

ThemenCheck Medizin



Vorläufiger HTA-Bericht

Blasenentzündung

Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender Blasenentzündung?

HTA-Nummer: HT20-01
Version: 1.0
Stand: 07.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Blasenentzündung: Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender 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
Internet: www.iqwig.de

Autorinnen und Autoren

- Richard Pentz, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Robert Emprechtinger, State of Health, Imbach, Österreich
- Anja Laschkolnig, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Doris Pfabigan, 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

Inhaltliches Review

- Roman Winkler, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Die Projektkoordination sowie die Informationsbeschaffung für die Domänen Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie erfolgten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

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

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

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und des externen Reviewers zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A11 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des HTA-Berichts führen.

HTA-Kernaussagen

Fragestellung des HTA-Berichts

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) und 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.

Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Der Nutzen von Phytotherapeutika im Vergleich zu einer anderen oder keiner Behandlung bei erwachsenen Frauen mit unkomplizierter rezidivierender Urozystitis wurde in 15 Studien untersucht, die den Einschlusskriterien dieses HTA-Berichts entsprachen. Von den 34 Pflanzen(teilen), die vorab als relevant für diesen HTA-Bericht identifiziert wurden, wurden 9 in den eingeschlossenen Studien untersucht.

Die meisten Studien untersuchten Präparate, die Cranberry enthalten. Hier ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Cranberry im Vergleich zu Placebo bei der Verringerung der Rezidivrate und bei der Verlängerung des Zeitraums bis zum ersten Rezidiv. Im Vergleich mit Antibiotika ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cranberry bei der Rezidivvermeidung im Vergleich mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Abseits von Cranberry gibt es vereinzelte Studienergebnisse zu Präparaten, die folgende Pflanzen(teile) enthalten: ein Präparat mit Meerrettichwurzel und Kapuzinerkressekraut, ein Präparat mit Bärentraubenblättern und Birke, ein Präparat mit Bärentraubenblättern und Löwenzahn und ein Präparat mit Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut. Hierbei gibt es Anhaltspunkte für einen Nutzen eines Präparats aus Bärentraubenblättern und Löwenzahn im Vergleich zu Placebo sowie für einen Zusatznutzen (in der Kombination mit Antibiotika) eines Präparats aus Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut im Vergleich zu der alleinigen Behandlung mit Antibiotika bei der Vermeidung von Rezidiven. Zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität, Entwicklung komplizierter Infekte, spezifische Symptome und Mortalität liegen nur sehr wenige Daten vor. Es ergeben sich für Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Anhaltspunkte für einen Nutzen

von Cranberry-Präparaten im Vergleich zu Placebo. Für spezifische Symptome ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von einem Präparat aus Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut in Kombination mit Antibiotika im Vergleich zu der alleinigen Behandlung mit Antibiotika. Darüber hinaus lassen sich zu diesen Endpunkten keine Nutzensaussagen machen.

Für den Vergleich eines Präparats aus Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut in Kombination mit Antibiotika im Vergleich zu der alleinigen Behandlung mit Antibiotika liegen keine Daten zu unerwünschten Ereignissen vor, eine Nutzensaussage ist hier nicht möglich. Für alle weiteren hier untersuchten Vergleiche ergeben sich aus den berichteten unerwünschten Ereignissen keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden durch eines der untersuchten Präparate im Vergleich zu der jeweils untersuchten Vergleichsintervention.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Nutzenbewertung auf Deutschland ist dadurch eingeschränkt, dass nicht alle der in der Nutzenbewertung untersuchten pflanzlichen Mittel kommerziellen, in Deutschland erhältlichen Produkten entsprechen. Nicht auffindbar, zu unklar beschrieben oder nicht (mehr) am Markt erhältlich waren mehr als die Hälfte der Cranberry-Monopräparate und 2 der Präparate ohne Cranberry (Bärentraubenblätter und Birke bzw. Bärentraubenblätter und Löwenzahn).

Hinsichtlich der Kostenbestimmung lag der Fokus aufgrund der Daten- und Studienlage auf der Langzeitprävention. Innerhalb der untersuchten Phytotherapeutika erreichten die Kosten für eine Behandlungsdauer von 6 Monaten bei den Lebensmitteln / Nahrungsergänzungsmitteln eine Bandbreite von 60 € bis 270 €, die von den Patientinnen selbst zu tragen sind. Bei weiteren pflanzlichen Mitteln, die laut Lauer Taxe als Arzneimittel eingestuft wurden, ergaben sich Kosten von 110 € bis 300 €, die fallweise von den Krankenkassen übernommen werden. Innerhalb der „allgemein vorbeugenden Maßnahmen und der nichtantibiotischen Therapien“, die laut S3-Leitlinie ausgeschöpft werden sollen, bevor eine antibiotische Langzeitprävention gegebenenfalls in Frage kommt, ergeben sich mit der Phytotherapeutika-Prävention damit potenziell Halbjahres-Kosten im zwei- bis niedrigen dreistelligen Bereich für die Patientinnen. Eine 6-monatige Langzeitprävention mit Antibiotika hingegen ergab für die Patientinnen selbst zu tragende Kosten von (maximal) etwa 20 € bis 35 € (bei Gesamtkosten von bis zu 130 €).

