

L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen

Berichtsplan

Auftrag A04-02
Version 1.0
Stand: 24.11.2009

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.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Schlagwörter:

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	6
3 Projektbearbeitung	7
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	7
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	7
4 Methoden	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Population	8
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	8
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	8
4.1.4 Studientypen	9
4.1.5 Studiendauer	9
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	10
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	10
4.2 Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	11
4.2.3 Selektion relevanter Studien	11
4.3 Informationsbewertung	11
4.4 Informationssynthese und -analyse	12
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	12
4.4.2 Meta-Analysen.....	13
4.4.3 Sensitivitätsanalyse.....	14
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	14
5 Literaturverzeichnis	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	10
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
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

erschaffen 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 Keimaszension 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 Sphinkterverschlussystem gestört. Während sich der Detrusor kontrahiert, kommt es gleichzeitig zu einer Kontraktion der Sphinktere (statt einer Erschlaffung). Hieraus resultieren häufig Toilettengänge, ohne dass eine Miktion 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 Keimassension, 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 quergestreiften 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 Ziel 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 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher 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 sind externe Sachverständige eingebunden.

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 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 19.10.2009 konnten schriftliche 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 haben. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- Änderung des patientenrelevanten Endpunkts „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ in „therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen“

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

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

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention ist 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 werden 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 ist es unerheblich, ob das Auftreten von Harnwegsinfektionen oder Harnsteinen direkt oder über eine Vorstufe (z. B. Restharnbildung) beeinflusst wird. Die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen muss 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) muss in beiden Behandlungsarmen in gleicher Weise durchgeführt werden.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden 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 werden 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) muss 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 werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht 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), 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

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- 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 und EMBASE 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)

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen werden:

- Unterlagen von Herstellerfirmen
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- öffentlich zugängliche Studienregister
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- Informationen von Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

4.3 Informationsbewertung

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 werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden 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 wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen i. d. R. nicht in die

Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [26]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden.

Ausnahmen von dieser Regel können z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [27]. Das beschriebene Vorgehen wird auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [28]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [29]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wird hierfür verwendet. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, z. B. die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- stationäre oder ambulante Behandlung
- der neurogenen Blasenstörung zugrundeliegende Erkrankung

Sollten aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren vorliegen, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literaturverzeichnis

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: Fachinformation N 200 mg Tabletten [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. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

27. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.

28. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.

29. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.