Wichtige Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad formal	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
N., et al. 2017 [14]	ohne Vergleichsgruppe								
White W., Saag K., Becker M., et al. 2018 [15]	RCT, multicenter doppelblind	1/ n=6190 3098 Febuxostat 3092 Allopurinol	Patienten mit Gicht und kardiovaskulärer Erkrankung	Nierenfunktions- und serumharnsäure-angepasste Dosis von Allopurinol 100-400mg versus Febuxostat serumharnsäure-angepasste Dosis 40-80mg	Siehe Intervention	Kombinierter primärer Endpunkt: „cardiovascular death“, Herzinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina Pectoris Prädefinierte sekundäre Endpunkte u.a.: Gesamtsterblichkeit	„number needed to kill“ 156/32 Monate für Febuxostat versus Allopurinol Hazard Ratio für Gesamtsterblichkeit, 1.22 [95% CI, 1.01 - 1.47] Hazard Ratio für kardiovaskulären Tod, 1.34 [95% CI, 1.03 - 1.73])	T Ib	Hohe Patientenzahl Median 32 (max. 85) Monate Follow-up Intention-to-Treat-Analyse kein Placeboarm
Wu R., Cheng Y.-J., Zhu L.-L. 2016 [16]	Metaanalyse von Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien	21/ n=12513 Patienten davon 551 mit allopurinolinduzierten Hautreaktionen	Fast nur Patienten asiatischer Abstammung nur 3 kleine Studien mit Kaukasieren	keine/ Allopurinoleinnahme	Siehe Patientenzahl und Population	Häufigkeitsvergleich von allopurinolinduzierten Hautreaktionen bei HLA-B*58:01 positiven versus negativen Personen unter Allopurinoltherapie	Die Wahrscheinlichkeit bei HLA-B*58:01 Trägern für allopurinolinduzierte Hautreaktionen ist etwa 100-mal höher als bei Nichtträgern (P<0,00001)	K III	Überwiegend nur Patienten asiatischer Abstammung
Xie Z., Wu H., Jing X. 2017 [17]	RCT, multicenter (8) doppelblind	1/ n=210 139 CoTOL 71 Placebo	männliche Patienten mit Gicht, Ø47 (18-60) Jahre und Serumharnsäure >8mg/dl (480µmol/l)	CoTOL=flüssige Zubereitung von Tufuling (chinesische Stechwindenart) und 7 weiteren chinesischen Kräutern	Siehe Patientenzahl und Population	Veränderung der Serumharnsäure nach 3 Monaten Intervention und Gichthäufigkeit	Serumharnsäure sinkt unter Verum Ø um 0,76mg/dl (45,45µmol/l) mehr als unter Placebo (p=0,004) Gichthäufigkeit sinkt um ca. 50% (p<0,001)	T Ib	Nur 3 Monate Intervention Zubereitung im deutschsprachigen Raum nur im Internet erhältlich
Zhang Y., Cui Y., Li X. 2017 [18]	Metaanalyse von Beobachtungs- und Kohortenstudien	15, davon 9 in die Metaanalyse aufgenommen / n=46903	Vorwiegend US-Amerikaner und Asiaten	Keine / erfragte Menge des Teekonsums	Siehe Patientenzahl und Population	Korrelation von Tee-Konsum und Gicht bzw Serumharnsäure	Keine signifikante Korrelation	K III	Keine Interventionsstudien

Quellenangabe in alphabetischer Reihenfolge	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe (n)	Wichtige Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad formal	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Zhang Y., Yang T., Zeng C. 2016 [19]	Metaanalyse von 6 Querschnitts-, 3 Kohorten- und 2 Fall-Kontroll-Studien	11/ n=184751	Vorwiegend US-Amerikaner und Asiaten nur eine europäische Studie	Keine / erfragte Menge des Kaffeekonsums	Siehe Patientenzahl und Population	Korrelation von Kaffeekonsum und Serumharnsäure nur 3 Studien mit Gicht als Endpunkt	Keine signifikante Korrelation	K III	Keine Interventionsstudien
Zhang Z., Zhang X., Sun Y. 2017 [20]	RCT	1/ n=46 (1♀,45♂) 15 Allopurinol 31 Febuxostat	Patienten mit Tophi	Allopurinol (300mg) versus Febuxostat (40-80mg)	Siehe Patientenzahl und Population	Beobachtung der Veränderungen von Tophi unter harnsäuresenkender Therapie durch Dualenergy-CT Serumharnsäure CRP Studiendauer 6 Monate	Kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Gichthäufigkeit und Tophusänderungsrate 45,7% der Patienten bildeten neue Tophi CRP war niedriger bei Pat. mit neuen Tophi (p=0,01) die Anzahl der Tophi reduzierte sich von 163 auf 126 (-23%) 23/46 hatte nur noch <50% der Tophusgröße	K III	Kein Vergleich zu Placebo neue Einsicht in die Dynamik von Tophi unter harnsäuresenkender Therapie

