



Rapid Review

## Urikostatika während der akuten Gicht

erstellt von Dr.<sup>in</sup> Anna Glechner, cand.med. Luise Mostbeck

[http://www.ebminfo.at/urikostatika\\_akute\\_gicht](http://www.ebminfo.at/urikostatika_akute_gicht)

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Glechner A., Mostbeck L., Urikostatika während der akuten Gicht: EbM Ärztinformationszentrum; Dezember 2017.

Available from: [www.ebminfo.at/urikostatika\\_akute\\_gicht](http://www.ebminfo.at/urikostatika_akute_gicht)

# Anfrage / PIKO-Frage

Gibt es Studien, die zeigen, dass eine Urikostatika-Therapie (z. B. Allopurinol) bei PatientInnen mit einem akuten Gichtanfall Schmerzen verschlechtert bzw. zu weiteren Gichtattacken führt?

## Ergebnisse

### Studien

In unserer Literaturrecherche fanden wir zwei randomisiert kontrollierte Studien (RCTs), die zusammen 86 PatientInnen mit akuter Gicht untersuchten (1, 2). Beide Studien erforschten, ob der Beginn einer Allopurinol-Therapie während einer akuten Gichtattacke dazu führt, dass sich Schmerzen verstärken oder dass weitere Gichtattacken auftreten. Die PatientInnen erhielten entweder Allopurinol oder Placebo. Zusätzlich nahmen alle PatientInnen Begleitmedikamente: Steroide, Colchicin und nicht steroidale Antirheumatika. Die Studiendauer betrug zehn Tage bis zu einem Monat

### Resultate

- Während zehn Tagen bis zu einem Monat hatten PatientInnen mit akuter Gicht, die Allopurinol erhielten, ähnlich starke Schmerzen wie die Placebo-Gruppe (1, 2) (Tabelle 1). In einer der beiden Studien mit 51 PatientInnen berichtete die Allopurinol-Gruppe am Tag 1 der Studie über Schmerzen von 6,7 cm auf der VAS-Skala (0 cm=keine Schmerzen, 10 cm=maximale Schmerzen) (1). PatientInnen in der Placebo-Gruppe gaben zum selben Zeitpunkt Schmerzen von 6,3 cm an (mittlere Differenz [MD]: 0,4; 95% Konfidenzintervall [KI]: -0,5-1,4; p=0,37). Die Schmerzen wurden in beiden Gruppen innerhalb weniger Tage geringer und zeigten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 1).
- Sowohl in der Allopurinol-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe wurden während zehn Tagen bis zu einem Monat nur vereinzelt Gichtattacken dokumentiert (1, 2). Von 100 Behandelten, die Allopurinol erhielten, erlitten etwa sechs einen erneuten Gichtanfall, im Vergleich zu zwei von 100 in der Placebo-Gruppe (Tabelle 1, Relatives Risiko [RR]: 3,14; 95% KI: 0,34-29,03). Das Ergebnis war aufgrund der geringen Rate an Gichtattacken nicht statistisch signifikant.
- In der kleineren Studie mit 35 TeilnehmerInnen hatte eine Person in der Allopurinol-Gruppe Nasenbluten (unter gleichzeitiger Antikoagulationstherapie), in der Placebo-Gruppe wurde bei einer Person Übelkeit und Erbrechen dokumentiert, bei einer weiteren Person wurden erhöhte Leberwerte festgestellt (2).

### Stärke der Evidenz



**1 von 3 = Niedrig**

Beide Studien zeigen, dass Personen, die während einer akuten Gichtattacke mit der Einnahme von Allopurinol begonnen hatten, ähnliche starke Schmerzen hatten wie die Placebo-Gruppe. Gichtattacken und Nebenwirkungen kamen vereinzelt vor, ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Stärke der Evidenz ist niedrig, da lediglich zwei Studien mit wenigen TeilnehmerInnen vorliegen.