Bei den aus der Literatur vorliegenden Ergebnissen zur Kosteneffektivität der Cranberry-Prophylaxe stehen der (verglichen zu Placebo) besseren Wirksamkeit bei der Rezidivvermeidung höhere direkte Kosten im Vergleich zu Placebo gegenüber. Der im Vergleich zur Antibiotika-Prophylaxe geringeren Wirksamkeit von Cranberry bei der Rezidivvermeidung stehen ebenfalls höhere Kosten (als bei Antibiotika) gegenüber, was die Cranberry-Prophylaxe zur dominierten Alternative gegenüber Antibiotika macht. Mögliche

durch Antibiotikaresistenzen entstehende Kosten sind hier allerdings nicht berücksichtigt. Die identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen können aber im vorliegenden HTA-Bericht wegen mangelnder Übertragbarkeit und deutlichen Qualitäts- und Transparenzmängel nur sehr eingeschränkt für die Bewertung der Kosteneffektivität verwendet werden. Als wichtige Faktoren für die Kosteneffektivität der Cranberry-Prophylaxe im Vergleich zur Antibiotika-Prophylaxe zeigen sich jedenfalls neben der Wirksamkeit bei der Rezidivvermeidung (und den damit verknüpften Kosteneinsparungen) die Kosten der Präparate selbst sowie mögliche Kosteneinsparungen durch die Vermeidung von Antibiotikaresistenzen.

Die rechtliche Situation ist komplex, da Präparate aus den untersuchten Pflanzen(teilen) sowohl als pflanzliche Arzneimittel als auch als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet werden können. Ein Wirknachweis ist – im Gegensatz zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln – für Nahrungsergänzungsmittel nicht bzw. für pflanzliche Arzneimittel nur in einem eingeschränkten Ausmaß notwendig. Für Patientinnen und Patienten ist zudem schwer nachvollziehbar, welcher Produktgruppe ein Präparat zuzuordnen ist, da sich diese in der Aufmachung häufig sehr ähneln. Pflanzliche Arzneimittel werden nur vereinzelt und Nahrungsergänzungsmittel gar nicht von den Krankenkassen erstattet. Dieser Aspekt ist aus ethischer und sozialer Perspektive relevant, da viele Patientinnen gern pflanzliche Mittel zur Behandlung von Urozystitis verwenden möchten, deren Kosten aber selbst tragen müssen. Ein gesellschaftlich hochrelevanter Aspekt ist eine potenzielle Verringerung des Antibiotikaeinsatzes durch pflanzliche Mittel. Da gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen eine Langzeitprävention von Urozystitis mit Antibiotika nur in Ausnahmefällen empfohlen ist, betrifft dieser Aspekt in erster Linie die Akutbehandlung von Urozystitis. Studiendaten zur Wirksamkeit pflanzlicher Mittel bei der Akutbehandlung von Urozystitis bei Frauen mit rezidivierender unkomplizierter Urozystitis fehlen allerdings.

Es besteht weiterer Forschungsbedarf: Qualitativ hochwertige Studien mit genauen Angaben zur Zusammensetzung der untersuchten Präparate würden klarere Aussagen zur Wirksamkeit und die Übertragbarkeit dieser Aussagen auf in Deutschland verfügbare Präparate ermöglichen. Für die betroffenen Patientinnen könnte das bei entsprechender Disseminierung die Orientierung auf einem sehr unübersichtlichen Markt an pflanzlichen Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln erleichtern. Studien, die einen Wirksamkeitsnachweis liefern, wären auch Voraussetzung für eine Zulassung als verschreibungspflichtiges Arzneimittel und somit für eine allgemeine Erstattungsfähigkeit. Dadurch würde ein breiter Zugang zu (wirksamen) PT für alle betroffenen Patientinnen ermöglicht.

2 derzeit laufende Studien (beide zu Cranberry-Präparaten) werden eventuell zusätzliche für die Fragestellung relevante Daten liefern.