5 Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden

Für die Formulierung der Stärke der Empfehlungen wurden verwandt:

Empfehlungsstärke		Syntax
A	Starke Empfehlung	soll/ soll nicht
B	Empfehlung	sollte/ sollte nicht
0	Offene Empfehlung	Kann / kann verzichtet

6 Begutachtung und Verabschiedung

Der Praxistest sowie der DEGAM interne Begutachtungsprozess sind im Detail im Kapitel 3.1 beschrieben.

Diese Leitlinie wurde durch das Präsidium der DEGAM verabschiedet.

7 Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Die Finanzierung erfolgte zum Teil im Rahmen der wissenschaftlichen Tätigkeiten der Autoren an ihren öffentlich finanzierten universitären Instituten, durch Mittel der DEGAM und im ganz überwiegenden Anteil durch ehrenamtliches Engagement der Leitlinienautoren und Paten. Eine inhaltliche Einflussnahme durch Dritte erfolgte nicht.

Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Eine Erklärung der Interessenkonflikte wurde bei allen Mitgliedern der Leitliniengruppe vor Beginn der Arbeit eingeholt. Diese sind im Folgenden als tabellarische Zusammenfassung dargestellt. Die Mitglieder der Leitliniengruppe füllten das diesbezügliche Formblatt der AWMF Stand 17.1.2018 aus. Diese ausgefüllten Formblätter wurden außerdem der Leitung der SLK zur externen Begutachtung vorgelegt. Die Mitglieder der Leitliniengruppe haben vor Einreichung der Leitlinie bei der SLK noch einmal die Aktualität ihrer Angaben bestätigt.

Nach Bewertung der Angaben kam man innerhalb der Leitliniengruppe und bei der externen Begutachtung zu dem Schluss, dass kein Mitglied der LL-Gruppe solche Befangenheiten aufweist, das er/sie von der Bearbeitung und Abstimmung ausgeschlossen werden sollte.

Angebote von der Industrie zur Mitarbeit in einem Advisory Board wurden von allen Mitgliedern der Leitliniengruppe abgelehnt.

Name Autor	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autorenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen, Mitgliedschaften	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Anton Beck	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft DEGAM	Keine
Michael Becker	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft DEGAM	Keine
Markus Böbel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft DEGAM	Keine
Ursula Doringner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft ÖGAM	Keine
Bettina Engel	Nein	Nein	Institut für Hausärztliche Fortbildung IHF (ohne Zuwendungen durch pharmazeutische Unternehmen)	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft DEGAM	Keine
Adolf Engl	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft TGAM	Keine
Ilija Karl	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft DEGAM	Keine
Karl Heinz Moser	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft DEGAM	Keine
Horst Prautzsch	Nein	Nein	Hausärzteverband BaWü, Institut für Hausärztliche Fortbildung IHF, Heidelberger Medizinakademie (alle 3 ohne Zuwendungen durch pharmazeutische Unternehmen)	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft DEGAM, GWUP	Keine
Albrecht Stein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft DEGAM	Keine
Til Uebel	Nein	Nein	Hausärzteverband BaWü, Institut für Hausärztliche Fortbildung IHF, Heidelberger Medizinakademie (alle 3 ohne Zuwendungen durch pharmazeutische Unternehmen)	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft DEGAM	Keine
Klaus Weckbecker	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft DEGAM	Keine
Stefan Zutz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft DEGAM	Keine

¹ In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offenlegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

² Alternativ kann auch nur ein „Ja“ eingetragen werden und auf die Nennung der Unternehmen verzichtet werden

8 Weitere Materialien zur Leitlinie

8.1 Kurzversion für Ärztinnen und Ärzte

Eine zusammenfassende Kurzversion/Kitteltaschenversion der Leitlinie mit den wichtigsten Punkten liegt vor.