Tabelle 1: Schmerzen auf der VAS- bzw. PGA-Skala

Allopurinol verglichen mit Placebo bei akuter Gicht						
Studien	Risiko für Bias	Teilnehmerzahl		Effekte		Stärke der Evidenz
		Placebo	Schein-Intervention	Placebo	Mit Allopurinol MD (95% KI)	
<b>Schmerzen Tag 1 (bewertet mit VAS; Skala von 0 bis 10)</b>						
1 RCT (1)	gering	25	26	6,28 cm	0,44 cm mehr (0,53 weniger bis 1,4 höher)	
<b>Schmerzen Tag 1 (bewertet mit PGA; Skala von 0 bis 10)<sup>b</sup></b>						
1 RCT (2)	unklar	19	16	5 Punkte	0 Punkte mehr (95% KI: k. A.)	
<b>Schmerzen Tag 3 (bewertet mit VAS; Skala von 0 bis 10)</b>						
1 RCT (1)	gering	25	26	3,12 cm	0,15 cm weniger (1,71 weniger bis 1,39 höher)	
<b>Schmerzen Tag 3 bis 4 (bewertet mit PGA; Skala von 0 bis 10)</b>						
1 RCT (2)	unklar	19	16	1,79 Punkte	0,21 Punkte mehr (95% KI: k. A.)	
<b>Schmerzen Tag 10 (bewertet mit VAS; Skala von 0 bis 10)</b>						
1 RCT (1)	gering	25	26	0,27 cm	0,091 cm weniger (1,57 weniger bis 0,39 höher)	
<b>Schmerzen Tag 28 (bewertet mit PGA; Skala von 0 bis 10)<sup>b</sup></b>						
1 RCT (2)	unklar	19	16	0 Punkte	0,5 Punkte mehr (95% KI: k. A.)	

**KI:** Konfidenzintervall; **MD:** Mittlere Differenz; **PGA:** Physician Global Assessment: 0 Punkte=keine Schmerzen; 10 Punkte=maximale Schmerzen; **RCT:** randomisiert kontrollierte Studie; **RR:** Relatives Risiko; **VAS:** Visuelle Analogskala: 0 cm=keine Schmerzen, 10 cm=maximale Schmerzen  
<sup>a</sup> optimale Informationsgröße nicht erreicht, Ergebnis unpräzise; <sup>b</sup> Werte aus Graphik der Studie (2)

Tabelle 2: Gichtattacken und Nebenwirkungen

Studien	Risiko für Bias	Intervention vs. Kontrolle		Relatives Risiko (95% KI)	Effekte		Stärke der Evidenz
		Placebo	Allopurinol		Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit Allopurinol	
<b>Gichtattacken (Beobachtung: 10 Tage bis 1 Monat)<sup>a</sup></b>							
2 RCTs (1, 2)	gering bis unklar	1/44 (2,3%)	3/42 (7,1%)	<b>RR 3,14</b> (0,34 bis 29,03)	2 pro 100	<b>4 mehr pro 100</b> (2 weniger bis 64 mehr)	
<b>Epistaxis (Beobachtung: 1 Monat)</b>							
1 RCT (2)	gering	0/19 (0%)	1/16 (6,3%)	<b>RR 0,28</b> (0,01 bis 6,51)	0 von 100	<b>0 weniger von 100</b> (0 weniger bis 0 weniger)	
<b>Übelkeit, Erbrechen, erhöhte GOT und GPT (Beobachtung: 1 Monat)</b>							
1 RCT (2)	gering	2/19 (10,5%)	0/16 (0%)	<b>RR 0.24</b> (0,01 bis 4,57)	11 pro 100	<b>8 weniger pro 100</b> (10 weniger bis 38 mehr)	

**KI:** Konfidenzintervall; **MD:** Mittlere Differenz; **RCT:** randomisiert kontrollierte Studie; **RR:** Relatives Risiko; a. optimale Informationsgröße nicht erreicht, Ergebnis unpräzise



**Hoch**

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



**Moderat**

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



**Niedrig**

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



**Insuffizient**

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

# Methoden

Um relevante Studien zu finden, wurde in folgenden Datenbanken recherchiert: OvidMedline, Cochrane Library, UpToDate. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH (Medical Subject Headings)-System der National Library of Medicine ableiten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht. Die Suche erfasste alle Studien bis 28.08.2017. Dies ist ein Rapid Review, der die beste Evidenz zusammenfasst, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>. Abbildungen und Tabellen wurden mit GRADEpro GDT erstellt: <https://grade.pro>

# Einleitung

Laut UpToDate wird empfohlen, bei einem akuten Gichtanfall nicht mit einer Urikostatika-Therapie zu beginnen (3). Diese Herangehensweise basiert darauf, dass eine Therapie mit einem Urikostatikum Gichtanfälle auslösen oder während des akuten Anfalls eine entzündliche Arthritis verschlechtern oder verlängern könnte. In der Gebrauchsanweisung wird darauf hingewiesen, dass zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol durch die Freisetzung von Harnsäuredepots akute Gichtanfälle ausgelöst werden können (4). Wie hoch das Risiko für diese Komplikationen ist, bleibt bisher ungeklärt.

