

IQWiG-Berichte – Jahr: 2010 Nr. 72

L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen

Abschlussbericht

Auftrag A04-02
Version 1.0
Stand: 11.05.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.12.2004

Interne Auftragsnummer:

A04-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang D dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externer Sachverständiger:

- Dr. med. Gerald Lehrieder
Kiliani-Klinik
Bad Windsheim

Externes Review des Vorberichts:

- Dr. rer. medic. Petra Schnell-Inderst
Institute of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment
Dept. of Public Health, Information Systems and Health Technology Assessment
Hall in Tirol

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.12.2004 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen beauftragt. Nach zwischenzeitlicher Zurückstellung des Auftrages erfolgte am 14.04.2009 eine neue Priorisierung beim G-BA.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen im Vergleich zu einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlung oder zu Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Therapien mussten dabei jeweils mit dem Ziel der Prophylaxe oder Behandlung von Harnwegsinfektionen oder Harnsteinen (Phosphatsteinen) eingesetzt werden.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zu der oben genannten Fragestellung durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE, EMBASE, den Cochrane-Datenbanken und BIOSIS durchgeführt. Erfasst wurde der Zeitraum bis September 2009. Zusätzlich wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) durchsucht. Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) vorgenommen. Erfasst wurde der Zeitraum bis September 2009. Darüber hinaus wurden Studienregister, öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen und Stellungnahmen an den G-BA durchsucht sowie die Hersteller von L-Methionin bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit Patienten mit neurogenen Blasenstörungen, in denen L-Methionin im Rahmen der in Deutschland gültigen Zulassung angewendet wurde. Mögliche Vergleichsinterventionen waren medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlungen, die bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen angewendet werden, um Harnwegsinfektionen oder Harnsteinbildung (Phosphatsteine) zu vermeiden oder zu behandeln oder um eine Optimierung der Wirkung von Antibiotika mit Wirkungsoptimum im sauren Urin zu erreichen, sowie Placebobehandlungen. Eine Einschränkung bezüglich der Studiendauer bestand nicht. Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie analysiert.

Ergebnisse

Für die Bewertung von L-Methionin wurde 1 placebokontrollierte Studie identifiziert. Studien mit aktiven Vergleichsbehandlungen lagen nicht vor.

In der eingeschlossenen Studie wurden als Endpunkte Harnwegsinfektionen und unerwünschte Ereignisse erhoben, relevante Informationen für die Nutzenbewertung fanden sich aber nur zu unerwünschten Ereignissen. Zu folgenden Endpunkten standen keine Daten zur Verfügung: Gesamtmortalität, sonstige Komplikationen aufgrund der neurogenen Blasenstörung, stationäre Behandlungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens und die Teilhabe am sozialen Leben, interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand und Therapiezufriedenheit.

Harnwegsinfektionen

In der eingeschlossenen Studie war für die Diagnose einer Harnwegsinfektion entweder eine Keimzahl im Urin von 10^6 /ml oder eine Keimzahl von 10^5 /ml mit zusätzlicher klinischer Symptomatik erforderlich. Der Endpunkt Harnwegsinfektionen war damit ein kombinierter Endpunkt. In Leitlinien wird eine erhöhte Keimzahl im Urin alleine nicht unbedingt als bedeutend und behandlungsbedürftig angesehen. Erst die begleitenden klinischen Symptome oder Zusatzbefunde machen die Behandlungsbedürftigkeit und damit die Patientenrelevanz aus. Aus diesem Grund wurde diese Komponente des kombinierten Endpunkts und damit der gesamte kombinierte Endpunkt der eingeschlossenen Studie als nicht patientenrelevant bewertet. Eine separate Auswertung für die zweite Komponente des Endpunkts, also für die Patienten, die zusätzlich klinische Symptome hatten, lag nicht vor. Insgesamt war deshalb aus der eingeschlossenen Studie unklar, ob L-Methionin zu einer Senkung der Rezidivrate für patientenrelevante Harnwegsinfektionen führt.

Therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen

Die vorhandenen Informationen zu unerwünschten Ereignissen in der eingeschlossenen Studie waren nicht eindeutig. Gemäß der Publikation trat bei insgesamt 5 Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Auf Grundlage dieser Informationen und der Angaben aus einer Anfrage an die Autoren wurde davon ausgegangen, dass in der L-Methionin-Gruppe 3 Patienten ein unerwünschtes Ereignis hatten, in der Placebogruppe 2 Patienten ($p = 0,706$). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten in der Studie nicht auf.

Fazit

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von L-Methionin bei der Behandlung von Patienten mit neurogenen Blasenstörungen, weder für die Prophylaxe und Behandlung

von Harnwegsinfektionen noch für die Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen oder die Optimierung der Wirkung von Antibiotika mit Wirkungsoptimum im sauren Urin.

Schlagwörter: Methionin, L-Methionin, Harnansäuerung, neurogene Blasenstörung, Harnwegsinfektionen, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iii
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	6
3 Projektablauf	7
3.1 Verlauf des Projekts	7
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	8
4 Methoden	9
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	9
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	9
4.1.4 Studientypen.....	10
4.1.5 Studiendauer.....	10
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	11
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf.....	11
4.2 Informationsbeschaffung	11
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche.....	11
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	12
4.2.2.1 Anfrage an die Hersteller	12
4.2.2.2 Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen	13
4.2.2.3 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern.....	13
4.2.2.4 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten	13
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	14
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	15
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	16
4.3 Informationsbewertung	16

4.4	Informationssynthese und -analyse	17
4.4.1	Charakterisierung der Studien	17
4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	18
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	18
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	18
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	19
5	Ergebnisse	20
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	20
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	20
5.1.2	Studienregister.....	22
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	22
5.1.4	Stellungnahmen an den G-BA.....	23
5.1.5	Anfrage an Hersteller	23
5.1.6	Anfrage an Autoren.....	25
5.1.7	Informationen aus der Anhörung	25
5.1.8	Resultierender Studienpool	26
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studie	26
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulation.....	26
5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	28
5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	29
5.3.1	Symptomatische oder anderweitig beeinträchtigende Harnwegsinfektionen ..	30
5.3.2	Therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen.....	31
5.3.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	32
5.4	Zusammenfassung.....	33
6	Diskussion	35
6.1	Verfügbare Studien und Datenqualität.....	35
6.2	Harnwegsinfektionen	37
6.3	Würdigung der Stellungnahme zum Vorbericht	38
6.3.1	Heranziehen weiterer Evidenz	38
6.3.2	Einschlusskriterien der Nutzenbewertung.....	40
6.3.3	Indikationsbereich von L-Methionin.....	41
6.3.4	Einfluss unvollständiger Daten auf die Nutzenbewertung.....	41
6.4	Zusammenfassende Bemerkung	41
7	Fazit	42

8	Liste der eingeschlossenen Studien	43
9	Literatur	44
	Anhang A: Suchstrategien	48
	Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen	52
	Anhang C: Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den Stellungnahmen an den G-BA mit Ausschlussgründen	53
	Anhang D: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Sachverständigen und der externen Reviewerin	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	11
Tabelle 2: Angefragte Hersteller von L-Methionin.....	12
Tabelle 3: Operationalisierung der Endpunkte in den Einzelstudien.....	18
Tabelle 4: Übersicht über die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.....	26
Tabelle 5: Bewertete Studien – Übersicht zum Studiendesign	27
Tabelle 6: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien in der eingeschlossenen Studie	27
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation.....	27
Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	29
Tabelle 9: Übersicht über die berichteten Endpunkte in der eingeschlossenen Studie.....	29
Tabelle 10: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	31
Tabelle 11: Landkarte der Beleglage	34
Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Harnwegsinfektionen in der Studie Günther 2002.....	38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	21
Abbildung 2: Zusammenfassung des Selektionsprozesses der bibliografischen Literaturrecherche.....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
m	männlich
Met	L-Methionin
MW	Mittelwert
N	Patientenzahl
Plc	Placebo
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
w	weiblich
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

Ursachen neurogener Blasenstörungen

Neurogene Blasenfunktionsstörungen sind Komplikationen verschiedener Grunderkrankungen, die mit einer Schädigung der die Harnblase versorgenden peripheren Nerven, des Rückenmarks oder des Gehirns einhergehen. Diese zugrunde liegenden Erkrankungen lassen sich prinzipiell in folgende 4 Kategorien einteilen [1-3]:

- unmittelbare oder mittelbare Verletzungen der versorgenden peripheren Nerven, des Rückenmarks oder des Gehirns
- entzündliche, degenerative, vaskuläre oder metabolische Erkrankungen des zentralen (z. B. multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Hirninfarkt, Liquorzirkulationsstörungen, Demenz) oder peripheren Nervensystems (z. B. Polyneuropathie bei Diabetes mellitus)
- angeborene Fehlbildungen insbesondere im Bereich des Rückenmarks wie Myelomeningozele oder Spina bifida
- raumfordernde Prozesse (z. B. Tumoren) des Rückenmarks bzw. des Gehirns oder der angrenzenden Strukturen des kleinen Beckens

Neurogene Blasenstörungen stellen bei diesen Erkrankungen zum Teil eine häufige und schwerwiegende Komplikation dar. Zum Beispiel finden sich Angaben, dass bis zu 80 % der Patienten mit multipler Sklerose im Verlauf ihrer Erkrankung eine neurogene Blasenstörung entwickeln [4]. Die neurogenen Blasenstörungen schränken die Lebensqualität der Betroffenen sehr stark ein und können zu ernsthaften Komplikationen an den oberen und unteren Harnwegen führen [5]. Vor Einführung der Antibiotikatherapie war die Urosepsis die häufigste Todesursache bei Patienten mit einer Querschnittlähmung [6,7]. Immer noch sterben ca. 40 % der Patienten mit Verletzungen des Rückenmarks an nierenbezogenen Problemen [8].

Formen der neurogenen Blasenstörungen und ihre urologischen Komplikationen

Die Harnblase ist ein muskuläres Hohlorgan, das einerseits den in der Niere gebildeten Urin speichern, andererseits die willkürliche, zeitgerechte und vollständige Entleerung des Urins gewährleisten soll. Für diese sich eigentlich widersprechenden Funktionen ist ein besonderer Aufbau der muskulären Strukturen, aber auch der neurogenen Innervation notwendig: Die beteiligten muskulären Strukturen sind der die Blasenwand bildende, glatte Detrusormuskel, der am Ausgang der Harnblase gelegene innere Sphinkter (ebenfalls glatte Muskulatur) und die quergestreifte Beckenbodenmuskulatur, die den äußeren Sphinkter bildet. Während der Speicherphase des Harns ist der Detrusor erschlafft, während die Sphinktere kontrahiert sind. Bei zunehmender Füllung steigt in der Blase der Druck nur geringfügig an; hierdurch wird ein Rückstau von Urin über die Harnleiter in die Niere verhindert. Bei der Entleerung der Blase erschlaffen der innere Sphinkter und die Beckenbodenmuskulatur, während sich der Detrusor

kontrahiert und so den Druck zur Entleerung der Blase aufbaut. Dieses Zusammenspiel der verschiedenen Muskeln wird über eine komplexe Innervation und eine spezifische Rezeptorenverteilung gesteuert. Ist diese Innervation durch eine komplette oder inkomplette Nervenschädigung gestört, kommt es zur Ausbildung einer neurogenen Blasenentleerungsstörung [9].

Neurogene Blasenstörungen können in unterschiedlichen Ausprägungen auftreten. Maßgeblich für die klinische Form der Störung ist der Ort der Läsion im peripheren oder zentralen Nervensystem bzw. die zugrunde liegende Erkrankung. Die Klassifikation der neurogenen Blasenstörungen erfolgt meist anhand der betroffenen Nerven oder Areale des zentralen Nervensystems (Rückenmark oder Gehirn) bzw. der die Blasenfunktionen koordinierenden Reflexbögen. Zur Einschätzung bedient man sich zum einen klinischer Kriterien wie Miktionsfrequenz, Restharn und Drangsymptomatik, zum anderen werden auch urodynamische Befunde herangezogen [10].

Die *areflexive Blase* ist gekennzeichnet durch einen reduzierten Harndrang, die Unfähigkeit zur bzw. eine erschwerte Entleerung und eine Überlaufinkontinenz. Das Blasenvolumen kann dann bis zu 2 Liter betragen. Die Restharmengen sind hoch. Der Detrusormuskel ist bei dieser Form schlaff gelähmt. Wesentliches Komplikationsrisiko ist die chronische bzw. rezidivierende Blaseninfektion mit der Gefahr der Keimmaszension aufgrund des hohen Residualvolumens [5,10].

Führendes Symptom der *Detrusorhyperreflexie* (Synonym: hyperaktive Blase) ist der imperative Harndrang mit Dranginkontinenz ohne Restharnbildung. Die Betroffenen leiden unter nahezu ständigem Harndrang und dem Zwang zur häufigen Entleerung kleiner Urinmengen. Da in der Blase sehr hohe Drücke herrschen, ist hier das Risiko für Komplikationen, insbesondere für den vesikoureteralen Reflux – d. h. das Aufsteigen von Urin aus der Harnblase über die Harnleiter bis in die Nieren –, und damit verbundene Nierenschäden sehr hoch [5,10,11].

Eine sehr häufige Form der Blasenstörung bei Betroffenen mit multipler Sklerose, aber auch bei anderen Grunderkrankungen ist die *Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie*. Hier ist das koordinierte Zusammenspiel von Detrusormuskel und Sphinkterschlussystem gestört. Während sich der Detrusor kontrahiert, kommt es gleichzeitig zu einer Kontraktion der Sphinktere (statt einer Erschlaffung). Hieraus resultieren häufig Toilettengänge, ohne dass eine Miktions möglich ist, aber auch ein besonders hohes Komplikationsrisiko für chronische Druckschäden in den ableitenden Harnwegen und für rezidivierende Infekte bei hoher Restharnbildung [5,10].