8.2 Patienteninformation

Eine Patienteninformation mit Hinweisen zu Ursachen, Verlauf und Prognose der Erkrankung sowie Empfehlungen zur nichtmedikamentösen Selbsthilfe steht zur Verfügung: <https://www.degam.de/patienteninformationen.html>

8.3 Spezielle leitlinienbasierte Schulungsmaterialien

Eine Präsentation in Keynote- und Powerpointformat für die Aus-, Weiter- und Fortbildung steht zur Verfügung.

9 Verbreitung und Implementierung

9.1 Implementationsstrategie

Eine sukzessive Integration der Leitlinieninhalte in die entsprechenden Curricula (Gegenstandskatalog, Kursbuch Weiterbildung) werden angestrebt. Eine Veröffentlichung der wichtigsten Punkte der Leitlinie in Fachzeitschriften, Fachbüchern und anderen Publikationen, die ein primärärztlich tätiges Publikum erreichen, ist geplant. Es wird angestrebt, Inhalte der Leitlinie bei industrieunabhängigen, primärärztlichen Fortbildungsveranstaltungen zu referieren (z.B. bei Stammtischen des Hausärzteverbandes, Veranstaltungen des Instituts für hausärztliche Fortbildung, universitären Tagen der Allgemeinmedizin, Heidelberger Medizinakademie etc.).

9.1.1 Mögliche organisatorische und/oder finanzielle Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Zur Implementierung oder Versorgungsforschung stehen bisher keine weiteren Mittel zur Verfügung. Im Gegensatz zur gebietsärztlichen rheumatologischen S2e Leitlinie erhält kein Mitglied aus der Autorengruppe dieser Leitlinie finanzielle Zuwendungen von der pharmazeutischen Industrie. Die mögliche Breitenwirkung bei medizinischem Fachpersonal und Patienten unterliegt deshalb mehr Limitationen.

9.2 Messgrößen für ein mögliches Monitoring, Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

9.2.1 Ziele der Leitlinie

Ein Ziel der Leitlinie ist es, die Versorgung von Patienten mit Gicht zu verbessern. Dazu gehört z.B. eine Über- oder Unterversorgung mit harnsäuresenkenden Medikamenten zu verringern. Darüber hinaus soll eine Ressourcenfehlsteuerung vermindert werden und ein rationaler Umgang mit Harnsäurewerten soll zur Verminderung von unbegründeten Ängsten und unnötigem „Labeling“ beitragen.

Mögliche Messgrößen zur Erfassung der Qualität der Versorgung im Bezug zu dieser Leitlinie wären:

- Anteil der Patienten mit asymptomatischer Hyperurikämie, die eine harnsäuresenkende Therapie erhalten (je kleiner umso besser)
- Anteil der Patienten mit der Diagnose Gicht, die eine Patienteninformation mit Hinweisen zur Lebensführung ausgehändigt bekommen haben (je größer umso besser)
- Anteil der Patienten mit einer harnsäuresenkenden Therapie, die über die Erhöhung der Gichtlast am Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie informiert wurden und die über die Vor- und Nachteile einer Anfallsprophylaxe aufgeklärt wurden (je größer umso besser)

Aufgrund der Tatsache, dass höhere Serumharnsäurespiegel mit positiven [21–23] und negativen Effekten assoziiert sind und derzeit diese beiden Effekte bei nicht an Gicht oder an Uratablagerungen Leidenden nicht evidenzbasiert gegeneinander abgewogen werden können, bietet sich für die primärärztliche Versorgung auch folgende Messgröße an:

- Anzahl der Patienten bei denen anlasslos die Serumharnsäure bestimmt wird (je kleiner umso besser)

10 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung: 21.3.2019

Diese Leitlinie ist gültig bis 2024

Die Autorengruppe dieser DEGAM-Leitlinie beobachtet laufend die zu den Themen ihrer Leitlinien neu erscheinenden klinischen Studien und Grundlagen-Publikationen. Sie behält sich vor, vor Ablauf der zu einer veröffentlichten Leitlinie angesetzten Gültigkeitsdauer diese zu verlängern, wenn sich aus den inzwischen erschienenen Studien kein wesentlicher Änderungsbedarf für die Leitlinie ergibt, diese also inhaltlich weiterhin als richtig anzusehen ist und zu einer guten Praxis beitragen kann.