# Resultate

## Studien

Wir fanden zwei randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) an insgesamt 86 PatientInnen mit akuter Gicht (1, 2). Beide Studien untersuchten, ob der Beginn einer Allopurinol-Therapie während des akuten Gichtanfalls Schmerzen verstärkt oder im Vergleich zu Placebo zu einer höheren Rate an rezidivierenden Gichtattacken führt. Die Mehrheit der eingeschlossenen PatientInnen waren Männer, die bereits mehrere Gichtattacken hinter sich hatten. Zu Beginn der Studie betrug der Harnsäurespiegel etwa 7,6 bis 8,2 mg/dL. In beiden Studien sanken die Harnsäurewerte in der Allopurinol-Gruppe auf 5,5 bis etwa 6 mg/dL, während die Werte in der Placebo-Gruppe annähernd gleich blieben ( $p < 0,001$  [(1)]).

Ein RCT beobachtete 51 PatientInnen während zehn Tagen (1). Neben Allopurinol 300 mg täglich oder Placebo erhielten alle Behandelten für drei Monate dreimal täglich 50 mg Indomethacin und zweimal täglich Colchicin 0,6 mg. Der zweite RCT mit einer Studiendauer von einem Monat schloss 35 PatientInnen ein (2). Die Allopurinol-Gruppe startete für zwei Wochen mit 100 mg Allopurinol täglich und steigerte die Dosis auf 200 mg täglich. Auch in dieser Studie erhielten alle bis auf zwei PatientInnen als Begleitmedikation Colchicin 0,6 mg einmal täglich für zwei Tage und danach zweimal täglich. Ein Patient erhielt nicht steroidale Antirheumatika. Bei Bedarf stand allen PatientInnen Cortison zur Verfügung.

## Schmerzen auf der Skala

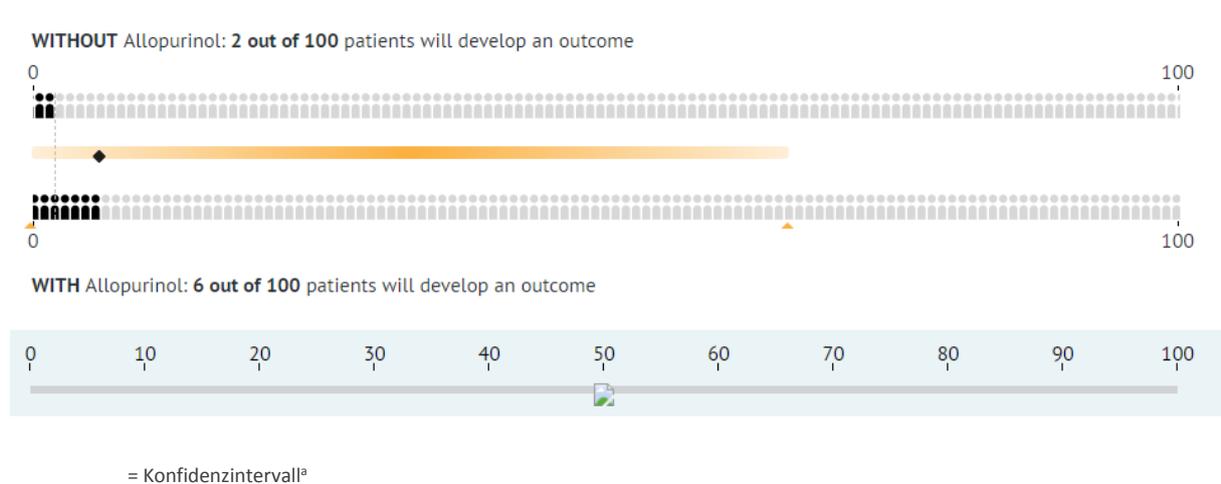
Beide Studien mit insgesamt 86 PatientInnen mit akuter Gicht zeigten in der Allopurinol- und in der Placebo-Gruppe ähnliche starke Schmerzen (1, 2). Die Studie von Taylor et al. untersuchte Schmerzen anhand der VAS-Skala (Visual Analogue Scale) von 0 cm für „keine Schmerzen“ bis 10 cm „maximale Schmerzen“ (1). Am Tag 1 der Studie berichtete die Allopurinol-Gruppe über Schmerzen von 6,7 cm auf der VAS-Skala (1). PatientInnen in der Placebo-Gruppe gaben zum selben Zeitpunkt Schmerzen von 6,3 cm an (mittlere Differenz [MD]: 0,4; 95% Konfidenzintervall [KI]: -0,5–1,4;  $p=0,37$ ). Die StudienautorInnen legten fest, dass erst ein Unterschied von 2 cm zwischen den beiden Gruppen klinisch relevant ist. Auch zu den übrigen Zeitpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 1).