Aufgrund der komplexen neurologischen Steuerung der Harnblase gibt es eine Vielzahl von Zwischenstufen der neurogenen Blasenstörung, z. B. bei unvollständiger Schädigung von Nervenarealen. Bei der multiplen Sklerose besteht zudem das Problem, dass es im Verlauf der Erkrankung durch neue Schübe zu einem intraindividuellen, zeitlich nicht vorhersehbaren

Wechsel zwischen den einzelnen Typen kommt und dass andere Symptome (Gangstörung, Feinmotorikstörungen, Sehstörungen) der chronischen ZNS-Entzündung die Versorgung der neurogenen Blasenstörung behindern [2,4].

Neben der Inkontinenz und der Gefahr der Nierenschädigung durch den vesikoureteralen Reflux stellen Harnwegsinfektionen, wie oben bereits erwähnt, eine häufige Komplikation bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen dar. Der Ausgang der Harnröhre ist auch bei gesunden Menschen von Bakterien besiedelt. Durch die regelmäßige und vollständige Entleerung der Blase wird eine Auswaschung von Bakterien gewährleistet, die unter Umständen retrograd die Harnblase besiedelt haben, bevor diese sich vermehren können. Bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen hingegen ist diese Auswaschung von Bakterien durch die gestörte Speicher- und Entleerungsfunktion sowie vermehrten Restharn nicht mehr gewährleistet [6,7]. In der Folge kann es zu Blasenentzündungen kommen, die einer raschen Therapie bedürfen. Durch dieses erhöhte Risiko besteht ebenfalls die Gefahr, dass es zu einer Keimaszension, d. h. zum Aufsteigen der Bakterien in die oberen Harnwege, kommt. Dies kann zu Nierenbeckenentzündungen bis hin zur lebensbedrohlichen Urosepsis führen. Die Einteilung der Harnwegsinfektionen sieht einfache und komplizierte Formen vor, wobei alle Infektionen im Rahmen einer neurogenen Blasenentleerungsstörung als kompliziert gelten, d. h. der sofortigen und gezielten Therapie bedürfen [12].

Durch das vermehrte Vorliegen von Restharn und die daraus resultierende Gefahr von Harnwegsinfektionen besteht bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Harnsteinen in Blase, Harnleitern und Niere. Durch eine Infektion mit Urease spaltenden Bakterien kommt es zu einem Anstieg des pH-Wertes des Urins. Dies begünstigt die Bildung von Infektsteinen, also Harnsteinen, die im Zusammenhang mit einer Infektion entstehen. Grundsätzlich handelt es sich dabei um Phosphatsteine (Struvit und Karbonatapatit) [1,13,14].

Behandlung von neurogenen Blasenstörungen und deren Komplikationen

Die Therapie der neurogenen Blasenstörung besteht zum einen aus der Therapie der Grunderkrankung, also der Ursache, zum anderen aus der symptomorientierten Linderung der Beschwerden. Da die Grunderkrankung häufig nicht heilbar ist, kommt letzterer Strategie eine sehr wichtige Bedeutung zu. Die Therapieziele richten sich im Wesentlichen auf die Linderung des imperativen Harndrangs, die Verhinderung von Harninkontinenz und Restharnbildung sowie die Vermeidung des vesikoureteralen Refluxes [15,16]. Welche Therapieverfahren beim einzelnen Patienten angezeigt sind, hängt vom Ausmaß und der jeweiligen Ausprägung der neurogenen Blasenstörung ab.

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der neurogen gestörten Blase richten sich in der Regel an die an der Harnspeicherung und Blasenentleerung beteiligten Muskeln. So lassen sich die Therapien in 4 Gruppen einordnen [16]:

- Ein hyperreflexiver oder spastischer Detrusor lässt sich einerseits durch eine Blockade des parasympathischen Teils des vegetativen Nervensystems behandeln, das die Kontraktion der Blase vermittelt (z. B. mit Anticholinergika wie Oxybutinin, Trospiumchlorid) [15]. Weitere Möglichkeiten der Behandlung sind Kalziumantagonisten (zum Beispiel Flavoxat) oder das Ausnutzen der anticholinergen Nebenwirkung vieler trizyklischer Antidepressiva (zum Beispiel Imipramin oder Amitriptylin) [16]. Für Letztere besteht derzeit für die Behandlung der neurogenen Blasenstörung keine Zulassung. Ein alternatives Therapieprinzip stellt die zystoskopisch kontrollierte Injektion von Botulinumtoxin in gleichmäßiger Verteilung in den Detrusormuskel dar [17]. Für diesen Wirkstoff besteht in dieser Indikation derzeit jedoch ebenfalls keine Zulassung.
- Bei nicht ausreichender Relaxation des Blasenverschlusssystems stehen für den vom vegetativen Nervensystem beeinflussten inneren Sphinkter Alpharezeptorenblocker (z. B. Phenoxybenzamin) zur Verfügung. Ist ein spastischer Beckenboden, der mit seiner quer gestreiften Muskulatur den äußeren Sphinkter bildet, für den erhöhten Auslasswiderstand verantwortlich, so wirken klassische Antispastika wie Baclofen, Tizanidin oder Dantrolen [16]. Auch im Bereich der Sphinktere kann selektiv mit der Injektion von Botulinumtoxin für eine Relaxation gesorgt werden [17]. Auch für diese Indikation ist Botulinumtoxin nicht zugelassen.
- Für die Behandlung eines areflexiven Detrusors hingegen sind den Muskeltonus erhöhende Medikamente zugelassen (zum Beispiel das Cholinergikum Distigmin). Allerdings haben diese Medikamente in der Praxis eine untergeordnete Bedeutung [16].
- Bei neurogener Schwäche des Sphinkters sind zur Erhöhung des Blasenauslasswiderstandes verschiedene Substanzklassen (z. B. Alphamimetika) denkbar, die jedoch nicht ausreichend untersucht sind [15].

Neben den medikamentösen Therapien steht eine Reihe von nichtmedikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, von denen einige beispielhaft genannt seien:

Unter intermittierendem (Selbst-)Katheterismus versteht man die regelmäßig, 4- bis 6-mal täglich durchgeführte instrumentelle Harnableitung. Ziel ist es, mit der Harninkontinenz zurechtzukommen, Restharn zu vermindern und erhöhte Blaseninnendrucke zu senken. Dieses Verfahren findet vornehmlich bei Betroffenen mit areflexiver Blase Anwendung. Es ist jedoch auch bei Patienten mit Hyperreflexie und Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie denkbar, muss dann jedoch mit einer medikamentösen, anticholinergen Blasendämpfung kombiniert werden. Einschränkungen ergeben sich bei Patienten, die nicht zur Selbstkatheterisierung in der Lage sind, und Patienten mit anatomischen Veränderungen, z. B. Verengungen am Blasenausgang. In der Regel wird der Katheter nicht unter sterilen Bedingungen eingeführt, sondern im Rahmen des sogenannten sauberen intermittierenden Katheterismus angewendet [15,18]. Darüber hinaus stehen als Hilfsmittel bei Inkontinenz weitere urinableitende oder

urinaufsaugende Verfahren zur Verfügung. Zu Ersteren gehört z. B. die suprapubische Harnableitung oder bei Männern Kondomurinale [19].

Operative Verfahren sind in der Regel nur sehr selten angezeigt. So kann zum Beispiel bei Patienten mit einer konservativ nicht behandelbaren Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie eine sogenannte Sphinkterotomie, also das Einschneiden des Sphinkters, durchgeführt werden. Dieses Verfahren ist weitestgehend durch die Botulinumtoxininjektion in den Sphinkter abgelöst worden, für die in dieser Indikation jedoch keine Zulassung besteht. Dadurch kann ein ungehinderter Abfluss des Urins bzw. eine ausreichende Weite der Harnröhre für die problemlose intermittierende Katheterisierung ermöglicht werden [20].

Die oben genannten Verfahren werden zum Management der neurogenen Blasenstörung einschließlich der Inkontinenz und zur Vermeidung von Folgekomplikationen eingesetzt. Zur akuten Behandlung, aber auch zur Vorbeugung einer bakteriellen Harnwegsinfektion werden darüber hinaus Antibiotika angewendet [6]. Zur akuten Therapie von Infektsteinen ist eine von einer Antibiotikatherapie begleitete vollständige Entfernung des Steinmaterials sowie der gelatineartigen Matrix erforderlich, da harnstoffspaltende Bakterien in dieser Matrix überleben und so eine Steinneubildung induzieren können [21,22].

Harnansäuerung mit L-Methionin

Zur Behandlung und Rezidivprophylaxe bei Harnwegsinfektionen, zur Vermeidung von Steinneubildung bei Phosphatsteinen und zur Optimierung der Wirkung von Antibiotika, die ihr Wirkungsoptimum im sauren Urin (pH 4–6) haben, ist die essenzielle, schwefelhaltige Aminosäure L-Methionin zugelassen (z. B. [23]). Zurzeit sind in Deutschland für diese Indikationen 10 Präparate mit L-Methionin zugelassen (ATC-Code G04BA04), wobei es sich bei einem Teil um generische Zulassungen handelt. Die Wirkung entfaltet sich über die Ansäuerung des Urins. Oral aufgenommenes L-Methionin wird in der Leber zunächst zu L-Cystein verstoffwechselt, das wiederum zu Sulfationen und Protonen abgebaut wird. Der Großteil des Sulfats und der Protonen wird über die Niere ausgeschieden und führt dort durch einen höheren Säureanteil zu einer Absenkung des Harn-pH-Wertes [21]. Laut Fachinformationen wird therapeutisch ein pH-Wert des Urins kleiner als 6 angestrebt (z. B. [23]).

Neben L-Methionin ist in Deutschland als weiterer Wirkstoff zur Harnansäuerung Ammoniumchlorid zugelassen [24].

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen im Vergleich zu einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlung oder zu Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Therapien müssen dabei jeweils mit dem Ziel der Prophylaxe oder Behandlung von Harnwegsinfektionen oder Harnsteinen (Phosphatsteinen) eingesetzt werden.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.12.2004 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen beauftragt. Nach zwischenzeitlicher Zurückstellung des Auftrages erfolgte am 14.04.2009 eine neue Priorisierung beim G-BA.

In die Bearbeitung des Projekts wurde ein externer Sachverständiger eingebunden, der an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt war.

Zur Erstellung des Berichtsplans wurden am 02.06.2009 Patientenvertreter der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft konsultiert, insbesondere zur Definition patientenrelevanter Endpunkte.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 10.09.2009 wurde am 21.09.2009 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 19.10.2009 Stellungnahmen eingereicht werden. Für den 17.11.2009 war eine wissenschaftliche Erörterung geplant, die jedoch nicht stattfand, da die Stellungnehmenden die Teilnahme an dieser Erörterung abgesagt hatten. Die Stellungnahme und die Dokumentation der Anhörung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 24.11.2009) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 24.02.2010 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 24.03.2010 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 20.04.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht lediglich redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien mit Patienten mit neurogenen Blasenstörungen unterschiedlichster Ätiologie, definiert gemäß den jeweiligen Studienangaben.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention war der Einsatz von L-Methionin in den in Deutschland für die Behandlung von Patienten mit neurogenen Blasenstörungen zugelassenen Anwendungsgebieten, Darreichungsformen und Dosierungen. Die Anwendungsgebiete umfassen die Prophylaxe und Behandlung von Harnwegsinfektionen, die Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen sowie die Optimierung der Wirkung von Antibiotika mit Wirkungsoptimum im sauren Urin (z. B. [23]).

Als Vergleichsinterventionen wurden alle medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlungen eingeschlossen, die bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen angewendet werden, um Harnwegsinfektionen oder Harnsteinbildung (Phosphatsteine) zu vermeiden oder zu behandeln oder um eine Optimierung der Wirkung von Antibiotika mit Wirkungsoptimum im sauren Urin zu erreichen, sowie Placebobehandlungen. Dabei war es unerheblich, ob das Auftreten von Harnwegsinfektionen oder Harnsteinen direkt oder über eine Vorstufe (z. B. Restharnbildung) beeinflusst wurde. Die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen musste ebenfalls im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Jede in der Studie angewendete über die Prüf- oder Vergleichsintervention hinausgehende Prophylaxe oder Behandlung im Zusammenhang mit der neurogenen Blasenstörung (z. B. sauberer intermittierender Katheterismus) musste in beiden Behandlungsarmen in gleicher Weise durchgeführt werden.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität
- symptomatische oder anderweitig beeinträchtigende Harnwegsinfektionen
- sonstige Komplikationen (auch der Grunderkrankung) aufgrund der neurogenen Blasenstörung
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache

- therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Aktivitäten des täglichen Lebens und die Teilhabe am sozialen Leben
- Ergänzend wurden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt.

Bezüglich der Beurteilung des Effekts hinsichtlich eines subjektiven Endpunkts (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) musste dieser mit entsprechend validen Messinstrumenten (z. B. Skalen) erfasst worden sein.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht flossen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit neurogenen Blasenstörungen (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Behandlung mit L-Methionin (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Behandlung mit medikamentösen oder nichtmedikamentösen Verfahren, die angewendet werden mit dem Ziel der Prophylaxe oder Behandlung von Harnwegsinfektionen oder Harnsteinen (Phosphatsteinen) oder der Optimierung der Wirkung von Antibiotika mit Wirkungsoptimum im sauren Urin, oder mit Placebo (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Bei Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen während des Projektverlaufs sollten die Kriterien, die sich aus dem geänderten Zulassungsstatus für den Studieneinschluss ergeben, entsprechend aktualisiert und an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst werden. Es traten keine Zulassungsänderungen auf, durch die die Kriterien des Studieneinschlusses beeinflusst wurden.

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, sowohl vollständig publizierte als auch nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Behandlung mit L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), BIOSIS

- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und BIOSIS parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Recherche wurde am 14.09.2009 durchgeführt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Ziel des IQWiG ist es, die Nutzenbewertung auf einer möglichst vollständigen Datenbasis vorzunehmen. Deshalb wurden zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Schritte zur Identifizierung publizierter und unpublizierter Studien unternommen.

4.2.2.1 Anfrage an die Hersteller

Für die Nutzenbewertung von L-Methionin wurde eine Anfrage an die in Tabelle 2 aufgeführten Hersteller gerichtet.