Fazit zur Beantwortung des Anliegens der Themenvorschlagenden

Der präventive Einsatz von Cranberry-Präparaten kann bei Frauen mit unkomplizierter wiederkehrender Blasenentzündung sinnvoll sein, da es einen Hinweis auf einen Nutzen zur Rezidivvermeidung im Vergleich zu Placebo gibt und der präventive Einsatz von Antibiotika gemäß S3-Leitlinie nur in seltenen Fällen empfohlen ist. Ob der präventive Einsatz von anderen Phytotherapeutika sinnvoll sein kann, lässt sich aufgrund der sehr wenigen verfügbaren Daten nicht ausreichend beurteilen. Zum Einsatz von Cranberry-Präparaten oder anderen Phytotherapeutika zur Akutbehandlung von symptomatischen Episoden bei Frauen mit unkomplizierter wiederkehrender Blasenentzündung sind keine Daten verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| HTA-Kernaussagen | 5 |
| Abbildungsverzeichnis | 15 |
| Tabellenverzeichnis | 16 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 18 |
| | |
| HTA-Überblick..... | 20 |
| | |
| 1 Hintergrund | 20 |
| 1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag..... | 20 |
| 1.2 Medizinischer Hintergrund..... | 20 |
| 1.2.1 Krankheitsbild | 21 |
| 1.2.2 Ätiologie, Diagnostik und Prognose | 21 |
| 1.2.3 Epidemiologie und Risikofaktoren..... | 22 |
| 1.2.4 Behandlung..... | 23 |
| 1.3 Versorgungssituation | 25 |
| 1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden..... | 26 |
| 2 Fragestellungen | 27 |
| 3 Methoden..... | 28 |
| 3.1 Methoden Nutzenbewertung..... | 28 |
| 3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung..... | 29 |
| 3.3 Methoden ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte | 30 |
| 4 Ergebnisse: Nutzenbewertung..... | 32 |
| 4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung | 32 |
| 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien | 32 |
| 4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte | 33 |
| 4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse | 35 |
| 4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten | 35 |
| 4.5.1 Ergebnisse zu spezifischen Symptomen | 35 |
| 4.5.2 Ergebnisse zu Entwicklung komplizierter Infekte..... | 36 |
| 4.5.3 Ergebnisse zu Zeitraum bis Rezidiv..... | 36 |
| 4.5.4 Ergebnisse zu Rezidivrate | 37 |