Die zweite Studie untersuchte Schmerzen mittels des Physician Global Assessment (PGA) mit 0 Punkten für „keine Schmerzen“ bis zu 10 Punkten für „maximale Schmerzen“ (2). Einer Grafik der Publikation ist zu entnehmen, dass beide Gruppen während der gesamten Beobachtungsdauer ähnlich starke Schmerzen hatten ( $p$ -Wert: keine Angabe). Zu Beginn gaben beide Gruppen Schmerzen von 5 Punkten an. Diese besserten sich in der Allopurinol-Gruppe nach drei bis vier Tagen auf 2 Punkte, in der Placebo-Gruppe auf 1,79 Punkte ( $p$ -Wert: keine Angabe). Nach einem Monat waren in keiner der beiden Gruppen Schmerzen nachweisbar (Tabelle 1). Für beide Studien ist zu berücksichtigen, dass die PatientInnen in beiden Gruppen eine Schmerztherapie erhielten.

## Wiederkehrende Gichtattacken

In beiden Studien wurden nur vereinzelte Gichtattacken dokumentiert (1, 2) Die größere der beiden Studien mit 51 PatientInnen berichtete, dass während zehn Tagen eine mit Allopurinol behandelte Person eine erneute Gichtattacke erlitt (7 Prozent: 1 von 26), in der Placebo-Gruppe gar keine (0 Prozent, 0 von 25, RR [Relatives Risiko]: 2,89; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,12–67,76). Alle wiederkehrenden Gichtattacken traten bei Personen auf, bei denen bereits vor Studienbeginn Gichtanfälle aufgetreten waren und die in den letzten sechs Monaten kein Allopurinol erhalten hatten. Zusammenfassend trat in beiden Studien während zehn Tagen bis zu einem Monat bei sechs von 100 PatientInnen unter Allopurinol ein erneuter Gichtanfall auf, im Vergleich zu zwei von 100 in der Placebo-Gruppe (Tabelle 1; Relatives Risiko [RR]: 3,14; 95% KI: 0,34–29,03). Das Ergebnis war aufgrund der geringen Personenzahl sowie der sehr geringen Rate an Gichtattacken nicht statistisch signifikant.

**Abbildung 1:**



**Abbildung 1:** Bei Beginn einer Allopurinol-Therapie während einer akuten Gichtattacke tritt in der Allopurinol-Gruppe bei sechs von 100 PatientInnen eine erneute Gichtattacke auf, im Vergleich zu zwei von 100 in der Placebo-Gruppe.

<sup>a</sup> Die eingezeichnete Schwankungsbreite wird durch das Konfidenzintervall beschrieben (RR 3,14; 95% KI: 0,34–29,03). Das bedeutet, dass pro 100 Personen, die eine Allopurinol-Therapie erhalten, im Vergleich zur Kontrollgruppe zwischen zwei weniger bis 64 mehr Personen eine erneute Gichtattacke erleiden werden.