Tabelle 2: Angefragte Hersteller von L-Methionin

Hersteller	Ort	Präparat
Abbott GmbH & Co. KG	Wiesbaden	Methiotrans
Aliud Pharma GmbH	Laichingen	Methionin AL
Apogepha Arzneimittel GmbH	Dresden	Urol methin
CT Arzneimittel GmbH	Berlin	Methionin-CT
HEXAL AG	Holzkirchen	Methionin HEXAL
Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH	Bamberg	Acimol
ratiopharm GmbH	Ulm	Methionin-ratiopharm
STADA Arzneimittel GmbH	Bad Vilbel	Methionin STADA
Sandoz Pharmaceuticals GmbH	Holzkirchen	Methionin Sandoz
Teva Deutschland GmbH (vormals GRY Pharma)	Radebeul	Acimethin

Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren.

In einem ersten Schritt wurde bei den Herstellern zunächst angefragt, ob in ihrem Hause randomisierte kontrollierte Studien zu L-Methionin unter Einschluss von Patienten mit neurogenen Blasenstörungen durchgeführt wurden bzw. ob ihnen solche Studiendaten vorliegen.

Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden diejenigen Unternehmen, die die erste Anfrage positiv beantwortet hatten, um den Abschluss einer Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gebeten [26].

4.2.2.2 Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen

Im Jahr 2004 fand beim G-BA eine Anhörung zu L-Methionin statt. Die beim G-BA eingereichten schriftlichen Stellungnahmen inklusive der zitierten Literatur wurden dem IQWiG übermittelt.

Die Stellungnahmen und die zitierte Literatur wurden von einem Reviewer nach weiteren relevanten Studien durchsucht. Ein zweiter Reviewer überprüfte das Ergebnis dieser Suche.

4.2.2.3 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Es wurde in folgenden via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern gesucht:

- Clinicaltrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- WHO-Studienregister (<http://www.who.int/ictrp/en/>)
- Studienregister der Hersteller (Teva Studienregister: <http://www.tevaclinicaltrials.com/>)

Die Suche wurde am 15.09.2009 durchgeführt.

4.2.2.4 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten

Weiterhin wurde auf den Internetseiten <http://www.emea.eu.int> und <http://www.fda.gov> nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMEA) und US-amerikanischen (FDA) Zulassungsbehörde nach zusätzlichen potenziell relevanten Studien gesucht.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Im Selektionsprozess wurden die Suchergebnisse zunächst 3 Kategorien zugeordnet:

1. Dokumente zum Thema

Dies sind Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

- a) Patienten mit neurogenen Blasenstörungen oder einer Erkrankung, die zur neurogenen Blasenstörung führen kann
- b) Behandlung mit L-Methionin
- c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

Die Dokumente zum Thema (Pool der Studien mit L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen oder einer Erkrankung, die zur neurogenen Blasenstörung führen kann) setzen sich zusammen aus den für die Bewertung relevanten Studien (Studienpool der Bewertung: Studien, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllen) und Studien, die wegen einer Verletzung mindestens eines der Kriterien für den Studieneinschluss für die Bewertung nicht relevant sind (Pool der begründet auszuschließenden Studien, Kriterien siehe 4.1.6).

2. Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) zur Fragestellung der Bewertung
3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine Sekundärpublikationen zur vorliegenden Fragestellung sind

Innerhalb der Dokumente zum Thema wurden dann die Studien selektiert, die die vollständigen Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten (siehe 4.1.6).

Im ersten Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, des Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Dokumente (also Dokumente zu 3.) gemäß den minimalen Einschlusskriterien aussortiert. Im zweiten Selektionsschritt wurden aus den verbleibenden Zitaten ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts alle Zitate aussortiert, die gemäß den vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sicher als nicht für die Bewertung relevante Dokumente zum Thema klassifiziert werden konnten (Pool der begründet auszuschließenden Studien). Alle verbleibenden Dokumente wurden im dritten Selektionsschritt im Volltext gesichtet und abschließend einer der oben genannten 3 Kategorien zugeordnet. Innerhalb der

Dokumente zum Thema (also Dokumente zu 1.) wurden die Studien dem für die Bewertung relevanten Studienpool oder dem Pool der begründet auszuschließenden Studien zugeordnet.

Ausgeschlossene Studien zu 1. wurden mit Ausschlussgrund dokumentiert (s. Anhang B); nicht themenrelevante Dokumente (zu 3.) wurden nicht dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus Sekundärpublikationen

Die in dem oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte sollten von einem Reviewer nach weiteren potenziell relevanten Primärstudien durchsucht werden. Sofern sich daraus potenziell relevante Studien ergaben, war geplant, dass diese im Volltext von 2 Reviewern unabhängig voneinander bewertet werden. Diskrepanzen in der Bewertung sollten durch Diskussion aufgelöst werden.

Selektion relevanter Studien aus den Studienregistern

Die Selektion relevanter Studien in den ausgewählten Studienregistern wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

In einem Selektionsschritt wurden die durch die Recherche identifizierten Registereinträge auf Grundlage der vorhandenen Informationen als relevant oder nicht relevant bewertet.

Selektion relevanter Studien aus den Herstellerunterlagen und den Stellungnahmen an den G-BA

Zur Selektion relevanter Studien wurden die Herstellerunterlagen der Stufe 1 und die durch den G-BA übermittelten Unterlagen von einem Reviewer durchsucht und als „relevant“ oder „nicht relevant“ bewertet. Die Suche wurde von einem zweiten Reviewer geprüft. Die Fälle, in denen der zweite Reviewer nicht mit den Bewertungen des ersten Reviewers übereinstimmte, wurden durch Diskussion aufgelöst.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. durch weitere relevante Studien aus den in 4.2.2 beschriebenen Dokumenten ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Darüber hinaus war vorgesehen, offene Fragen zu einzelnen Publikationen durch Anfragen an die Autoren zu klären.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich unter anderem auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung sollten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgten mit Hilfe standardisierter Evidenztabelle bzw. Extraktionsbögen.

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

In einem ersten Schritt extrahierte ein Reviewer systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen und bewertete das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung war zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Suche in den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Quellen ergab 1 Publikation zu einer für die Nutzenbewertung relevanten Studie. Aus diesem Grund war eine Zusammenfassung von Studienergebnissen in Meta-Analysen nicht möglich und die entsprechende Methodik für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Auch die Untersuchung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren war nicht möglich, weil keine entsprechenden Informationen vorlagen. Die im Berichtsplan geplante Methodik konnte daher nicht angewendet werden und wird an dieser Stelle nicht dargestellt. Eine Beschreibung der geplanten Methodik ist im Berichtsplan (Version 1.0 vom 24.11.2009) beschrieben [27].

Die Informationen sollte einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen werden. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurde die Studie anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurden die geprüfte Intervention und die Vergleichsbehandlung dargestellt. Die Studienpopulation wurde durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der Erkrankung (z. B. Art der Grunderkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden. Da für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nur eine Studie identifiziert wurde, war eine vergleichende Betrachtung der Ergebnisse verschiedener Studien nicht möglich. Die Analyse beschränkte sich damit auf die Bewertung der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Studie. Dazu wurden zunächst die in der Studie berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkten (s. 4.1.3) zugeordnet. Endpunkte, die keinem vordefinierten Endpunkt gemäß Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die folgenden Endpunkte wurden berücksichtigt:

Tabelle 3: Operationalisierung der Endpunkte in den Einzelstudien

Patientenrelevanter Endpunkt der Nutzenbewertung	Operationalisierung des Endpunkts in den Studien
Gesamtmortalität	▪ keine relevanten Daten verfügbar
symptomatische oder anderweitig beeinträchtigende Harnwegsinfektionen	▪ keine relevanten Daten verfügbar (siehe Diskussion unter 5.3.1)
sonstige Komplikationen (auch der Grunderkrankung) aufgrund der neurogenen Blasenstörung	▪ keine relevanten Daten verfügbar
stationäre Behandlung jeglicher Ursache	▪ keine relevanten Daten verfügbar
therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen	▪ unerwünschte Ereignisse
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ keine relevanten Daten verfügbar
Aktivitäten des täglichen Lebens und die Teilhabe am sozialen Leben	▪ keine relevanten Daten verfügbar
interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	▪ keine relevanten Daten verfügbar
Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung	▪ keine relevanten Daten verfügbar

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Im Lauf der Bearbeitung des Vorberichts ergaben sich keine Änderungen des vorab geplanten Vorgehens im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Nach Veröffentlichung des Vorberichts ergaben sich ebenfalls keine Änderungen des vorab geplanten Vorgehens im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die folgenden Abschnitte beschreiben das Ergebnis der systematischen Informationsbeschaffung gemäß den Einschlusskriterien.

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

In Abbildung 1 sind das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Einschlusskriterien (vgl. Tabelle 1 in Abschnitt 4.1.6) dargestellt. Studien zum Thema, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen und daher aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden, wurden im Flowchart unter „Dokumente zum Thema, für die Bewertung nicht relevant“ erfasst.

Nach Ausschluss von 247 Duplikaten ergaben sich insgesamt 456 Treffer. Von diesen wurden 399 im ersten Selektionsschritt auf Basis des Titels und ggf. Abstracts als sicher nicht themenrelevant aussortiert. Von den verbleibenden 57 Zitaten wurden weitere 2 Treffer aussortiert, da diese – ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts – sicher als nicht für die Bewertung relevante Dokumente zum Thema klassifiziert werden konnten. Zu den verbleibenden 55 Zitaten wurde der Volltext besorgt. Dabei wurde 1 Vollpublikation zu 1 relevanten Studie identifiziert. Von den übrigen 54 Zitaten waren 53 Zitate nicht themenrelevant und 1 Publikation war ein Dokument zum Thema, das für die Bewertung nicht relevant war. Systematische Übersichten zum Thema wurden nicht identifiziert.

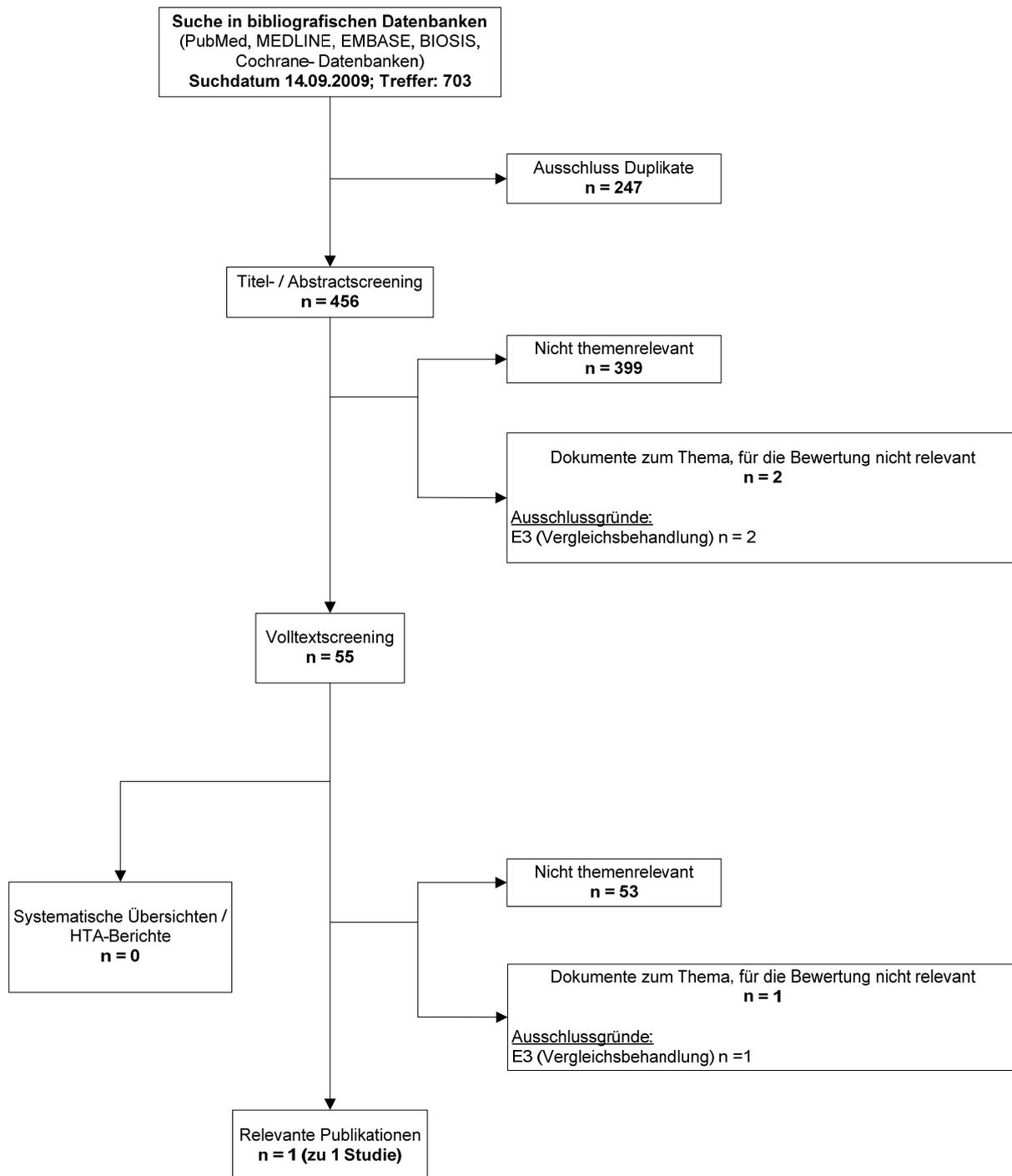


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

Abbildung 2 zeigt die Zusammenfassung des Selektionsprozesses und die Zuordnung der 456 Treffer (ohne Duplikate) zu den in Abschnitt 4.2.1 genannten Kategorien. Von den 456 Treffern handelte es sich bei 4 (0,9 %) um Dokumente zum Thema (Publikationen von Originalstudien mit L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen), 452 der 456 Treffer waren nicht themenrelevant (99,1 %). Von den 4 Dokumenten zum Thema waren 3 Zitate (0,7 % der Gesamttreffer ohne Duplikate) nicht für die Bewertung relevant, weil sie die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nicht erfüllten. Systematische Übersichten zum Thema wurden nicht identifiziert.