| | | |
|--------------------------|--|-----------|
| 4.5.5 | Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität..... | 40 |
| 4.5.6 | Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen..... | 41 |
| 4.5.7 | Ergebnisse zu Mortalität..... | 43 |
| 4.6 | Landkarte der Beleglage..... | 43 |
| 5 | Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung | 46 |
| 5.1 | Interventionskosten..... | 46 |
| 5.2 | Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen..... | 46 |
| 5.2.1 | Ergebnisse der Informationsbeschaffung..... | 46 |
| 5.2.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien | 47 |
| 5.2.3 | Ergebnisse und Limitationen der gesundheitsökonomischen Evaluationen | 48 |
| 6 | Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte..... | 50 |
| 6.1 | Ergebnisse zu ethischen Aspekten..... | 50 |
| 6.2 | Ergebnisse zu sozialen Aspekten | 51 |
| 6.3 | Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten..... | 52 |
| 6.3.1 | Pflanzliche Arzneimittel..... | 52 |
| 6.3.2 | Nahrungsergänzungsmittel | 54 |
| 6.4 | Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten | 56 |
| 7 | Zusammenführung der Ergebnisse | 58 |
| 8 | Diskussion..... | 60 |
| 8.1 | HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen | 60 |
| 8.2 | HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien | 60 |
| 8.3 | Kritische Reflexion des Vorgehens..... | 60 |
| 8.4 | Dosierung von Cranberry-Präparaten | 61 |
| 9 | Schlussfolgerung..... | 63 |
| HTA-Details | | 66 |
| A1 | Projektverlauf..... | 66 |
| A1.1 | Zeitlicher Verlauf des Projekts..... | 66 |
| A1.2 | Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf | 67 |
| A2 | Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll | 68 |
| A2.1 | Nutzenbewertung..... | 68 |
| A2.1.1 | Kriterien für den Einschluss von Studien..... | 68 |
| A2.1.1.1 | Population | 68 |
| A2.1.1.2 | Prüf- und Vergleichsintervention..... | 68 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| A2.1.1.3 | Patientenrelevante Endpunkte..... | 68 |
| A2.1.1.4 | Studientypen..... | 69 |
| A2.1.1.5 | Studiendauer..... | 69 |
| A2.1.1.6 | Publikationssprache..... | 69 |
| A2.1.1.7 | Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss..... | 69 |
| A2.1.1.8 | Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen..... | 70 |
| A2.1.2 | Informationsbeschaffung..... | 70 |
| A2.1.2.1 | Umfassende Informationsbeschaffung von Studien..... | 70 |
| A2.1.2.2 | Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung..... | 71 |
| A2.1.3 | Informationsbewertung und -synthese..... | 72 |
| A2.1.3.1 | Darstellung der Einzelstudien..... | 72 |
| A2.1.3.2 | Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse..... | 72 |
| A2.1.3.3 | Metaanalysen..... | 73 |
| A2.1.3.4 | Sensitivitätsanalysen..... | 74 |
| A2.1.3.5 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 74 |
| A2.1.3.6 | Aussagen zur Beleglage..... | 74 |
| A2.2 | Ökonomische Bewertung..... | 75 |
| A2.2.1 | Interventionskosten..... | 75 |
| A2.2.2 | Gesundheitsökonomische Aspekte..... | 76 |
| A2.2.2.1 | Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.. | 76 |
| A2.2.2.1.1 | Studientypen..... | 76 |
| A2.2.2.1.2 | Publikationssprache..... | 76 |
| A2.2.2.1.3 | Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug..... | 76 |
| A2.2.2.1.4 | Tabellarische Darstellung der Kriterien..... | 76 |
| A2.2.2.2 | Fokussierte Informationsbeschaffung..... | 77 |
| A2.2.2.2.1 | Selektion relevanter Publikationen..... | 77 |
| A2.2.2.3 | Informationsbewertung..... | 77 |
| A2.2.2.4 | Informationsanalyse und -synthese..... | 78 |
| A2.3 | Ethische Aspekte..... | 78 |
| A2.3.1 | Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen..... | 78 |
| A2.3.2 | Informationsbeschaffung..... | 78 |
| A2.3.3 | Informationsaufbereitung..... | 79 |
| A2.4 | Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte..... | 79 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| A2.4.1 | Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen..... | 79 |
| A2.4.2 | Informationsbeschaffung | 80 |
| A2.4.3 | Informationsaufbereitung | 81 |
| A2.5 | Domänenübergreifende Zusammenführung..... | 81 |
| A3 | Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung | 82 |
| A3.1 | Umfassende Informationsbeschaffung | 82 |
| A3.1.1 | Primäre Informationsquellen | 82 |
| A3.1.1.1 | Bibliografische Datenbanken | 82 |
| A3.1.1.2 | Studienregister..... | 83 |
| A3.1.2 | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken | 84 |
| A3.1.2.1 | Anwendung weiterer Suchtechniken..... | 84 |
| A3.1.3 | Resultierender Studienpool..... | 84 |
| A3.1.4 | Studien ohne berichtete Ergebnisse | 85 |
| A3.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien | 88 |
| A3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 88 |
| A3.2.2 | Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.... | 104 |
| A3.3 | Patientenrelevante Endpunkte..... | 105 |
| A3.3.1 | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial..... | 105 |
| A3.3.2 | Ergebnisse zu spezifischen Symptome | 107 |
| A3.3.3 | Ergebnisse zu Entwicklung komplizierter Infekte..... | 108 |
| A3.3.4 | Ergebnisse zu Zeitraum bis Rezidiv..... | 108 |
| A3.3.5 | Rezidivrate | 110 |
| A3.3.5.1 | Ergebnisse zur Rezidivrate (Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum)..... | 110 |
| A3.3.5.2 | Ergebnisse zur Rezidivrate (Anzahl Rezidive) | 114 |
| A3.3.6 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 116 |
| A3.3.7 | Unerwünschte Ereignisse | 117 |
| A3.3.8 | Mortalität..... | 120 |
| A4 | Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung..... | 121 |
| A4.1 | Bestimmung der Interventionskosten | 121 |
| A4.2 | Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen | 129 |
| A4.2.1 | Fokussierte Informationsbeschaffung..... | 129 |
| A4.2.1.1 | Primäre Informationsquellen..... | 129 |
| A4.2.1.2 | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken..... | 130 |
| A4.2.1.3 | Resultierender Studienpool | 131 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| A4.2.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien | 131 |
| A4.2.2.1 | Studiendesign..... | 132 |
| A4.2.2.2 | Inputparameter..... | 135 |
| A4.2.3 | Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen | 139 |
| A4.2.4 | Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit | 143 |
| A4.2.4.1 | Bewertung der Berichtsqualität..... | 143 |
| A4.2.4.2 | Übertragbarkeit..... | 146 |
| A5 | Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte. | 149 |
| A5.1 | Ethische Aspekte..... | 149 |
| A5.1.1 | Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie | 149 |
| A5.1.2 | Identifizierte ethische Aspekte..... | 150 |
| A5.2 | Soziale Aspekte..... | 151 |
| A5.2.1 | Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie..... | 151 |
| A5.2.2 | Identifizierte soziale Aspekte | 152 |
| A5.3 | Rechtliche Aspekte | 153 |
| A5.3.1 | Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie..... | 153 |
| A5.3.2 | Identifizierte rechtliche Aspekte | 154 |
| A5.4 | Organisatorische Aspekte | 156 |
| A5.4.1 | Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie | 156 |
| A5.4.2 | Identifizierte organisatorische Aspekte..... | 156 |
| A6 | Details der Ergebnisse: Betroffenenbefragung..... | 159 |
| A6.1 | Interviewleitfaden | 159 |
| A6.2 | Zusammenfassung der Antworten..... | 162 |
| A7 | Literatur..... | 173 |
| A8 | Topics des EUnetHTA Core Models | 184 |
| A9 | Studienlisten..... | 185 |
| A9.1 | Studienlisten Nutzenbewertung..... | 185 |
| A9.1.1 | Liste der gesichteten systematischen Übersichten..... | 185 |
| A9.1.2 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen..... | 186 |
| A9.2 | Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung..... | 191 |
| A9.2.1 | Liste der gesichteten systematischen Übersichten..... | 191 |
| A9.2.2 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen | 191 |
| A9.3 | Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten | 191 |