Ansprechpartner für die nächste Aktualisierung:

Dr. med. Bettina Engel

Fakultät VI - Medizin und Gesundheitswissenschaften

Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Ammerländer Heerstr. 140

26129 Oldenburg

bettina.engel@uni-oldenburg.de

11 Literatur

1. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2017;166(1):58–68. DOI: 10.7326/M16-0570.
2. Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA. Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2017;166(1):52–57. DOI: 10.7326/M16-0569.
3. Shekelle PG, Newberry SJ, Fitzgerald JD, Motala A, O'Hanlon CE, Tariq A, et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine*. 2017;166(1):37–51. DOI: 10.7326/M16-0461.
4. AHRQ. Gout Diagnosis protocol_140715-draft. 2014. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov.
5. AHRQ. Gout-managment-protocol-141103. 2014. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov.
6. AHRQ. Diagnosis and Management of Gout: Current State of the Evidence. AHRQ. 2017. Available from: AHRQ Pub. No. 16(17)-EHC017-3-EF.
7. ACP Center for Patient Partnership in Healthcare. Diagnosis and Management of Gout: Summaries for Patients. *Annals of internal medicine*. 2017;166(1). DOI: 10.7326/P16-9025.
8. Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(5):811–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209213.
9. Choudhury MR, Haq SM, Saleh AA, Hakim F, Azad AK. Efficacy of Vitamin C in Lowering Serum Uric Acid. *Mymensingh medical journal : MMJ*. 2016;25(4):681–85.
10. Dalbeth N, Saag KG, Palmer WE, Choi HK, Hunt B, MacDonald PA, et al. Effects of Febuxostat in Early Gout: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2017;69(12):2386–95. DOI: 10.1002/art.40233.
11. Eminaga F, La-Crette J, Jones A, Abhishek A. Does the initiation of urate-lowering treatment during an acute gout attack prolong the current episode and precipitate recurrent attacks: A systematic literature review. *Rheumatology International*. 2016;36(12):1747–52. DOI: 10.1007/s00296-016-3579-z.
12. Goldfien R, Pressman A, Jacobson A, Ng M, Avins A. A Pharmacist-Staffed, Virtual Gout Management Clinic for Achieving Target Serum Uric Acid Levels: A Randomized Clinical Trial. *The Permanente journal*. 2016;20(3):15–234. DOI: 10.7812/TPP/15-234.
13. Juraschek SP, Appel LJ, Miller ER3. Metoprolol Increases Uric Acid and Risk of Gout in African Americans With Chronic Kidney Disease Attributed to Hypertension. *American journal of hypertension*. 2017;30(9):871–75. DOI: 10.1093/ajh/hpx113.
14. Tausche A-K, Alten R, Dalbeth N, Kopicko J, Fung M, Adler S, et al. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: A 6 month phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(12):2170–78. DOI: 10.1093/rheumatology/kex350.
15. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The New England journal of medicine*. 2018;378(13):1200–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
16. Wu R, Cheng Y-J, Zhu L-L, Yu L, Zhao X-K, Jia M, et al. Impact of HLA-B*58:01 allele and allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: evidence from 21 pharmacogenetic studies. *Oncotarget*. 2016;7(49):81870–79. DOI: 10.18632/oncotarget.13250.
17. Xie Z, Wu H, Jing X, Li X, Li Y, Han Y, et al. Hypouricemic and arthritis relapse-reducing effects of compound tufuling oral-liquid in intercritical and chronic gout: A double-blind, placebo-controlled, multicenter randomized trial. *Medicine*. 2017;96(11):e6315. DOI: 10.1097/MD.0000000000006315.

18. Zhang Y, Cui Y, Li X-A, Li L-J, Xie X, Huang Y-Z, et al. Is tea consumption associated with the serum uric acid level, hyperuricemia or the risk of gout? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2017;18(1):95. DOI: 10.1186/s12891-017-1456-x.
19. Zhang Y, Yang T, Zeng C, Wei J, Li H, Xiong Y-L, et al. Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ open.* 2016;6(7):e009809. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009809.
20. Zhang Z, Zhang X, Sun Y, Chen H, Kong X, Zhou J, et al. New urate depositions on dual-energy computed tomography in gouty arthritis during urate-lowering therapy. *Rheumatology International.* 2017;37(8):1365–72. DOI: 10.1007/s00296-017-3724-3.
21. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *The Lancet.* 2016;388(10055):2039–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9.
22. Gao X, O'Reilly ÉJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women. *Neurology.* 2016;86(6):520–26. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002351.
23. Engel B, Gomm W, Broich K, Maier W, Weckbecker K, Haenisch B. Hyperuricemia and dementia – a case-control study. *BMC neurology.* 2018;18(1):131. DOI: 10.1186/s12883-018-1136-y.