In Anhang B sind die Dokumente zum Thema, die nicht für die Bewertung relevant sind, aufgeführt, unterteilt nach dem jeweiligen Grund für den Ausschluss aus der vorliegenden Bewertung.

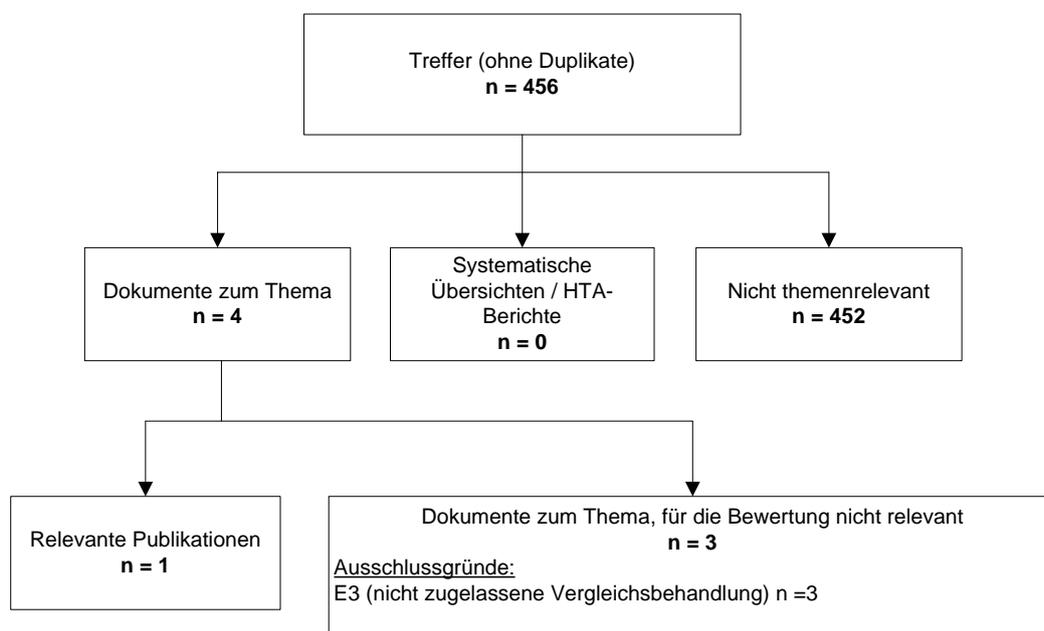


Abbildung 2: Zusammenfassung des Selektionsprozesses der bibliografischen Literaturrecherche

5.1.2 Studienregister

Die Suche in Studienregistern ergab keine Hinweise auf potenziell relevante Studien für die Nutzenbewertung von L-Methionin.

5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Die Internetseiten der EMEA und der FDA wurden nach öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen (EPAR bzw. Medical und Statistical Reviews) zu L-Methionin durchsucht.

Die Recherche auf den Internetseiten der EMEA und der FDA identifizierte keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für L-Methionin.

5.1.4 Stellungnahmen an den G-BA

Die Literaturverzeichnisse der Stellungnahmen an den G-BA aus dem Jahr 2004 wurden nach zusätzlichen potenziell relevanten Studien durchsucht.

Diese Suche ergab die bereits über die bibliografische Recherche identifizierte Studie Günther 2002 [28]. Alle anderen zitierten Dokumente waren für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

In 2 der Stellungnahmen an den G-BA wurde ein klinisches Sachverständigengutachten zu L-Methionin der Firma Apogepha Arzneimittel GmbH zitiert [29]. In diesem Dokument wurde das Kapitel zu therapeutischen Studien zu L-Methionin nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht. Darin wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert. Bei einem Dokument, auf das in dem klinischen Sachverständigengutachten verwiesen wurde, konnte die Relevanz nicht sicher ausgeschlossen werden, da der Volltext der Publikation nicht beschaffbar war [30].

Alle in den Stellungnahmen oder dem klinischen Sachverständigengutachten zitierten für die vorliegende Bewertung nicht relevanten Dokumente sind in Anhang D unter Angabe des Ausschlussgrundes aufgeführt.

5.1.5 Anfrage an Hersteller

Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer ersten Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht der Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Voraussetzung für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen.

Aufgrund der generischen Zulassung von L-Methionin wurde diesem Vorgehen eine erste Anfrage vorgeschaltet. Die 10 Hersteller von L-Methionin wurden gebeten mitzuteilen, ob sie randomisierte kontrollierte Studien mit L-Methionin durchgeführt hatten, in die Patienten mit neurogenen Blasenstörungen eingeschlossen wurden, oder ob ihnen entsprechende Studiendaten vorlagen. Diese erste Anfrage wurde von 6 Unternehmen beantwortet. 4 Unternehmen (CT Arzneimittel, Dr. R. Pfleger Chemische Fabrik, STADA Arzneimittel, Teva Deutschland) gaben keine Rückmeldung zu dieser Anfrage. Von den 6 Herstellern, die die Anfrage beantwortet hatten, gaben 5 an, dass in ihrem Hause keine RCTs mit L-Methionin

unter Einschluss von Patienten mit neurogenen Blasenstörungen durchgeführt worden seien und auch keine entsprechenden Studiendaten vorlägen:

- Aliud Pharma GmbH
- Apogepha Arzneimittel GmbH
- HEXAL AG
- ratiopharm GmbH
- Sandoz Pharmaceuticals GmbH

An diese Hersteller und diejenigen, die auf die erste Anfrage nicht geantwortet hatten, wurden keine weiteren Anfragen gestellt.

Die Firma Apogepha Arzneimittel GmbH hatte in ihrem Antwortschreiben darauf hingewiesen, dass die Zulassung ihres Präparats Urol methin generisch sei und bei der Zulassung auf die Unterlagen des Präparates Methiotrans der Firma Fresenius AG Bezug genommen wurde. Aus diesem Grund wurde auch bei der Firma Fresenius AG eine Anfrage nach möglicherweise durchgeführten Studien oder dem Vorliegen von entsprechenden Studiendaten gestellt. Dieser Hersteller gab jedoch keine Rückmeldung.

Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen

Die Firma Abbott GmbH & Co. KG teilte auf die erste Anfrage hin mit, dass ihnen Studien zu L-Methionin vorlägen, in die zum Teil Patienten mit neurogenen Blasenstörungen eingeschlossen worden waren. Daraufhin wurde mit der Firma Abbott eine Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung abgeschlossen.

Die Firma Teva Deutschland (vormals GRY Pharma) hatte die erste Anfrage nicht beantwortet. Dennoch wurde dieser Hersteller direkt um den Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung gebeten, da er in der über die bibliografische Recherche identifizierten Publikation Günther 2002 als Sponsor der Studie angegeben wurde. Auch von dieser Firma wurde die Vertraulichkeitsvereinbarung unterzeichnet.

Übermittlung von Daten

Im September 2009 wurden die Firmen Abbott und GRY / Teva um die Übermittlung einer vollständigen Übersicht der Studien mit L-Methionin gebeten. Aus den Informationen sollte auch hervorgehen, ob in die entsprechenden Studien Patienten mit neurogenen Blasenstörungen eingeschlossen wurden und, falls ja, um wie viele Patienten es sich jeweils handelte.

Diese Anfrage wurde von der Firma GRY / Teva innerhalb der festgesetzten Frist nicht beantwortet. Auf Nachfrage gab das Unternehmen an, dass die Übermittlung der angefragten Unterlagen innerhalb der genannten Frist aufgrund eines Umzuges nicht möglich sei. Eine erneute Rückfrage nach einem konkreten möglichen Liefertermin wurde von der Firma GRY / Teva ebenfalls nicht beantwortet.

Die Firma Abbott hat die angefragten Unterlagen innerhalb der festgesetzten Frist übermittelt. Aus diesen Informationen wurde 1 potenziell relevante Studie identifiziert, in der eine Subgruppe der eingeschlossenen Patienten solche mit neurogenen Blasenstörungen waren. Unter den insgesamt 20 in die Studie eingeschlossenen Patienten befanden sich allerdings nur 3 Patienten mit neurogenen Blasenstörungen. Die Verteilung dieser Patienten auf die Behandlungsgruppen ging aus den übermittelten Informationen nicht hervor. Es wäre demnach möglich, dass alle 3 Patienten in eine Behandlungsgruppe randomisiert worden waren oder dass 2 Patienten in der einen und 1 Patient in der jeweils anderen Gruppe war. Aus allen möglichen Konstellationen lassen sich jedoch inferenzstatistisch weder bei binären noch bei stetigen Endpunkten Aussagen ableiten. Aus diesem Grund wurde die Übermittlung des Studienberichts zu dieser Studie nicht angefragt.

5.1.6 Anfrage an Autoren

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierte Publikation zur Studie Günther 2002 ließ viele Fragen offen. Aufgrund dessen wurde eine Anfrage an die Autoren der Publikation dieser Studie gerichtet.

Die Anfrage an die Autoren beinhaltete Fragen insbesondere zum Studiendesign, zur Studienpopulation, zum Patientenfluss innerhalb der Studie und zu den Ergebnissen der erhobenen Endpunkte. Wesentlicher Aufklärungsbedarf bestand hinsichtlich der beiden Kriterien für die Diagnose des Harnwegsinfektes. Aus der Veröffentlichung der Studie ging nicht hervor, wie häufig Harnwegsinfekte allein über die Keimzahl und wie häufig über die Keimzahl und zusätzliche klinische Symptome diagnostiziert wurden. Die Autoren haben die Anfrage zwar beantwortet, die Antwort konnte jedoch nur zu einem kleinen Teil der offenen Fragen Informationen liefern. Im Wesentlichen wurden bezüglich der Charakterisierung der Studienpopulation die in der Publikation fehlenden Angaben pro Behandlungsgruppe ergänzt. Darüber hinaus konnte die Verteilung der unerwünschten Ereignisse auf die Behandlungsgruppen geklärt werden. Wesentliche Fragen zum Studiendesign wurden jedoch nicht beantwortet. Sofern Angaben in den folgenden Abschnitten auf Informationen aus der Autorenanfrage beruhen, ist dies entsprechend vermerkt.

5.1.7 Informationen aus der Anhörung

Weder in der Anhörung zum Berichtsplan noch in der Anhörung zum Vorbericht wurde auf weitere relevante Studien oder sonstige relevante Informationen hingewiesen (zur Bewertung der eingereichten Informationen siehe Abschnitt 6.3).

5.1.8 Resultierender Studienpool

Insgesamt ergab sich aus den oben beschriebenen Suchschritten 1 relevante Studie. Diese ist in Tabelle 4 dargestellt. Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie mit den verfügbaren Unterlagen wird nochmals in Kapitel 8 aufgeführt.

Tabelle 4: Übersicht über die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Studie	relevant	Vollpublikation vorhanden ^a			Einschluss in den Bericht
		Publikation ^b	Registerbericht	Studienbericht	
L-Methionin vs. Placebo					
Günther 2002	ja	ja: Günther 2002 [28]	nein	nein	ja
a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert.					
b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.					

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studie

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

In den folgenden Tabellen sind Angaben zum Design der eingeschlossenen Studie (Tabelle 5), zu den in der Studie angewendeten wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 6) und zu den Charakteristika der Studienpopulation (Tabelle 7) aufgeführt.

Für die placebokontrollierte Studie Günther 2002 war eine Beobachtungsdauer von 6 Monaten geplant, dennoch wurden die Patienten im Mittel aber 256 Tage, also ca. 8 Monate, beobachtet. Zudem war die mittlere Beobachtungsdauer in der Placebogruppe (269 Tage) um ca. 10 % höher als in der L-Methionin-Gruppe (245 Tage). Erhoben wurden lediglich 2 Endpunkte, nämlich Harnwegsinfektionen und unerwünschte Ereignisse.

In die Studie wurden ausschließlich Patienten mit Querschnittlähmung nach Rückenmarktrauma als zugrunde liegende Ursache für die neurogene Blasenstörung eingeschlossen. Zu Patienten mit anderen Grunderkrankungen fanden sich demnach insgesamt keine Informationen.

Tabelle 5: Bewertete Studien – Übersicht zum Studiendesign

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Günther 2002	parallel, offen; Überlegenheitsstudie / 1. L-Methionin 3 × 1000 mg 2. Placebo	geplante Beobachtungsdauer: 6 Monate mittlere Beobachtungsdauer 256 Tage 245 Tage [Met] 269 Tage [Plc]	45 [Met] 44 [Plc]	4 Zentren, Ort unbekannt April 1994 bis März 1997	primär: Harnwegsinfektionen ^a sekundär: unerwünschte Ereignisse
<p>a: Eine Harnwegsinfektion war definiert als Nachweis einer Keimzahl von 10⁶/ml oder einer Keimzahl von 10⁵/ml mit zusätzlicher klinischer Symptomatik. Die Patienten waren einerseits angewiesen, jeden Hinweis auf eine Harnwegsinfektion sofort mitzuteilen, andererseits wurde wöchentlich eine Urinkultur angelegt.</p> <p>[Met]: L-Methionin. [Plc]: Placebo.</p>					

Tabelle 6: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien in der eingeschlossenen Studie

Studie	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Günther 2002	E: kompensierte neurogene Blasenfunktionsstörung nach Rückenmarktrauma A: suprapubische oder transurethrale Dauerableitung, Diabetes mellitus, obstruktive Harnabflussstörungen, eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, chronische Antibiotikatherapie

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	N	Alter in Jahren MW (Spannweite)	Geschlecht w (%) m (%)	Dauer der Querschnittslähmung (Jahre)	Art der Blasenentleerung (Anzahl der Patienten)	Harnwegsinfektionen pro Jahr vor Beginn der Studie ^a	Studienabbrecher n (%)
Günther 2002	Gesamt: 89 45 [Met] 44 [Plc]	Gesamt: 37,6 (18 – 63) 37 [Met] 39 [Plc]	Gesamt: 15 (17) ^b 74 (83)	Gesamt: 7,8 7,6 [Met] 8,0 [Plc]	reflektorisch (n = 32); intermittierender Katheterismus (n = 57)	Gesamt: 2,6 2,5 [Met] 2,8 [Plc]	0 (0)
<p>Anmerkung: Alle Angaben pro Behandlungsgruppe stammen aus Informationen aus der Autorenanfrage. a: Beobachtungszeitraum unbekannt. b: Eigene Berechnung der Anzahl der weiblichen Patienten aus den Angaben zu den männlichen Patienten und der Gesamtzahl der randomisierten Patienten. [Met]: L-Methionin. [Plc]: Placebo. MW: Mittelwert. w: weiblich. m: männlich.</p>							

5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in der Studie berichteten Ergebnisse.