| | | |
|--------------|--|------------|
| A9.3.1 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen und sozialen Aspekten | 191 |
| A9.3.2 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten..... | 193 |
| A9.3.3 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten.... | 195 |
| A10 | Suchstrategien | 196 |
| A10.1 | Suchstrategien zur Nutzenbewertung..... | 196 |
| A10.1.1 | Bibliografische Datenbanken..... | 196 |
| A10.1.2 | Studienregister | 200 |
| A10.2 | Suchstrategien zur gesundheitsökonomische Bewertung..... | 201 |
| A11 | Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers | 205 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion..... | 83 |
| Abbildung 2: Metaanalyse – Rezidivrate (Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum); Cranberry vs. Placebo | 113 |
| Abbildung 3: Sensitivitätsanalyse - Rezidivrate (Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum); Cranberry vs. Placebo; behandelte Patientinnen..... | 114 |
| Abbildung 4: Metaanalyse – Rezidivrate (Anzahl Rezidive); Cranberry vs. Placebo..... | 116 |
| Abbildung 5: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion..... | 130 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Tabelle 1: Liste der Pflanzen(teile), aus denen PT zur Behandlung von (rezidivierender) UZ gewonnen werden | 24 |
| Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte | 34 |
| Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte..... | 44 |
| Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung | 69 |
| Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit | 75 |
| Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung | 76 |
| Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente | 84 |
| Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung..... | 85 |
| Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse | 85 |
| Tabelle 10: Übersicht zu Autorenanfragen zu Studien ohne berichtete Ergebnisse..... | 87 |
| Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien | 88 |
| Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien..... | 93 |
| Tabelle 13: In den Studien verwendete Definition einer UZ bzw. eines Rezidivs..... | 95 |
| Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den Studien..... | 97 |
| Tabelle 15: In den Studien als Ausschlusskriterien angeführte komplizierende Faktoren..... | 98 |
| Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen..... | 102 |
| Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | 104 |
| Tabelle 18: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Rezidivrate..... | 105 |
| Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Zeitraum bis Rezidiv | 106 |
| Tabelle 20: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Mortalität | 106 |
| Tabelle 21: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Unerwünschte Ereignisse | 106 |
| Tabelle 22: Ergebnisse spezifische Symptome..... | 107 |
| Tabelle 23: Ergebnisse Zeitraum bis Rezidiv | 108 |
| Tabelle 24: Ergebnisse Rezidivrate – Patientinnen mit ≥ 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum | 110 |
| Tabelle 25: Ergebnisse Rezidivrate – Anzahl Rezidive..... | 114 |
| Tabelle 26: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse – Häufigkeit spezifischer unerwünschter Ereignisse..... | 117 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 27: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse – berichtete schwere unerwünschte Ereignisse..... | 119 |
| Tabelle 28: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse – berichtete unerwünschte Ereignisse in der Studie Albrecht 2007 | 120 |
| Tabelle 29: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen | 122 |
| Tabelle 30: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) | 126 |
| Tabelle 31: Zuzahlungen | 126 |
| Tabelle 32: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Jahr | 127 |
| