

# ThemenCheck Medizin



HTA-Berichtsprotokoll

## Blasenentzündung

Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender unkomplizierter Blasenentzündung?

HTA-Nummer: HT20-01  
Version: 1.0  
Stand: 01.12.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## **Thema**

Blasenentzündung: Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender unkomplizierter Blasenentzündung?

## **HTA-Nummer**

HT20-01

## **Beginn der Bearbeitung**

10.09.2020

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln  
Tel.: +49 221 35685-0  
Fax: +49 221 35685-1  
E-Mail: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)  
Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)  
[www.themencheck-medizin.iqwig.de](http://www.themencheck-medizin.iqwig.de)

### **Autorinnen und Autoren**

- Richard Pentz, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Isabel Soede, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Heidi Stürzlinger, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

### **Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater**

- Irmgard Frühwirth, selbstständige Beraterin, Wien, Österreich
- Sabine Pleschberger, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Marc Witkowski, Klinik Hietzing, Wien, Österreich

**Schlagwörter:** Harnwegsinfektionen, Wiederauftreten, Phytotherapie, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

**Keywords:** Urinary Tract Infections, Recurrence, Phytotherapy, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical



4.1.3.1	Darstellung der Einzelstudien .....	20
4.1.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	21
4.1.3.3	Metaanalysen .....	22
4.1.3.4	Sensitivitätsanalysen .....	22
4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	22
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage .....	23
<b>4.2</b>	<b>Ökonomische Bewertung.....</b>	<b>24</b>
4.2.1	Interventionskosten .....	24
4.2.2	Gesundheitsökonomische Aspekte .....	25
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	25
4.2.2.1.1	Studientypen .....	25
4.2.2.1.2	Publikationssprache .....	25
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug.....	25
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien .....	25
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	25
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	26
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	26
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese .....	26
<b>4.3</b>	<b>Ethische Aspekte .....</b>	<b>27</b>
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	27
4.3.2	Informationsbeschaffung .....	27
4.3.3	Informationsaufbereitung .....	28
<b>4.4</b>	<b>Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>28</b>
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen .....	28
4.4.2	Informationsbeschaffung .....	29
4.4.3	Informationsaufbereitung .....	30
<b>4.5</b>	<b>Domänenübergreifende Zusammenführung .....</b>	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>31</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Offenlegung von Beziehungen der Betroffenen.....</b>	<b>34</b>

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Liste der Pflanzen(teile), aus denen PT zur Behandlung von (rezidivierender) UZ gewonnen werden .....	12
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	18
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	24
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....	25

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABS	Antibiotic Stewardship
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BIA	Budget-Impact-Analysis (Ausgaben-Einfluss-Analyse)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GKV-VStG	GKV-Versorgungsstrukturgesetz
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
IC/PBS	Interstitielle Zystitis / Painful bladder syndrome
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
PT	Phytotherapeutika
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UZ	Urozystitis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag**

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte können auf der Website des ThemenCheck Medizin eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die zum Beispiel über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des ThemenCheck Medizin ([www.themencheck-medizin.iqwig.de](http://www.themencheck-medizin.iqwig.de)) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse des HTA-Berichts mit dem Titel „HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

### **1.2 Medizinischer Hintergrund**

Während in der Umgangssprache der Begriff „Blasenentzündung“ gebräuchlich ist, kann aus medizinisch-fachlicher Sicht von einer Entzündung der unteren Harnwege (Blase und Harnröhre) gesprochen werden, da diese von einem zusammenhängenden Schleimhautsystem (Urothel) ausgekleidet werden, das von einer Entzündung meist gleichermaßen betroffen ist. Im vorliegenden Bericht wird daher in Folge der Begriff „Urozystitis“ (UZ) verwendet, während im Titel und im Format „HTA kompakt“ zur allgemeinen Verständlichkeit weiterhin der Begriff „Blasenentzündung“ verwendet wird. Die im Folgenden dargelegten Informationen zum medizinischen Hintergrund orientieren sich weitgehend an der S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, AWMF-Register-Nr. 043/044 [1].

### 1.2.1 Krankheitsbild

Die typischen Symptome einer UZ sind schmerzhafter, häufiger oder imperativer (unbeherrschbarer) Harndrang, Schmerzen beim Wasserlassen und suprapubische Schmerzen (oberhalb des Schambeins). Fieber ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), Flankenschmerz und ein klopfschmerzhaftes Nierenlager sind ein Zeichen für eine Ausdehnung der Entzündung auf Harnleiter und Nierenbecken (obere Harnwegsinfektion - Pyelonephritis) [2]. Unkomplizierte UZ haben oft einen selbstlimitierenden Verlauf. Schwerere Verläufe werden durch eine Reihe komplizierender Faktoren begünstigt, wie anatomische oder funktionelle Störungen des Harntraktes, Schwangerschaft, Nierenfunktionsstörungen und andere Erkrankungen, die Harnwegsentzündungen begünstigen oder das Risiko für Komplikationen erhöhen. Dazu zählen zum Beispiel Nierensteine, eingeschränkte Leberfunktion, unterdrücktes Immunsystem, Chemotherapie, Strahlentherapie und Harnblasen-katheter. Eine bei Männern auftretende UZ wird prinzipiell als kompliziert eingestuft [1]. Bei einigen Personen kommt es immer wieder zu UZ. Bei 2 oder mehr symptomatischen Episoden innerhalb eines halben Jahres oder 3 oder mehr Episoden innerhalb eines Jahres spricht man von wiederkehrender oder rezidivierender UZ.

### 1.2.2 Ätiologie, Diagnostik und Prognose

Bakterielle Infektionen sind bei (rezidivierender) UZ häufig und entstehen meist über Keimaszension (aufsteigendes Einwandern von Erregern) aus dem fäkalen Reservoir. Bei den Infektionen handelt es sich fast immer um Monoinfektionen durch einen Bakterienstamm. Zwar kommen mehrere verschiedene Erregerstämme bei (rezidivierender) UZ vor, *Escherichia coli* sind aber mit Abstand am häufigsten und wurden in Studien bei über 75 % der Patientinnen identifiziert [3,4].

Die Diagnose einer (rezidivierenden) UZ erfordert immer eine entsprechende klinische Symptomatik. Da Bakterien im Urin auch häufig auftreten, ohne Symptome zu verursachen, ist weder ein positiver Streifentest noch eine positive Urinkultur allein ausreichend, um eine (rezidivierende) UZ zu diagnostizieren. Die Diagnose einer (rezidivierenden) UZ wird auf Basis der medizinischen Vorgeschichte der Patientinnen und der Testung auf bakterielle Infektionen gestellt, allerdings sind sowohl falsch positive als auch falsch negative Befunde häufig [5]. Differentialdiagnostisch relevant sind vaginale Beschwerden wie Juckreiz oder Ausfluss. Liegen diese vor, sollten gynäkologische Untersuchungen und alternative Diagnosen in Betracht gezogen werden. Bei Frauen mit rezidivierender UZ und bei Verdacht auf komplizierende Faktoren wie zum Beispiel Harnsteine sollte außerdem eine Ultraschalluntersuchung erfolgen [1]. Zur Feststellung bakterieller Infektionen werden in der klinischen Praxis oft Schnelltests verwendet, die eine Infektion indirekt durch die Messung von Nitrit und/oder Leukozyten (weiße Blutzellen) im Urin nachweisen. Diese Schnelltests haben, verglichen mit dem Goldstandard – dem direkten Nachweis einer Infektion durch Anzucht

einer bakteriellen Kultur aus dem Urin –, geringere Spezifität und Sensitivität und können daher sowohl zu Über- als auch Unterdiagnostizierung von Infektionen führen [6]. Darüber hinaus wird in der Praxis meist nicht steril abgenommener Urin untersucht, sondern Mittelstrahlurin, sodass auch bakterielle Kulturen durch Verunreinigungen aus der Vaginalflora falsch positiv sein können [1].

Bei (rezidivierenden) UZ ohne bakterielle Infektion können Schäden im Urothel der Grund für die Beschwerden sein. Ist das Urothel in seiner physiologischen Funktion gestört, wird es durchlässig. Kalium, das im Urin in hoher Konzentration vorhanden ist, kann dann in das unter dem Urothel liegende Muskelgewebe einströmen und Schmerzen und andere Symptome verursachen [7]. Ein dysfunktionales Urothel kann außerdem eine bakterielle Infektion begünstigen und beides kann gleichzeitig vorliegen. Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist die interstitielle Zystitis (IC bzw. PBS, Painful Bladder Syndrome). Bei der IC/PBS handelt es sich um eine nichtinfektiöse chronische Harnblasenerkrankung, die eine eigenständige Erkrankung mit vielfältiger Symptomatik und ungeklärter Ursache darstellt [8].

Die UZ, bzw. die einzelnen symptomatischen Episoden von rezidivierender UZ weisen eine hohe Selbstheilungsrate auf, die Heilung kann aber durch therapeutische Interventionen beschleunigt werden [9-11]. Bei nicht oder langsamer ausheilenden bakteriellen UZ besteht das Risiko einer Verschlechterung der Symptomatik und der Entwicklung einer Nierenbeckenentzündung (Pyelonephritis) [11].

### **1.2.3 Epidemiologie und Risikofaktoren**

Harnwegsentzündungen kommen bei Frauen wesentlich häufiger vor als bei Männern, unter anderem aus anatomischen Gründen wie der kürzeren Harnröhre und dem geringeren Abstand zwischen Genital- und Analbereich. Weitere begünstigende Faktoren sind ein höheres Alter (Postmenopause), Geschlechtsverkehr und bestimmte Verhütungsmethoden (z. B. Scheidendiaphragmen oder Spermien abtötende Mittel) [1,12]. In der Menopause verändert sich durch die hormonellen Änderungen auch die Vaginalflora, es kommt in einem höheren Ausmaß zur Besiedlung der Vagina mit Bakterienstämmen, die Harnwegsinfektionen verursachen können [12].

Die Inzidenz von (rezidivierenden) UZ lässt sich nicht exakt bestimmen, da nicht alle Betroffenen eine Ärztin oder einen Arzt aufsuchen. Die aktuellsten Daten für Deutschland stammen aus einem Arzneimittelreport der Barmer GEK. In den Jahren 2012 und 2013 wurde bei 8,68 % bzw. 9,05 % der weiblichen Versicherten die Diagnose „Harnwegsinfektion“ oder „akute Zystitis“ berichtet, bei weiteren 0,16 % (sowohl 2012 als auch 2013) die Diagnose „Pyelonephritis“ [13]. In Großbritannien wurde 2015 eine repräsentative Umfrage unter 2.424 Frauen über 16 Jahre durchgeführt. Hier gaben 37 % der Befragten an, in ihrem Leben schon einmal eine Harnwegsinfektion gehabt zu haben, 11 % gaben an, im Laufe des letzten Jahres

eine Harnwegsinfektion gehabt zu haben [14]. Außerdem gaben 3 % der Teilnehmerinnen an, im letzten Jahr 3 oder mehr Harnwegsinfektionen gehabt zu haben (rezidivierende UZ).

#### **1.2.4 Behandlung**

Behandlungsoptionen für (rezidivierende) UZ umfassen sowohl antibiotische als auch nicht-antibiotische Therapien. In Abwesenheit komplizierender Faktoren ist der Einsatz von Antibiotika nicht immer nötig. Die Therapiewahl soll unter Einbezug individueller Präferenzen der Patientinnen und Patienten erfolgen [1]. Therapieziele bei der Behandlung der rezidivierenden UZ sind einerseits die Symptomlinderung der akuten Episode und andererseits die Verringerung der Rezidivrate.

##### **1.2.4.1 Antibiotische Behandlung von (rezidivierender) UZ**

Bei der Behandlung der (rezidivierenden) UZ steht grundsätzlich eine Reihe geeigneter Antibiotika(klassen) zur Verfügung: Aminopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor, Cephalosporine der Gruppen 2 und 3, Fluorchinolone, Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam, Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol [1]. Der Antibiotikaeinsatz bei unkomplizierter UZ erfolgt meist empirisch, eine Erregeridentifikation wird bei komplizierten UZ und rezidivierenden UZ empfohlen. Jedenfalls sind das Erregerspektrum und die Resistenzentwicklung in der jeweiligen Region zu berücksichtigen [1]. Generell ist beim Einsatz von Antibiotika Vorsicht geboten, da es einerseits zur vermehrten Entstehung von resistenten Stämmen und andererseits durch die Beeinträchtigung der physiologischen Darmflora zu Infektionen mit *Clostridium difficile* kommen kann. Die Prinzipien des verantwortungsbewussten Antibiotikaeinsatzes (Antibiotic Stewardship, ABS) sind hier zu beachten [15]. Aus diesem Grund wird vom Einsatz von Fluorchinolonen und Cephalosporinen als Erstlinientherapie bei unkomplizierter (rezidivierender) UZ abgeraten. Außerdem wird in der Regelbehandlung eine Kurzzeittherapie (1 bis 3 Tage) anstatt einer konventionellen Antibiotikatherapie (7 bis 10 Tage) empfohlen [1]. Diese Empfehlung basiert unter anderem auf einer Metaanalyse, in der kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Kurzzeittherapie und konventioneller Therapie gefunden wurde, die konventionelle Therapie aber mit mehr Nebenwirkungen einherging [16]. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen unterscheiden sich stark je nach Antibiotika(klasse), viele Antibiotika können allerdings zu Störungen des Magen-Darm-Trakts oder allergischen Reaktionen führen.

##### **1.2.4.2 Phytotherapeutika zur Behandlung von (rezidivierender) UZ**

Alternativ zur antibiotischen Therapie können verschiedene pflanzliche Mittel (Phytotherapeutika, PT) zur Behandlung von (rezidivierender) UZ eingesetzt werden. Diese umfassen Extrakte in verschiedenen Darreichungsformen, wie Kapseln, Tabletten und Pulvern, sowie Tees und Säfte. Die verschiedenen verfügbaren PT werden aus einer großen

Bandbreite an unterschiedlichen Pflanzen(teilen) hergestellt. Für diesen Bericht wurde eine Liste von für die Therapie von (rezidivierender) UZ relevanten Pflanzen(teilen) anhand der S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie [1] und des von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) veröffentlichten Registers „EU herbal monograph“ (Einträge zum Anwendungsbereich „urinary tract disorders“; letzter Zugriff am 20.10.2020) erstellt [17]. Das EMA-Register listet Pflanzen(teile), deren therapeutische Wirksamkeit entweder durch klinische Studiendaten gezeigt wurde oder aufgrund von langjähriger traditioneller Nutzung plausibel ist. Die Liste wurde weiter durch einen Facharzt für Urologie sowie eine in Deutschland tätige Apothekerin um drei Pflanzen (Kurkuma, kleinblütiges Weidenröschen, Gänsefingerkraut) ergänzt, die in der Praxis zur Behandlung von unkomplizierten Blasenentzündungen zur Anwendung kommen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Liste der Pflanzen(teile), aus denen PT zur Behandlung von (rezidivierender) UZ gewonnen werden

Bärentraubenblätter	Kurkuma
Birkenblätter	Lebensbaumspitzen, -blätter
Brennnesselkraut, -blätter	Liebstöckelwurzel
Bruchkraut	Löwenzahnblätter, -wurzel, -kraut
Brunnenkressekraut	Mateblätter
Cranberry (Moosbeeren)	Meerrettichwurzel
Erdbeerblätter	Orthosiphonblätter
Eschenblätter	Petersilienkraut, -wurzel
Gartenbohnenhülsen	Purpursonnenhutwurzel
Gänsefingerkraut	Queckenwurzelstock
Goldrutenkraut	Rosmarinblätter
Habichtskraut, -wurzeln	Schachtelhalmkraut
Hauhechelwurzel	Schwarze Johannisbeerblätter
Indigowurzel	Tausendgüldenkraut
Kastanienrinde	Vogelknöterichkraut
Kleinblütiges Weidenröschen	Wacholderbeeren und ätherisches Öl
Klettenwurzel	Weißes Sandelholz
PT: Phytotherapeutika; UZ: Urozystitis	

Da sehr viele verschiedene Pflanzen(teile) mit unterschiedlichen potenziell wirksamen Inhaltsstoffen für die Behandlung von (rezidivierender) UZ zur Anwendung kommen, ist eine generelle Aussage zur Wirkungsweise von PT schwierig. Mögliche Mechanismen verschiedener Inhaltsstoffe umfassen unter anderem eine keimhemmende,

entzündungshemmende oder harntreibende Wirkung, eine Hemmung der bakteriellen Anhaftung und eine Wiederherstellung des physiologischen Milieus des Urothels [1].

#### **1.2.4.3 Weitere Behandlungsoptionen**

Antibiotika und PT können auch als Kombinationstherapien bei der Behandlung von (rezidivierender) UZ eingesetzt werden. Bei rezidivierender UZ können außerdem bestimmte Verhaltensanpassungen zum Beispiel in Bezug auf Hygiene, Sexualverhalten oder Trinkgewohnheiten zur Verringerung der Rezidivrate beitragen. Darüber hinaus sind zur Vorbeugung auch eine Reihe verschiedener Produkte zur Anregung des Immunsystems (inaktivierte Erreger oder Erregerbestandteile; verschiedene Applikationsarten) verfügbar. Weitere Behandlungsoptionen umfassen entzündungshemmende Mittel, bestimmte Zucker (Glykosaminglykane, Mannose) chemische Harnwegsdesinfizienten, antibiotische Langzeitprävention und Akupunktur [1].

### **1.3 Versorgungssituation**

PT sind sowohl in Arzneimitteln als auch in Lebensmitteln (zum Beispiel in Nahrungsergänzungsmitteln) enthalten. Für Letztere bedarf es (etwa in Deutschland und Österreich) keiner Zulassung und damit einhergehend auch keiner Festlegung einer Indikation. Nahrungsergänzungsmittel sind weder verschreibungspflichtig noch apothekenpflichtig und können von Patientinnen und Patienten zum Beispiel in Apotheken, Drogeriemärkten oder im Onlinehandel erworben werden. Ein Großteil der pflanzlichen Arzneimittel ist zwar apothekenpflichtig, aber ebenfalls nicht verschreibungspflichtig. Daher lassen sich, anders als bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln, keine belegbaren Aussagen über die Inanspruchnahme der PT zur Behandlung von (rezidivierender) UZ machen [13]. Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind mit wenigen Ausnahmen durch § 34 des Sozialgesetzbuches fünftes Buch (SGB V) von der Verordnung über die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ausgeschlossen. Daher werden die Kosten für PT zu einem großen Teil von den Patientinnen und Patienten privat getragen. Gemäß GKV-Versorgungsstrukturgesetz (GKV-VStG) ist es den Krankenkassen allerdings freigestellt, auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel bis zu einem gewissen Betrag in ihre Satzung aufzunehmen. Dazu ist eine ärztliche Empfehlung für ein bestimmtes nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel über ein sogenanntes „grünes Rezept“ notwendig.

Unter den Versicherten der Barmer GEK wurden in den Jahren 2012 und 2013 bei 57 % bzw. 60 % der Patientinnen (entsprach etwa 241.000 bzw. 265.000 Patientinnen) mit der Diagnose „Harnwegsinfekt“ oder „akute Zystitis“ Antibiotika verschrieben [13]. In einer britischen Befragung gaben 74 % der Frauen, die wegen ihrer Harnwegsinfekte medizinische Hilfe in Anspruch genommen hatten, an, Antibiotika verschrieben bekommen zu haben. Allerdings gaben nur 63 % dieser Frauen an, die Antibiotika auch tatsächlich eingenommen zu haben [14].

#### **1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden**

Eine regelmäßige Einnahme von Antibiotika wird von vielen Menschen kritisch gesehen. Bei einer unkomplizierten Blasenentzündung, so die Themenvorschlagende, werde aber meist die Einnahme von Antibiotika empfohlen. Die Themenvorschlagende interessiert daher, ob es für Frauen mit einer unkomplizierten wiederkehrenden Blasenentzündung eine Alternative für die Behandlung mit Antibiotika gibt.

## 2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Phytotherapeutika im Vergleich zu einer anderen oder keiner Behandlung bei erwachsenen Patientinnen (ab 16 Jahren) mit unkomplizierter rezidivierender Urozystitis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei einer Behandlung mit Phytotherapeutika im Vergleich zu einer anderen oder keiner Behandlung bei erwachsenen Patientinnen (ab 16 Jahren) mit unkomplizierter rezidivierender Urozystitis entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität von Phytotherapeutika im Vergleich zu einer anderen oder keiner Behandlung bei erwachsenen Patientinnen (ab 16 Jahren) mit unkomplizierter rezidivierender Urozystitis sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

### 3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2018 bis Juli 2019 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Blasenentzündung: Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender Blasenentzündung?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende HTA-Berichtsprotokoll.

Während der Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls konsultierten die beauftragten externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte, relevanter Subgruppen sowie relevanter ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte. Die Selbstangaben der Betroffenen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Anhang A dargestellt.

Auf Basis des vorliegenden HTA-Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen einen vorläufigen HTA-Bericht. Vor der Veröffentlichung wird ein Review des vorläufigen HTA-Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht und eine allgemein verständliche Version des HTA-Berichts (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt).

Der HTA-Bericht wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie die allgemeinverständliche Version (HTA kompakt), werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht veröffentlicht.

## 4 Methoden

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [18] erstellt.

### 4.1 Nutzenbewertung

#### 4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

##### 4.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit erwachsenen Patientinnen ab 16 Jahren mit unkomplizierter rezidivierender UZ aufgenommen.

##### 4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit PT (als Monotherapie oder additiv zu einer beliebigen anderen Therapie), die eine oder mehrere der in Tabelle 1 gelisteten Pflanzen(teile) enthalten, dar. Mindestanforderungen an die Prüfindervention sind vollständige Angaben zu den Inhaltsstoffen (Art [Spezies; z. B. *Solidago virgaurea*], Pflanzenteil und Zubereitungsform [z. B. Extrakt, Saft, Tee]).

Hinsichtlich der Vergleichsintervention bestehen keine Einschränkungen.

Es wird geprüft, ob die in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

##### 4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität, wie
  - spezifische Symptome (z. B. schmerzhafter, häufiger oder unbeherrschbarer Harndrang, Schmerzen beim Wasserlassen, suprapubische Schmerzen, Unterleibskrämpfe),
  - Entwicklung komplizierter Infekte (aszendierende Infektionen),
  - Zeitraum bis zum nächsten Rezidiv,
  - Häufigkeit folgender Rezidive
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse
- Mortalität

Ergänzend wird die Zufriedenheit der Patientinnen mit der Behandlung betrachtet. Die Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte

abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

#### 4.1.1.4 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 in Abschnitt 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle in 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden HTA-Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### 4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### 4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Erwachsene Patientinnen ab 16 Jahren mit unkomplizierter rezidivierender UZ (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Behandlung mit PT (als Monotherapie oder additiv zu einer beliebigen anderen Therapie), die eine oder mehrere der in Tabelle 1 gelisteten Pflanzen(teile) enthalten (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2); Mindestanforderungen an die Angaben zu den Inhaltsstoffen sind Art (Spezies; z. B. <i>Solidago virgaurea</i> ), Pflanzenteil und Zubereitungsform (z. B. Extrakt, Saft, Tee)
EN3	Vergleichsintervention: andere medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungen, Placebo oder keine Behandlung
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Studiendesign: RCT (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)

EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt 4.1.1.6)
EN7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [19], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [20] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; PT: Phytotherapeutika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UZ: Urozystitis</p>	

#### 4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population) und EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1 und EN2 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

#### 4.1.2 Informationsbeschaffung

##### 4.1.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - Cochrane Database of Systematic Reviews
  - HTA Database
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

#### **4.1.2.2 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung**

##### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

##### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **4.1.3 Informationsbewertung und -synthese**

##### **4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

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

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter 4.1.3.3 bis 4.1.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### **4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

##### **B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

### **4.1.3.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [21] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [22]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [23] angewendet werden.

### **4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

### **4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest

basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Menopausenstatus,
- Alter.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden.

#### **4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 3 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
			deutlich	mäßig	nein	
<b>Qualitative Ergebnis- sicherheit</b>	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung werden auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen. Dies kann zu Einschränkungen der Nutzensaussage führen.

## 4.2 Ökonomische Bewertung

### 4.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

## 4.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

### 4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

#### 4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [24], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Intervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

#### 4.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

#### 4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 2 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch

#### 4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

### **Primäre Informationsquellen**

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - HTA Database

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen und Autorenanfragen

#### **4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

#### **4.2.2.3 Informationsbewertung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

##### **Bewertung der Berichtsqualität**

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [25].

##### **Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [26].

#### **4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese**

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch

vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen zu den Kosten der Intervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität bzw. der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

### **4.3 Ethische Aspekte**

#### **4.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen**

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Aussagen zu ethischen Aspekten und Argumenten zu der untersuchenden Technologie berücksichtigt.

#### **4.3.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Für die Informationsbeschaffung wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Ethik in der Medizin (ETHMED)
- MEDLINE
- Daten aus nationalen oder regionalen Registern oder Versicherungsdaten
- Angaben aus Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

## **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können ‚reflective thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [27].

### **4.3.3 Informationsaufbereitung**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des HTA-Berichts stehen. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

## **4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **4.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen**

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

#### **4.4.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- Daten aus nationalen und regionalen Registern
- Angaben aus Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

##### **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche soziale, rechtliche und / oder organisatorische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können ‚reflective thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [27].

### **4.4.3 Informationsaufbereitung**

#### **Datenextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

#### **Soziale Aspekte**

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygamba 2016 [28] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

#### **Rechtliche Aspekte**

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (zum Beispiel Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (zum Beispiel Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [29] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

#### **Organisatorische Aspekte**

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [30] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

### **4.5 Domänenübergreifende Zusammenführung**

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichtstellerinnen und -stellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

## 5 Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten [online]. 30.04.2017 [Zugriff: 07.05.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-044.html>.
2. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary Tract Infection. *Ann Intern Med* 2017; 167(7): Itc49-itc64.
3. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(1): 69-76.
4. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54(5): 1164-1175.
5. Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. *Br J Gen Pract* 2006; 56(529): 606-612.
6. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(21): 361-367.
7. Parsons CL. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int* 2011; 107(3): 370-375.
8. Deutsche Gesellschaft für Urologie. S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS) [online]. 30.09.2018 [Zugriff: 05.10.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-050.html>.
9. Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002; 52(482): 729-734.
10. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(4): 296-301.
11. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.

12. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric* 2019; 22(3): 242-249.
13. Glaeske G, Schicktanz C. Barmer GEK Arzneimittelreport 2015. Asgard Verlagsservice GmbH; 2015. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Band 32).
14. Butler CC, Hawking MK, Quigley A, McNulty CA. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract* 2015; 65(639): e702-707.
15. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. S3 Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus [online]. 31.02.2019 [Zugriff: 07.10.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html>.
16. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): Cd001535.
17. EMA. European Union monographs and list entries [online]. [Zugriff: 18.10.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union-monographs-list-entries>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 05.11.2020 [Zugriff: 05.11.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf).
19. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
20. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
21. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
22. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
23. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.

24. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.
25. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. Int J Technol Assess Health Care 2013; 29(2): 117-122.
26. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. 10.2011 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA\\_adptation\\_toolkit\\_2011\\_version\\_5.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf).
27. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
28. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ehtical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
29. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ehtical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
30. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Zentner A (Ed). Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.

## Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der Betroffenen

Im Folgenden sind die Beziehungen der eingebundenen Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.igwig.de](http://www.igwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

### Offenlegung von Beziehungen der eingebundenen Betroffenen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym	nein						
Anonym	Nein						
Anonym	k. A.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Anonym	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Anonym	nein						
k. A.: Keine Angabe							

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?