Für diese Bewertung wurden zunächst die übergeordneten Aspekte zum Studiendesign und zur Studiendurchführung betrachtet, die übergreifend das Verzerrungspotenzial aller in der Studie berichteten Ergebnisse beeinflussen (Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Darunter fallen bspw. die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung. Eine vollständige Übersicht über die Kriterien sowie die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sind in Tabelle 8 dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Günther 2002 wurde als hoch bewertet. Grund hierfür waren die durchweg unzureichenden Informationen zu übergeordneten Studiendesignaspekten in der Publikation. Dies betraf sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Zuteilungsverdeckung als auch die Verblindung von Patienten und Behandlern. Die Studie war zwar als doppelblind bezeichnet, jedoch fehlten Informationen darüber, wie dies in der Studie gewährleistet wurde. Für die Studie war ursprünglich eine Studiendauer von 6 Monaten geplant, die Patienten wurden im Mittel aber ca. 8 Monate beobachtet. Es fanden sich keine Informationen darüber, wann die Entscheidung getroffen wurde, die Beobachtungsdauer zu verlängern, und aus welchen Gründen. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund kritisch zu sehen, dass die Gewährleistung der Verblindung in dieser Studie unklar war. Es ist unklar, ob die Studiendauer ggf. auf Basis von Interimsanalysen verlängert wurde. Weiterhin war die Beobachtungsdauer in der Placebogruppe um ca. 10 % länger als in der L-Methionin-Gruppe. Das kann bei der Erfassung von unerwünschten Ereignissen oder der Erfassung von Harnwegsinfektionen zu einer systematischen Verzerrung führen, da die Wahrscheinlichkeit für Patienten in der Placebogruppe dadurch höher ist, ein solches Ereignis zu erleiden. Diese Gefahr bestand nicht in den Fällen, in denen die Anzahl der Ereignisse auf die Behandlungsdauer bezogen wurde (z. B. Ereignisse pro Patientenjahr).

Wenn das Verzerrungspotenzial bereits aufgrund übergeordneter Studiendesignaspekte hoch ist, kann das Verzerrungspotenzial eines in der Studie erhobenen Endpunktes in der Regel nicht niedrig sein. Eine ausführliche Darstellung und Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene sowie die Begründung der Einstufung erfolgen unter „Ergebnisse zu Therapiezielen“ jeweils zu Beginn des entsprechenden Abschnitts des relevanten Endpunkts.

Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Günther 2002	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	ja ^a	hoch
a: Verlängerung der Studie über die geplante Studiendauer hinaus sowie ungleiche Behandlungsdauer in den Behandlungsgruppen.							

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In Tabelle 9 ist dargestellt, zu welchen im Berichtsplan definierten Endpunkten in der Studie Günther 2002 Daten vorhanden waren.

Insgesamt fanden sich in der Publikation zur Studie Günther 2002 nur zu 2 der im Berichtsplan definierten Endpunkten Informationen, nämlich zu Harnwegsinfektionen und therapieassoziierten unerwünschten Wirkungen. Für die Nutzenbewertung waren lediglich die Informationen zu unerwünschten Wirkungen relevant.

Tabelle 9: Übersicht über die berichteten Endpunkte in der eingeschlossenen Studie

Studie	Patientenrelevanter Endpunkt							
	Gesamtmortalität	symptomatische Harnwegsinfektionen	Komplikationen der neurogenen Blasenstörung	stationäre Behandlung	unerwünschte Wirkungen	Lebensqualität	Aktivitäten des täglichen Lebens und die Teilhabe am sozialen Leben	Behandlungszufriedenheit und Aufwand
Günther 2002		(●)			●			
<p>●: Endpunkt in der Studie erhoben.</p> <p>(●): Endpunkt in der Studie erhoben, konnte aber nicht für die Bewertung verwendet werden, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen verfügbar waren.</p>								

5.3.1 Symptomatische oder anderweitig beeinträchtigende Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen waren der primäre Endpunkt in der Studie Günther 2002. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren angehalten, jeden Hinweis auf eine Harnwegsinfektion mitzuteilen. Weiterhin wurden wöchentliche Urinuntersuchungen inklusive des Anlegens einer Urinkultur durchgeführt. Für die Diagnose einer Harnwegsinfektion war entweder eine Keimzahl von 10^6 /ml oder eine Keimzahl von 10^5 /ml mit zusätzlichen klinischen Symptomen gefordert. Lag nach diesen Kriterien eine Harnwegsinfektion vor, wurde diese mit Antibiotika behandelt.

Aufgrund dieser 2 unterschiedlichen Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion ist der in der Studie angewandte Endpunkt als kombinierter Endpunkt zu sehen. Während die zweite Komponente, nämlich eine erhöhte Keimzahl mit zusätzlicher klinischer Symptomatik, die Kriterien des im Berichtsplan festgelegten patientenrelevanten Endpunkts symptomatische oder anderweitig beeinträchtigende Harnwegsinfektionen erfüllt, ist dies bei der anderen Komponente „Keimzahl von 10^6 “ nicht der Fall.

Bei vielen neurogenen Blasenfunktionsstörungen kann es zwar sein, dass die Patienten die anfänglichen Symptome der Harnwegsinfektionen wie Pollakisurie und Brennen im Bereich der harnableitenden Organe aufgrund von sensorischen Defiziten nicht wahrnehmen können [4,6]. Dennoch ist es auch bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen zumindest fraglich, ob die reine Bakteriurie als Nachweis einer signifikanten, beeinträchtigenden oder behandlungsbedürftigen Harnwegsinfektion ausreicht. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie zur urologischen Betreuung Querschnittgelähmter wurde eine erhöhte Keimzahl im Urin allein nicht als Nachweis einer Harnwegsinfektion bei diesen Patienten angesehen [31]. Sie stelle für sich keinen Anlass für eine antibiotische Therapie dar. Für ein sicheres Zeichen einer Harnwegsinfektion sei neben der erhöhten Keimzahl zumindest als weiteres Laborkriterium zusätzlich ein Nachweis von über 10^5 /ml Leukozyten im Urin erforderlich. Auch andere Urologen sehen bei Patienten mit Querschnittlähmung erst eine Bakteriurie von 10^5 /ml mit zusätzlicher Leukozyturie von 10^5 /ml im Blasenpunktionssurin als sicheres Zeichen für eine Harnwegsinfektion und diese somit als mit Antibiotika behandlungsbedürftig an [6,32,33]. Im Konsensuspapier des National Institute on Disability and Rehabilitation Research des Bildungsministeriums der USA wird eine Harnwegsinfektion definiert als Bakteriurie mit Gewebefall und resultierender Reaktion des Gewebes mit Symptomen [34].

Um für die Nutzenbewertung eine gesicherte Aussage aus der Studie Günther 2002 zum Auftreten von Harnwegsinfektionen unter Behandlung mit L-Methionin treffen zu können, wäre eine separate Auswertung des Anteils derjenigen Patienten notwendig gewesen, die eine symptomatische Harnwegsinfektion hatten. Eine solche getrennte Auswertung war in der Publikation Günther 2002 jedoch nicht beschrieben. Auch die Anfrage an die Autoren ergab diesbezüglich keine weiteren Informationen.

Die Patientenrelevanz des Kriteriums „Keimzahl im Urin von 10^6 “ und damit des kombinierten Endpunkts in seiner Gesamtheit wurde als nicht gegeben bewertet. Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts aus einer erhöhten Keimzahl im Urin und einer erhöhten Keimzahl mit zusätzlichen klinischen Symptomen der Studie Günther 2002 wurden daher als nicht relevant für das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung angesehen. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wurde daher an dieser Stelle verzichtet. Dennoch werden die Ergebnisse zu den Harnwegsinfektionen in Kapitel 6 („Diskussion“) dargestellt und der mögliche Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung diskutiert.

Insgesamt ergab sich damit kein Beleg für einen Nutzen von L-Methionin.

5.3.2 Therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen

Die Bewertung der unerwünschten Wirkungen erfolgte daher auf Basis der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde in der Studie Günther 2002 als hoch bewertet. Zum einen wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als hoch bewertet. Hinzu kamen die fehlenden Informationen zur Verblindung der Endpunkterheber und zur Umsetzung des ITT-Prinzips (Tabelle 10). Letztere wurde als unklar bewertet, da keine Informationen über die in die Auswertung eingehende Patientenzahl vorlagen.

Tabelle 10: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Günther 2002	hoch	unklar	unklar	ja	ja	hoch

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

In der Publikation zur Studie Günther 2002 wurden unerwünschte Ereignisse für insgesamt 5 Patienten berichtet. Darüber hinaus fanden sich in der Publikation weder Angaben über die Gruppenzugehörigkeit der betreffenden Patienten noch über den Schweregrad der

unerwünschten Ereignisse noch darüber, ob diese Ereignisse zum Studienabbruch geführt hatten. Hier konnte die Anfrage an die Autoren teilweise ergänzende Hinweise erbringen.

Laut Informationen aus der Anfrage an die Autoren traten in der Studie keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf.

Weiterhin hatten laut Angaben aus der Autorenanfrage 7,4 % der Patienten in der L-Methionin-Gruppe und 4,3 % der Patienten in der Placebogruppe ein als „leicht bis mäßig“ eingestuftes unerwünschtes Ereignis. In der eigenen Berechnung der absoluten Patientenzahlen wurden diese Prozentangaben auf die Zahl der randomisierten Patienten bezogen, was zu nicht ganzzahligen Patientenzahlen führte (L-Methionin: 3,3/45 Patienten; Placebo: 1,9/44 Patienten). Die Basis der Berechnung des Anteils von Patienten mit unerwünschten Ereignissen in den Behandlungsgruppen blieb damit unklar. Auf die ganze Zahl gerundet ergab sich aus den Angaben der Autoren, dass 3 Patienten in der L-Methionin-Gruppe und 2 Patienten in der Placebogruppe ein unerwünschtes Ereignis hatten. Wegen der verbleibenden Unsicherheit bezüglich des Anteils von Patienten mit unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsgruppen wurden Sensitivitätsanalysen aller möglichen Aufteilungen der unerwünschten Ereignisse auf die Behandlungsgruppen durchgeführt. Daraus ergab sich, dass nur in den Fällen, in denen alle Patienten mit unerwünschten Ereignissen in derselben Gruppe wären, statistisch signifikante Unterschiede auftreten würden. Auf Basis der vorhandenen Informationen aus der Autorenanfrage erschien dies jedoch unwahrscheinlich. Es wurde daher davon ausgegangen, dass 3 (L-Methionin) und 2 (Placebo) Patienten ein unerwünschtes Ereignis hatten. Daraus ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,706$; eigene Berechnung, unbedingter exakter Test [CSZ-Test nach [35]]).

Insgesamt zeigte sich damit kein Beleg für einen Schaden von L-Methionin.

5.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In der Publikation der Studie Günther 2002 fanden sich keine Informationen, die eine Untersuchung der Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren ermöglichen.

5.4 Zusammenfassung

Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage zu den für die vorliegende Nutzenbewertung von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen patientenrelevanten Endpunkten findet sich in Tabelle 11.

Insgesamt wurde über die Recherche in bibliografischen Datenbanken, in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie über Anfragen an die Hersteller von L-Methionin 1 relevante Studie identifiziert.

Diese Studie verglich L-Methionin mit Placebo bei Patienten mit kompensierter neurogener Blasenfunktionsstörung nach Rückenmarktrauma. Insgesamt wurden 89 Patienten in die Studie eingeschlossen, die mittlere Beobachtungsdauer betrug 256 Tage (L-Methionin: 245 Tage; Placebo: 296 Tage). Endpunkte der Studie waren Harnwegsinfektionen und unerwünschte Ereignisse.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde aufgrund fehlender oder unklarer Informationen zu wesentlichen Aspekten des Studiendesigns als hoch bewertet.

Harnwegsinfektionen

In der eingeschlossenen Studie war für die Diagnose einer Harnwegsinfektion entweder eine Keimzahl im Urin von 10^6 /ml oder eine Keimzahl von 10^5 /ml mit zusätzlicher klinischer Symptomatik notwendig (kombinierter Endpunkt). Die Diagnose einer Harnwegsinfektion allein über eine erhöhte Keimzahl, ohne dass klinische Zeichen eines Infektes vorlagen, wurde als nicht patientenrelevant bewertet. Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts war damit ebenfalls nicht gegeben. Eine separate Auswertung für die Patienten, die zusätzlich zu einer erhöhten Keimzahl klinische Symptome hatten, lag nicht vor. Insgesamt war deshalb aus der eingeschlossenen Studie unklar, ob L-Methionin zu einer Senkung der Rezidivrate für patientenrelevante Harnwegsinfektionen führt. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse der Studie zu Harnwegsinfektionen als nicht relevant für das Fazit der Nutzenbewertung angesehen.

Unerwünschte Ereignisse

In der eingeschlossenen Studie traten in den Behandlungsgruppen ähnliche Raten unerwünschter Ereignisse auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten in der Studie nicht auf. Damit liegt kein Beleg für einen Schaden von L-Methionin vor.