## Nebenwirkungen

In der kleineren Studie mit 35 TeilnehmerInnen hatte eine Person in der Allopurinol-Gruppe Nasenbluten (unter gleichzeitiger Antikoagulations-Therapie). In der Placebo-Gruppe wurde bei einer Person Übelkeit und Erbrechen dokumentiert, bei einer weiteren Person wurden erhöhte Leberwerte festgestellt (2) (Tabelle 2). Taylor et al. verabreichten nach zehn Tagen sowohl Personen in der Allopurinol- als auch in der Placebo-Gruppe Allopurinol (1). Für berichtete Nebenwirkungen wurde nicht angegeben, ob diese während der ersten zehn Tage auftraten, in denen die Placebo-Gruppe noch kein Allopurinol erhielt. Am häufigsten traten gastrointestinale Nebenwirkungen aufgrund der Colchicin-Therapie auf.

# Suchstrategien

Suche bis 28.08.2017

**Ovid MEDLINE(R) 1946 to August Week 3 2017, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print August 25, 2017, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 25, 2017, Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 25, 2017**

#	Suchen Ergebnisse
1	(gout adj3 (acute or attack? or flare?)).ti,ab. (1239)
2	exp Gout/ (11276)
3	gout.ti. (6638)
4	2 or 3 (11963)
5	Acute Disease/ 207049
6	(acute or attack? or flare?).ti. (473091)
7	5 or 6 (545067)
8	4 and 7 (1109)
9	1 or 8 (1769)
10	Allopurinol/ (7285)
11	exp Gout Suppressants/ (59290)
12	Allopurinol.ti,ab. (6325)
13	Uricosuric.ti,ab. (782)
14	Urate lowering.ti,ab. (579)
15	or/10-14 (61908)
16	9 and 15 (788)
17	exp animals/ not exp humans/ (4529850)
18	16 not 17 (771)
19	(english or german).lg. (24621684)
20	18 and 19 (692)

- 21 (systematic or structured or evidence or trials).ti. and ((review or overview or look or examination or update\* or summary).ti. or review.pt.) (120879)
- 22 (0266-4623 or 1469-493X or 1366-5278 or 1530-440X).is. (15909)
- 23 meta-analysis.pt. or Network Meta-Analysis/ or (meta-analys\* or meta analys\* or metaanalys\* or meta synth\* or meta-synth\* or metasynth\*).tw,hw. (148199)
- 24 review.pt. and ((medline or medlars or embase or pubmed or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or cinahl or electronic database\* or bibliographic database\* or computeri#ed database\* or online database\* or pooling or pooled or mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian or fixed effect or ((hand adj2 search\*) or (manual\* adj2 search\*))).tw,hw. or (retraction of publication or retracted publication).pt.) (120768)
- 25 ((systematic or meta) adj2 (analys\* or review)).ti,kf. or ((systematic\* or quantitativ\* or methodologic\*) adj5 (review\* or overview\*)).tw,hw. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,hw. (17569)
- 26 (integrative research review\* or research integration).tw. or scoping review?.ti,kf. or (review.ti,kf,pt. and (trials as topic or studies as topic).hw.) or (evidence adj3 review\*).ti,ab,kf. (169819)
- 27 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 (418502)
- 28 27 not (case report/ or letter.pt.) (407881)
- 29 20 and 28 (65)
- 30 randomized controlled trial.pt. or (random\* and control\* and trial).ti,ab,hw. 562132
- 31 20 and 30 (81)
- 32 comparative study.pt. or exp Cohort Studies/ or ((cohort or retrospectiv\* or prospectiv\*) and (compar\* or group\* or control\*)).ti,ab. (3546176)
- 33 20 and 32 (122)
- 34 29 or 31 or 33 (221)

# Referenzen

1. Taylor TH, Meccella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med.* 2012;125(11):1126-34.e7.
2. Hill EM, Sky K, Sit M, Collamer A, Higgs J. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J.* 2015;21(3):120-5.
3. Becker A. Michael M. Prevention of recurrent gout: Pharmacologic urate-lowering therapy and treatment of tophi: UpToDate; 2017 [1-34]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
4. Pharma A. Allopurinol 300 - Gebrauchsinformation: Information für Patienten 2017 [Available from: [http://www.1a-files.de/pdf/gi/2017\\_06\\_allopurinol\\_1a\\_300mg\\_tabl\\_gi.pdf](http://www.1a-files.de/pdf/gi/2017_06_allopurinol_1a_300mg_tabl_gi.pdf)

## Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



## Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.