Tabelle 11: Landkarte der Beleglage

Therapie- vergleich	Gesamtmortalität	symptomatische oder anderweitig beeinträchtigende Harnwegsinfektionen	Komplikationen der neurogenen Blasenstörung	stationäre Behandlung jeglicher Ursache	unerwünschte Wirkungen (UE, SUE, Abbrüche wegen UE)	gesundheitsbezogene Lebensqualität	Aktivitäten des täglichen Lebens und die Teilhabe am sozialen Leben	Behandlungszufriedenheit und Aufwand
Met vs. Plc	-	?	-	-	↔	-	-	-
<p>Met: L-Methionin. Plc: Placebo. vs: versus. UE: unerwünschte Ereignisse. SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. ↔: Kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. ?: Patientenrelevanz des Endpunkts unklar. -: Keine Daten.</p>								

6 Diskussion

Im vorliegenden Bericht wurde der Nutzen einer Behandlung mit L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen im Vergleich zu Placebo sowie allen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlungen untersucht, die bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen angewendet werden, um Harnwegsinfektionen oder Harnsteinbildung (Phosphatsteine) zu vermeiden oder zu behandeln oder um eine Optimierung der Wirkung von Antibiotika mit Wirkungsoptimum im sauren Urin zu erreichen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Dabei werden auch Argumente aufgegriffen und gewürdigt, die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgebracht wurden (Abschnitt 6.3).

6.1 Verfügbare Studien und Datenqualität

Studien zu L-Methionin

Obwohl L-Methionin als Medikament seit mehr als 30 Jahren auf dem Markt verfügbar ist, wurde in der breit angelegten Suche nur eine Studie gefunden, aus der Aussagen zum Nutzen von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen möglich waren. Darüber hinaus wurde eine weitere Studie identifiziert, in die neben anderen Patienten auch solche mit neurogenen Blasenstörungen eingeschlossen wurden. In dieser Studie wurden aber nur 3 Patienten mit neurogenen Blasenstörungen beobachtet ohne Informationen über die Verteilung auf die Behandlungsgruppen. Aufgrund dieser geringen Anzahl ließen sich aus der Studie keine Aussagen ableiten.

Von den in der sehr breit angelegten bibliografischen Recherche identifizierten Treffern stellten sich 99,1 % als sicher nicht themenrelevant heraus, das heißt, es waren keine Studien an Patienten mit neurogenen Blasenstörungen, die mit L-Methionin behandelt wurden. Neben der relevanten Studie fanden sich nur 3 Dokumente, die möglicherweise zum Thema gehören. Diese Studien wurden jeweils als für die Bewertung nicht relevant angesehen, weil nicht eine der im Berichtsplan spezifizierten Vergleichsinterventionen angewendet wurde.

Für die erste Studie war unklar, ob sie mit Patienten mit neurogenen Blasenstörungen unter Verwendung von L-Methionin durchgeführt wurde [36]. Hier wurde eine Kombinationstherapie aus einem Antibiotikum und einer urinansäuernden Substanz mit einer Behandlung mit einer urinansäuernden Substanz verglichen. Eine ähnliche Konstellation zeigte sich in der zweiten Studie, die mit ca. 870 Patienten mit Querschnittlähmung durchgeführt wurde. In dieser Studie wurde die Harnwegsinfektionsprophylaxe durch eine Kombinationstherapie von L-Methionin und Methenamin mit einer Behandlung von L-Methionin verglichen [37]. Für beide Studien gilt, dass jeweils keine Aussagen über den Effekt von L-Methionin möglich sind, da L-Methionin bzw. die urinansäuernde Substanz in beiden Behandlungsgruppen angewendet wurde. In der dritten Studie wurden 26 Patienten mit Harnwegsinfektionen mit

L-Methionin behandelt [38]. Aus dem Abstrakt ging nicht hervor, ob die Studie an Patienten mit neurogenen Blasenstörungen durchgeführt wurde. Darüber hinaus gab es in der Studie keine Kontrollgruppe, sodass auch hier keine Aussagen über den Effekt von L-Methionin möglich sind.

Über diese Studien hinaus fanden sich zwar weitere Studien zu L-Methionin, diese wurden jedoch nicht mit Patienten mit neurogenen Blasenstörungen durchgeführt (z. B. [39,40]).

Insgesamt war damit die Informationsbasis für die Bewertung von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen unzureichend.

Untersuchte Indikationen

L-Methionin ist neben der Prophylaxe von Harnwegsinfektionen auch für die Vermeidung der Harnsteinneubildung und für die Optimierung der Wirkung von Antibiotika mit Wirkungsoptimum im sauren Urin zugelassen (z. B. [23]). Zur Wirkung von L-Methionin bei diesen Anwendungsgebieten wurden keine Informationen identifiziert.

Untersuchte Patientenpopulation

Die neurogene Blasenfunktionsstörung ist eine sehr heterogene Erkrankung mit vielfältigen Ursachen bzw. Grunderkrankungen und äußerst variablen Symptomen [1,2]. Die einzige eingeschlossene Studie wurde ausschließlich an Patienten mit neurogenen Blasenstörungen nach Rückenmarktraumata durchgeführt. Zu Patienten mit anderen Grunderkrankungen, z. B. multipler Sklerose oder Polyneuropathien, und anderen Ausprägungen der neurogenen Blasenstörung liegen demnach keine Daten vor.

Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten

Verwertbare Informationen lagen nur für einen der präspezifizierten patientenrelevanten Endpunkte vor, für die therapieassoziierten unerwünschten Wirkungen. Zu allen anderen Endpunkten fanden sich keine auswertbaren Informationen.

Verzerrungspotenzial

Um Aussagen über die Validität der Ergebnisse einer Studie ableiten zu können, wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen relevanten Endpunkte bewertet.

Zu der einzigen eingeschlossenen Studie lagen nur sehr wenige Informationen vor. Relevante Aspekte von Design und Studiendurchführung blieben in der Publikation der Studie unklar.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Günther 2002 wurde als hoch eingeschätzt, da für fast alle Kriterien, die zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen werden, keine

Informationen vorlagen. So wurde in der Publikation der Studie nicht beschrieben, wie die Randomisierungssequenz erzeugt wurde, wie die Verdeckung der Gruppenzuteilung sichergestellt wurde oder wie eine Verblindung der Patienten und Behandler erreicht wurde. Die Publikationsqualität muss unter dem Gesichtspunkt der Nutzenbewertung somit insgesamt als unzureichend bezeichnet werden. Auch eine Anfrage an die Autoren lieferte nur sehr wenige relevante Zusatzinformationen zur Publikation.

Die Studie war gesponsert von der Firma GRY (heute Teva Deutschland). Obwohl das Unternehmen eine Vereinbarung über die Übermittlung und Veröffentlichung von Studiendaten mit dem IQWiG abgeschlossen hat, wurde bereits die in der ersten Stufe angefragte Liste aller durchgeführten Studien zu L-Methionin nicht übermittelt. Es wäre wünschenswert gewesen, wenn die Firma Teva, wie vereinbart, die vollständigen Studienlisten zu L-Methionin und im zweiten Schritt anschließend den Studienbericht zur Studie Günther 2002 zur Verfügung gestellt hätte. Möglicherweise hätten so Informationen zum Studiendesign ergänzt werden und so zu einer anderen Schlussfolgerung in Bezug auf das Verzerrungspotenzial führen können.

6.2 Harnwegsinfektionen

Wie in Abschnitt 5.3.1 beschrieben, wurde der in der Studie Günther 2002 erhobene Endpunkt Harnwegsinfektionen in der Gesamtheit als nicht patientenrelevant eingeschätzt, da bei einem unbekanntem Anteil der Patienten die Harnwegsinfektion ausschließlich über den Nachweis einer erhöhten Keimzahl im Urin ($> 10^6/\text{ml}$) ohne zusätzliche klinische Symptome diagnostiziert wurde. Eine separate Auswertung des Anteils derjenigen Patienten, die zusätzliche klinische Symptome hatten, lag nicht vor, sodass über diesen patientenrelevanten Anteil des kombinierten Endpunkts (erhöhte Keimzahl $> 10^5/\text{ml}$ mit zusätzlichen klinischen Symptomen) keine Informationen vorlagen. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt aus erhöhter Keimzahl im Urin oder einer erhöhten Keimzahl mit zusätzlichen klinischen Symptomen als nicht relevant für das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung angesehen und in Abschnitt 5.3.1 nicht dargestellt. Dennoch sollen die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts an dieser Stelle diskutiert werden.

Die Ergebnisse der Studie Günther 2002 zum Endpunkt Harnwegsinfektionen (kombinierter Endpunkt aus einer erhöhten Keimzahl im Urin und einer erhöhten Keimzahl mit zusätzlichen klinischen Symptomen) sind in Tabelle 12 dargestellt. Demnach zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Ereignisse pro Patientenjahr zugunsten von L-Methionin. Bezogen auf den Anteil der Patienten mit mindestens einer Harnwegsinfektion war das Ergebnis zwar nicht statistisch signifikant, der Punktschätzer zeigte aber in die gleiche Richtung.

Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Harnwegsinfektionen in der Studie Günther 2002

Studie	Behandlungsgruppe	Anzahl Patienten mit ≥ 1 Ereignis N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Anzahl Ereignisse ^a
Günther 2002	L-Methionin	22 (48,9) ^b	1,08	30
	Placebo	28 (63,6) ^b ; p = 0,220 ^c	2,19; p = 0,008	62; p: k. A.
a: Angegeben als absolute Ereignisse über den gesamten Studienverlauf.				
b: Angaben aus eigener Berechnung aus den Informationen zu den Patienten, die im Verlaufe der Studie keine Harnwegsinfektion hatten.				
c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [35]).				

Selbst unter der Annahme, dass der kombinierte Endpunkt aus reiner Bakteriurie und symptomatischer Harnwegsinfektion patientenrelevant wäre, ließe sich aus diesem Ergebnis kein Beleg oder Hinweis auf einen Nutzen von L-Methionin bezogen auf die Vermeidung von Harnwegsinfektionen ableiten. Denn neben dem statistisch signifikanten Unterschied bei der Rate der Harnwegsinfektionen müssen 2 weitere Aspekte bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden:

Zum einen wurde, wie oben beschrieben, das Verzerrungspotenzial der Studie Günther 2002 insgesamt und bezogen auf den kombinierten Endpunkt Harnwegsinfektionen als hoch bewertet. Aus der Publikation ließen sich keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, zur Zuteilungsverdeckung und zur Verblindung von Patienten und Behandlern ermitteln. Es ist daher nicht sicher einschätzbar, ob das statistisch signifikante Ergebnis durch systematische Verzerrung zustande gekommen ist. Diese Möglichkeit muss aber in Betracht gezogen werden.

Hinzu kommt, dass die Ergebnisse nur auf einer einzigen Studie mit relativ wenigen Patienten beruhen. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG müssen Studienergebnisse in mindestens einer zweiten randomisierten kontrollierten Studie reproduziert worden sein, damit die Ergebnisse zu dem Beleg für einen Nutzen führen können. Ansonsten können statistisch signifikante Ergebnisse allenfalls zu einem Hinweis auf einen Nutzen führen [41].

6.3 Würdigung der Stellungnahme zum Vorbericht

Insgesamt wurde 1 Stellungnahme zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht. Die Argumente der Stellungnahmen werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.3.1 bis 6.3.4 gewürdigt.

6.3.1 Heranziehen weiterer Evidenz

Die Stellungnehmenden wiesen darauf hin, dass der evidenzbasierte therapeutische Stellenwert von L-Methionin in der Harnsteinmetaphylaxe dokumentiert sei. Dabei verweisen

sie auf die S2-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis“ vom Arbeitskreis „Harnsteine“ der Akademie der Deutschen Urologen [42,43].

In der Tat wird in der zitierten Leitlinie die Behandlung mit L-Methionin für die spezifische Metaphylaxe von Phosphatsteinen (Infektsteinen) als Teil der Langzeitsanierung empfohlen. Eine Empfehlung alleine ist aber kein Nachweis eines Nutzens. Es ist vielmehr zu prüfen, auf Basis welcher Evidenz die Empfehlung ausgesprochen wurde. Die Empfehlungen zu L-Methionin in dieser Leitlinie stützen sich auf 3 Arbeiten: eine nicht systematische Übersichtsarbeit über die Gründe der Steinbildung und die Wichtigkeit der Metaphylaxe durch Harnansäuerung [21], eine In-vitro-Studie, in der eine Chemolyse von Struvitsteinen in künstlichem sauren Urin erreicht wurde [44], und eine nicht kontrollierte Studie zu L-Methionin unter Beteiligung von 19 Patienten mit Harnsteinen [45]. Keine dieser Studien ist vom Studiendesign her dafür geeignet, einen Nutzen für L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen abzuleiten. Insofern können diese Studien nicht als Beleg für einen Nutzen von L-Methionin herangezogen werden. Auch eine Prüfung der in der nicht systematischen Übersichtsarbeit zu L-Methionin zitierten Studien ergab keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien. Somit resultierte keine Änderung im Vergleich zum Vorbericht.

Die Stellungnehmenden forderten, dass neben dem therapeutischen Nutzen auch der ökonomische Nutzen einer steinspezifischen Metaphylaxe mit L-Methionin zu berücksichtigen sei. Die Stellungnehmenden zitierten dazu eine Auswertung zu ökonomischen Aspekten der Harnsteinmetaphylaxe [46].

Der ökonomische Nutzen ist ausdrücklich nicht Teil einer Nutzenbewertung des IQWiG und bleibt daher unberücksichtigt. Darüber hinaus lässt auch die zitierte Auswertung keine Rückschlüsse auf L-Methionin zu, da es sich vielmehr um eine Analyse der Harnsteinmetaphylaxe im Allgemeinen handelt. Diese besteht jedoch aus einem umfassenden Therapiekonzept aus mehreren kausalorientierten Komponenten, wie es auch in der zitierten Leitlinie empfohlen wird [43]. Daraus ergibt sich keine Änderung im Vergleich zum Vorbericht.

Weiterhin behaupteten die Stellungnehmenden, dass der Nutzen von L-Methionin einerseits durch die Zulassung und andererseits durch die langjährige Anwendung der Substanz nachgewiesen sei. Deshalb seien auch solche Daten als Grundlage für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Der Nutzen eines Arzneimittels gemäß den Anforderungen aus dem Sozialgesetzbuch V lässt sich weder allein aufgrund der Tatsache ableiten, dass es zugelassen ist, noch aufgrund dessen, dass es bereits lange angewendet wird. Ein Nutzen von L-Methionin für Patienten mit neurogenen Blasenstörungen kann nur auf Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus adäquaten Interventionsstudien für die spezielle Population im Vergleich zu einer Scheinbehandlung (Placebo) nachgewiesen werden. Das Studiendesign muss dafür geeignet sein, entsprechende Aussagen zu L-Methionin abzuleiten. Effekte in einer Studie

müssen kausal auf das untersuchte Medikament zurückzuführen sein. Das beinhaltet auch den Einschluss einer adäquaten Kontrollgruppe. Aus der bloßen Anwendung lassen sich keine kausalen Zusammenhänge für ein Medikament ableiten. Ob positive oder negative Wirkungen auf das zu untersuchende Medikament zurückzuführen sind, lässt sich anhand von Anwendungsbeobachtungen allein nicht beurteilen.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung lag dem IQWiG das für die Zulassung bei der entsprechenden Behörde einzureichende klinische Sachverständigengutachten der stellungnehmenden Firma Apogepha vor. Für jede der in diesem Gutachten erwähnten und zitierten Studien wurde überprüft, ob sie die oben genannten Bedingungen erfüllt. Die zitierten Studien sind mit Ausschlussgrund in Anhang C dargestellt. Daten, die zur Zulassung geführt haben, wurden also in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Keine der in dem Sachverständigengutachten zitierten Studien entsprach jedoch den Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung.

Aus der Stellungnahme ergeben sich keine Änderungen der Bewertung.

6.3.2 Einschlusskriterien der Nutzenbewertung

Aus Sicht der Stellungnehmenden sei davon auszugehen, dass durch die Anwendung der im Berichtsplan definierten Ein- und Ausschlusskriterien zahlreiche Daten, die einen Beleg für den therapeutischen Nutzen von L-Methionin hätten liefern können, in der Bewertung unberücksichtigt geblieben seien, die Einschlusskriterien also zu strikt gewesen seien. Beispielfür führten die Stellungnehmenden die bereits in Abschnitt 6.1 diskutierte Studie von Stöhrer (1984) an [37,47].

Die bibliografische Recherche für die vorliegende Nutzenbewertung war sehr breit angelegt. Die Suche wurde lediglich hinsichtlich der Population (neurogene Blasenstörungen) und der Intervention (L-Methionin) eingeschränkt. Eine Einschränkung hinsichtlich des Studiendesigns (randomisierte kontrollierte Studie) wurde in der bibliografischen Recherche nicht vorgenommen. Also beinhalteten die resultierenden Treffer auch alle nicht randomisierten Studien, in denen L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen angewendet wurde. Wie in Abschnitt 5.1.1 beschrieben, wurden neben der eingeschlossenen Studie Günther 2002 nur 3 weitere Studien, die L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen untersuchten, identifiziert. Darunter war auch die von den Stellungnehmenden zitierte Studie von Stöhrer (siehe auch Anhang B). Der Ausschluss dieser Studien ist in Abschnitt 6.1 diskutiert. Keine dieser Studien ist dafür geeignet, einen Nutzen von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen abzuleiten.

Insgesamt ist festzuhalten, dass auch durch eine Erweiterung der Einschlusskriterien auf nicht randomisierte Studien keine weiteren relevanten Studien identifiziert worden wären. Aus der Stellungnahme ergab sich deshalb keine Änderung im Vergleich zum Vorbericht.

6.3.3 Indikationsbereich von L-Methionin

Die Stellungnehmenden merkten an, dass das Indikationsspektrum von L-Methionin über die Behandlung von Patienten mit neurogenen Blasenstörungen hinausgehe und eine Nutzenbewertung alle zugelassenen Indikationen umfassen solle.

Das IQWiG stimmt zu, dass L-Methionin nicht nur für Patienten zugelassen ist, die an neurogenen Blasenstörungen leiden. Die Nutzenbewertung von L-Methionin geht jedoch auf einen Auftrag vom G-BA zurück, und dieser Auftrag bezog sich ausschließlich auf Patienten mit neurogenen Blasenstörungen. Somit ergibt sich keine Änderung im Vergleich zum Vorbericht.

6.3.4 Einfluss unvollständiger Daten auf die Nutzenbewertung

Von der Firma GYR/Teva wurden trotz des Abschlusses einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung die angefragten Studiendaten nicht zur Verfügung gestellt. Die Stellungnehmenden stellten aufgrund dessen die Vollständigkeit der Nutzenbewertung infrage.

Das IQWiG führt eine Nutzenbewertung auf Grundlage aller verfügbaren Informationen zu Studien durch, die den Ein- und Ausschlusskriterien des Berichtsplans entsprechen. Nach der Bewertung der Studienergebnisse gibt das IQWiG im Fazit der Nutzenbewertung eine zusammenfassende Bewertung ab. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden alle verfügbaren Informationen berücksichtigt; in diesem Sinne handelt es sich somit um eine vollständige Nutzenbewertung.

Insgesamt ergab sich aus der Stellungnahme keine Änderung im Vergleich zum Vorbericht.

6.4 Zusammenfassende Bemerkung

Obwohl L-Methionin seit mehr als 30 Jahren auf dem Markt ist, wurde für die Bewertung von L-Methionin zur Behandlung von Patienten mit neurogenen Blasenstörungen nur 1 relevante Studie identifiziert. Selbst zu dieser Studie lagen für die Nutzenbewertung kaum brauchbare Informationen vor. L-Methionin ist bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen insgesamt nur unzureichend untersucht.

7 Fazit

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von L-Methionin bei der Behandlung von Patienten mit neurogenen Blasenstörungen, weder für die Prophylaxe und Behandlung von Harnwegsinfektionen noch für die Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen oder die Optimierung der Wirkung von Antibiotika mit Wirkungsoptimum im sauren Urin.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Günther M, Noll F, Nützel R, Gläser E, Kramer G, Stöhrer M. Harnwegsinfektprophylaxe: Urinansäuerung mittels L-Methionin bei neurogener Blasenfunktionsstörung. Urologe B 2002; 42(3): 218-220.

9 Literatur

1. Bichler KH, Eipper E, Naber K. Infektinduzierte Harnsteine. *Urologe A* 2003; 42(1): 47-55.
2. Schultz-Lampel D, Thüroff JW. Neurogene Systemerkrankungen: Ursachen und Auswirkungen auf die Blasenfunktion. In: Stöhrer M, Madersbacher H, Palmtag H (Ed). *Neurogene Blasenfunktionsstörung, neurogene Sexualstörung*. Berlin: Springer; 1997. S. 18-33.
3. Schumacher S, Haferkamp A, Müller SC. Blasendysfunktion bei seltenen neurologischen Erkrankungen. *Urologe A* 2003; 42(12): 1564-1568.
4. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe. Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2004; 75(Suppl 1): 2-39.
5. Weller M. Differentialdiagnose und medikamentöse Therapie neurogener Blasenstörungen. *Aktuelle Neurologie* 2003; 32(8): 382-389.
6. Sauerwein D. Die Harnwegsinfektion bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen. *Urologe B* 2001; 41(4): 354-358.
7. Blaivas JG, Chancellor MB. Urinary tract infection and neurogenic bladder. In: Chancellor MB, Blaivas JG (Ed). *Practical neuro-urology: genitourinary complications in neurologic disease*. Boston: Butterworth-Heinemann Ltd; 1995. S. 275-281.
8. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113(Suppl 1A): 5S-13S.
9. Heidler H. Klassifikation neurogener Blasenfunktionsstörungen. In: Stöhrer M, Madersbacher H, Palmtag H (Ed). *Neurogene Blasenfunktionsstörung, neurogene Sexualstörung*. Berlin: Springer; 1997. S. 34-43.
10. Jörg J, Haensch CA, Schwalen S. Klinik und Therapie der neurogenen Blasenstörung. *Aktuelle Neurologie* 1998; 25(5): 179-186.
11. Foley SJ, McFarlane JP, Shah PJ. Vesico-ureteric reflux in adult patients with spinal injury. *Br J Urol* 1997; 79(6): 888-891.
12. Herold G. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverlag; 2001.
13. Hesse A, Bongartz D, Struwe F, Schoeneich G. Senkung des Risikos der Phosphatsteinbildung durch L-Methionin. *Urologe B* 1997; 37(5): 489-492.

14. Abrahams HM, Stoller ML. Infection and urinary stones. *Curr Opin Urol* 2003; 13(1): 63-67.
15. Madersbacher H. Konservative Therapie der neurogenen Blasendysfunktion. *Urologe A* 1999; 38(1): 24-29.
16. Hannappel J. Medikamentöse Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen. In: Stöhrer M, Madersbacher H, Palmtag H (Ed). *Neurogene Blasenfunktionsstörung, neurogene Sexualstörung*. Berlin: Springer; 1997. S. 129-140.
17. Schulte-Baukloh H, Knispel HH. Botulinumtoxin in der Urologie: eine Bestandsaufnahme. *Urologe A* 2004; 43(8): 963-975.
18. Stöhrer M, Sauerwein D. Der intermittierende Katheterismus bei neurogener Blasenfunktionsstörung: eine Standortbestimmung aus urologischer Sicht. *Urologe B* 2001; 41: 362-368.
19. Burgdörfer H. Hilfsmittel zur Versorgung der neurogenen Harninkontinenz. In: Stöhrer M, Madersbacher H, Palmtag H (Ed). *Neurogene Blasenfunktionsstörung, neurogene Sexualstörung*. Berlin: Springer; 1997. S. 149-156.
20. Stöhrer M, Burgdörfer H. Sonstige operative Behandlungsmethoden. In: Stöhrer M, Madersbacher H, Palmtag H (Ed). *Neurogene Blasenfunktionsstörung, neurogene Sexualstörung*. Berlin: Springer; 1997. S. 186-198.
21. Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol* 1999; 17(5): 308-315.
22. Akademie der Deutschen Urologen, Österreichische Gesellschaft für Urologie. Leitlinien zur Diagnostik und Metaphylaxe der Urolithiasis [online]. 16.02.2009 [Zugriff: 18.06.2009]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/043-025.pdf>.
23. Teva. Acimethin: Fachinformation [online]. 08.2006 [Zugriff: 20.04.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Opfermann Arzneimittel. Extin N 200 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 01.2008 [Zugriff: 07.05.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 30.11.2009]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen: Berichtsplan; Auftrag A04-02; Version 1.0 [online]. 24.11.2009 [Zugriff: 17.02.2010]. URL: http://www.iqwig.de/download/A04-02_Berichtsplan_L-Methionin_bei_neurogenen_Blasenstoerungen.pdf.
28. Günther M, Noll F, Nützel R, Gläser E, Kramer E, Stöhrer M. Harnwegsinfektprophylaxe: Urinansäuerung mittels L-Methionin bei neurogener Blasenfunktionsstörung. *Urologe B* 2002; 42(3): 218-220.
29. Apogepha Arzneimittel. Klinisches Sachverständigengutachten zu L-Methionin [unveröffentlicht].
30. Stöhrer M. Die Problematik der Therapie des chronischen Harnwegsinfektes bei neurogener Blasenentleerungsstörung. *Info-Dienst Nephrologie* 1988; 3: 3-5.
31. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien urologischer Betreuung Querschnittgelähmter. *Urologe A* 1998; 37(2): 222-228.
32. Stein G, Fünfstück R. Medikamentöse Therapie von Harnwegsinfekten. *Internist (Berl)* 2008; 49(6): 747-755.
33. Garcia Leoni ME, Esclarin de Ruz A. Management of urinary tract infection in patients with spinal cord injuries. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(8): 780-785.
34. The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries: National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement; January 27-29, 1992. *J Am Paraplegia Soc* 1992; 15(3): 194-204.
35. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
36. Guarnaschelli C, Felicetti G. Prophylaxis of urinary infection in patients with urinary retention. *Clinical Trials Journal* 1988; 25(3): 195-202.
37. Stöhrer M. Die urologische Behandlung des Querschnittgelähmten mit L-Methionin. *Therapiewoche* 1984; 34(46): 6578-6579.
38. Klippel KF, Alves de Oliveira CR, Al Naieb Z. Anwendung von L-Methionin in der Urologie: Untersuchungen zur Harnsäuerung, Bakteriostase und zur Belastung des Säurebasenhaushaltes. *Therapiewoche* 1984; 34(8): 1112-1121.

39. Fünfstück R, Straube E, Schildbach O, Tietz U. Reinfektionsprophylaxe durch L-Methionin bei Patienten mit einer rezidivierenden Harnwegsinfektion. Med Klin (Munich) 1997; 92(10): 574-581.

40. Schildbach O. Der Einfluss von L-Methionin und Nalidixinsäure bei Patienten mit chronischen Harnwegsinfektionen [Dissertation]. Jena: Universität; 1997.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 08.10.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.

42. Gschwend J. S2-Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis. Urologe 2009; 48: 1084-1093.

43. Straub M, Hautmann RE. Evidenzbasierte pharmakologische Harnsteinmetaphylaxe. Urologe. Ausgabe A 2006; 45(11): 1399-1405.

44. Jacobs D, Heimbach D, Hesse A. Chemolysis of struvite stones by acidification of artificial urine: an in vitro study. Scand J Urol Nephrol 2001; 35(5): 345-349.

45. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. Ann Urol (Paris) 1996; 30(3): 112-117.

46. Strohmeier W. Ökonomische Aspekte der evidenzbasierten Harnsteinmetaphylaxe. Urologe 2006; 45: 1406-1409.

47. Stöhrer M. 10 Jahre Acimethin in der urologischen Behandlung Querschnittgelähmter. Info-Dienst Nephrologie 1987; 2(1).

Anhang A: Suchstrategien**1. BIOSIS****Suchoberfläche: Ovid**

BIOSIS Previews (1969 to 2009 Week 40)

#	Searches
1	(methionin* or L-methionin*).mp.
2	methionin*.ti,ab.
3	(acimethin or acimol or methiotrans or methin).ti,ab.
4	(urin* and (acidif* or acidulat*)).ti,ab.
5	or/1-4
6	Urinary Bladder Disease.ds.
7	Urinary Tract Infections.ds.
8	Urinary Bladder, Neurogenic.ds.
9	Urinary Calculi.ds.
10	(urin* and (calculi or calculus or infection* or stone*)).ti,ab.
11	(neurogenic and bladder).ti,ab.
12	((kidney or renal) and (calculi or calculus or stone*)).ti,ab.
13	or/6-12
14	and/5,13
15	limit 14 to human

2. Embase**Suchoberfläche: Ovid**

EMBASE (1980 to 2009 September 11)

#	Searches
1	methionine/
2	methionin*.ti,ab.
3	(acimethin or acimol or methiotrans or methin).ti,ab,tn.
4	(urin* and (acidif* or acidulat*)).ti,ab.
5	or/1-4

6	Neurogenic Bladder/
7	exp Urolithiasis/
8	exp Urogenital Tract Infection/
9	(urin* and (calculi or calculus or infection* or stone*)).ti,ab.
10	(neurogenic and bladder).ti,ab.
11	((kidney or renal) and (calculi or calculus or stone*)).ti,ab.
12	or/6-11
13	and/5,12
14	(animal not (human and animal)).sh.
15	13 not 14

3. Medline

Suchoberfläche: Ovid

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily
and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

#	Searches
1	methionine/
2	methionin*.ti,ab.
3	(acimethin or acimol or methiotrans or methin).ti,ab.
4	(urin* and (acidif* or acidulat*)).ti,ab.
5	or/1-4
6	exp Urinary Bladder Disease/
7	exp Urinary Tract Infections/
8	Urinary Bladder, Neurogenic/
9	exp Urinary Calculi/
10	(urin* and (calculi or calculus or infection* or stone*)).ti,ab.
11	(neurogenic and bladder).ti,ab.
12	((kidney or renal) and (calculi or calculus or stone*)).ti,ab.
13	or/6-12
14	and/5,13
15	(animals not (humans and animals)).sh.
16	14 not 15

Suchoberfläche: Pubmed

Search	Most Recent Queries
#17	Search #14 AND (#15 OR #16)
#16	Search in process[sb]
#15	Search publisher[sb]
#14	Search #5 and #13
#13	Search #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
#12	Search ((kidney[tiab] or renal[tiab]) and (calculi[tiab] or calculus[tiab] or stone*[tiab]))
#11	Search neurogenic[tiab] AND bladder[tiab]
#10	Search (urin*[tiab] and (calculi[tiab] or calculus[tiab] or infection*[tiab] or stone*[tiab]))
#9	Search Urinary Calculi[Mesh Terms]
#8	Search Urinary Tract Infections[Mesh Terms]
#7	Search Urinary Bladder Calculi[Mesh Terms]
#6	Search Urinary Bladder, Neurogenic[Mesh Terms]
#5	Search #1 or #2 or #3 or #4
#4	Search acimethin[tiab] or acimol[tiab] or methiotrans[tiab] or methin[tiab]
#3	Search (urin*[tiab] and (acidif*[tiab] or acidulat*[tiab]))
#2	Search methionin*[tiab]
#1	Search methionine[Mesh Terms]

4. The Cochrane Library**Suchoberfläche: Wiley**

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Issue 3, 2009 of the Cochrane Library

ID	Search
#1	MeSH descriptor Methionine explode all trees
#2	methionin*:ti,ab

ID	Search
#3	(urin* and (acidif* or acidulat*)):ti,ab
#4	(acimethin or acimol or methiotrans or methin):ti,ab
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
#6	MeSH descriptor Urinary Bladder Diseases explode all trees
#7	MeSH descriptor Urinary Tract Infections explode all trees
#8	MeSH descriptor Urinary Bladder, Neurogenic explode all trees
#9	MeSH descriptor Urinary Calculi explode all trees
#10	(urin* and (calculi or calculus or infection* or stone*)):ti,ab
#11	(neurogenic and bladder):ti,ab
#12	((kidney or renal) and (calculi or calculus or stone*)):ti,ab
#13	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
#14	(#5 AND #13)

Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen**Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt (Kriterien für die Vergleichsbehandlung verletzt)**

1. Guarnaschelli C, Felicetti G. Prophylaxis of urinary infection in patients with urinary retention. Clin Trials J 1988; 25(3): 195-202.
2. Klippel KF, Alves de Oliveira CR, Al Naieb Z. Anwendung von L-Methionin in der Urologie: Untersuchungen zur Harnsäuerung, Bakteriostase und zur Belastung des Säurebasenhaushaltes. Therapiewoche 1984; 34(8): 1112-1121.
3. Stöhrer M. Die urologische Behandlung des Querschnittgelähmten mit L-Methionin. Therapiewoche 1984; 34(46): 6578-6579.

Anhang C: Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den Stellungnahmen an den G-BA mit Ausschlussgründen^a

Anmerkung: In mehreren Stellungnahmen an den G-BA wurde ein klinisches Sachverständigengutachten der Herstellerfirma Apogepha zitiert (Referenz 4 unter „minimale Einschlusskriterien verletzt“). Dieses Dokument wurde ebenfalls nach zusätzlichen potenziell relevanten Studien durchsucht. Es fanden sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien. Die ausgeschlossenen Dokumente sind ebenfalls in diesem Anhang mit Ausschlussgrund aufgeführt. Alle Dokumente, die ausschließlich im klinischen Sachverständigengutachten zitiert wurden, sind mit * gekennzeichnet.

Minimale Einschlusskriterien (Patienten mit neurogenen Blasenstörungen oder einer Erkrankung, die zur neurogenen Blasenstörung führen kann, Behandlung mit L-Methionin, Humanstudie) verletzt

1. Physiologische Harnansäuerung: ein Prinzip mit vielen Wirkungen. Urologe B 1999; 39(3, Beilage für Urologen): 1-8.

2. Methionin AL [Packungsbeilage]. Laichingen: ALIUD Pharma; 2002.

3. AHC-Consilium. Querschnittlähmung [online]. 12.10.2003 [Zugriff: unbekannt]. URL: <http://www.ahc-consilium.at/daten/querschnittlaehmung.htm>.

4. Apogepha Arzneimittel. Klinisches Sachverständigengutachten zu L-Methionin [unveröffentlicht].

5. Apogepha Arzneimittel. Pharmakologisch-toxikologisches Sachverständigengutachten zu L-Methionin [unveröffentlicht].

* 6. Bach D. Der rezidivierende Harnwegsinfekt. Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt 1987; 40(2): 130-132.

* 7. Bach D. Langzeiterfahrung bei der Behandlung von Harnwegsinfekten und Infektsteinen mit Acimethin. Info-Dienst Nephrologie 1988; 3: 33-37.

* 8. Bach D, Brühl P, Hesse A. Infektionsbedingte Harnsteine bei Kindern: aktuelles Therapieschema und Rezidivprophylaxe. Klin Padiatr 1988; 200(6): 429-433.

9. Bach D, Hesse A, Schaefer RM. Harnsäuerung mit L-Methionin. Fortschr Med 1987; 105(15): 300-302.

^a Zu einem Teil der hier aufgeführten Referenzen fehlten wesentliche Informationen zur Zitierung (z. B. Zugriffsdatum oder URL bei Online-Zitaten). Dies ist entsprechend mit „unbekannt“ gekennzeichnet.

- * 10. Batsford S. Harnansäuerung in der Nephrologie und Urologie: Nutzen und Wirkung von L-Methionin. Info-Dienst Nephrologie 1990; 5.
11. Bichler KH, Eipper E, Naber K. Infektinduzierte Harnsteine. Urologe A 2003; 42(1): 47-55.
- * 12. Crome P, Vale JA, Volans GN, Widdop B, Goulding R. Oral methionine in the treatment of severe paracetamol (Acetaminophen) overdose. Lancet 1976; 2(7990): 829-830.
- * 13. De Gregorio G. Verhinderung von Harnwegsinfektionen durch Acimethin bei Patienten mit liegendem suprapubischen Blasenkatheter nach gynäkologischen Operationen. Info-Dienst Nephrologie 1988; 3: 42-43.
14. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Urologische Betreuung des frisch Querschnittgelähmten. Urologe A 1998; 37(2): 222-223.
15. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien urologischer Betreuung Querschnittgelähmter. Urologe A 1998; 37(2): 222-228.
16. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinie zur Metaphylaxe des Harnsteinleidens [online]. 15.09.1999 [Zugriff: unbekannt]. URL: unbekannt.
17. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 2002; 113(Suppl 1A): 5S-13S.
18. Fünfstück R, Straube E, Schildbach O, Tietz U. Reinfektionsprophylaxe durch L-Methionin bei Patienten mit einer rezidivierenden Harnwegsinfektion. Med Klin (Munich) 1997; 92(10): 574-581.
19. Gerner HJ. Die Querschnittslähmung: Erstversorgung, Behandlungsstrategie, Rehabilitation. Berlin: Blackwell Wissenschaft; 1992.
20. Hamamci N, Dursun E, Akbas E, Aktepe OC, Cakc A. A quantitative study of genital skin flora and urinary colonization in spinal cord injured patients. Spinal Cord 1998; 36(9): 617-620.
21. Henze T. Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. Nervenarzt 2004; 75(Suppl 1): 2-39.
22. Hesse A. Harnsteine; Teil 1: Epidemiologie, Labordiagnostik, Genetik und Infekte. Urologe A 2002; 41(5): 496-506.
23. Hesse A, Bongartz D, Struwe F, Schoeneich G. Senkung des Risikos der Phosphatsteinbildung durch L-Methionin. Urologe B 1997; 37(5): 489-492.

24. Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol* 1999; 17(5): 308-315.
25. Jacobs D, Heimbach D, Hesse A. Chemolysis of struvite stones by acidification of artificial urine: an in vitro study. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35(5): 345-349.
26. Jonitz H. Welche Akutmaßnahmen sind notwendig bei Verdacht auf Urosepsis? *Urologe B* 2001; 41(6): 567-568.
27. Klippel KF. Einfluss des Urin-pH-Wertes auf Antibiotika, Kinetik und Aktivität. *Info-Dienst Nephrologie* 1988; (3): 28-33.
28. Knebel L, Tschöpe W, Fragedakis S, Ritz E. Orale Methioninbehandlung: Einfluß auf Kalzium- und Phosphatstoffwechsel. *Aktuelle Urol* 1990; 21(6): 312-315.
29. Martius J, Brühl P, Dettenkofer M, Hartenauer U, Niklas S, Piechota HJ. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle Katheter-assoziiierter Harnwegsinfektionen: Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 1999; 42(10): 806-809.
30. Moser C, Kriegbaum NJ, Larsen SO, Hoiby N, Biering-Sorensen F. Antibodies to urinary tract pathogens in patients with spinal cord lesions. *Spinal Cord* 1998; 36(9): 613-616.
- * 31. Müller H, Katz N, Liebner H. Guanidinbernsteinsäure: Stoffwechsel und diätetische Beeinflussbarkeit. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1976; 5: 84-89.
- * 32. Prescott LF, Sutherland GR, Park J, Smith IJ, Proudfoot AT. Cysteamine, methionine, and penicillamine in the treatment of paracetamol poisoning. *Lancet* 1976; 2(7977): 109-113.
33. Sauerwein D. Die Harnwegsinfektion bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen. *Urologe B* 2001; 41(4): 354-358.
34. Strohmaier WL. Volkswirtschaftliche Aspekte des Harnsteinleidens und der Harnsteinmetaphylaxe. *Urologe A* 2000; 39(2): 166-170.
35. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol* 2001; 40(4): 362-371.
- * 36. Vale JA, Meredith TJ, Goulding R. Treatment of acetaminophen poisoning: the use of oral methionine. *Arch Intern Med* 1981; 141(3 Spec No): 394-396.
37. Wilms S. Harnansäuerung: wirksames Prinzip zur Verhütung folgenschwerer Entzündungen der ableitenden Harnwege und der Nieren. *Therapiewoche* 1984; 34(46): 6580.

Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt (Kriterien für die Vergleichsbehandlung verletzt)

1. Ackermann D, Baumann JM. Methionintherapie bei Patienten mit Nierensteinen und rezidivierenden Harnwegsinfektionen. Info-Dienst Nephrologie 1988; 3: 39-42.
2. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. Ann Urol (Paris) 1996; 30(3): 112-117.
- * 3. Klippel KF. Dynamik von Harnwegsinfektionen unter der Anwendung von L-Methionin. Therapiewoche 1984; 34: 2-5.
4. Klippel KF, Alves de Oliveira CH, Al-Naieb Z. Anwendung von L-Methionin in der Urologie: Untersuchungen zur Harnansäuerung, Bakteriostase und zur Belastung des Säurebasenhaushaltes. Therapiewoche 1984; 34(8): 1112-1121.
- * 5. Reichelt HW. Ansäuerung des Harnes mit Acimethin: eine effiziente Metaphylaxe bei rezidivierender Phosphatsteinbildung. Info-Dienst Nephrologie 1987; 2: 30-34.
6. Stöhrer M. Die urologische Behandlung des Querschnittgelähmten mit L-Methionin. Therapiewoche 1984; 34(46): 6578-6579.
7. Westenfelder M, Ungemach G. L-Methionin zur Ansäuerung des Urins. Therapiewoche 1981; 31(33): 5197-5200.

Potenziell relevant, Vollpublikation aber nicht beschaffbar

1. Stöhrer M. Die Problematik der Therapie des chronischen Harnwegsinfektes bei neurogener Blasenentleerungsstörung. Info-Dienst Nephrologie 1988; 3: 3-5.

Anhang D: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Sachverständigen und der externen Reviewerin

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen an Hand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lehrieder, Gerald, Dr. med.	nein	nein	ja	nein	ja	nein

Externe Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Schnell-Inderst, Petra, Dr. rer. medic.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter^b abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution^c, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

^b Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

^c Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.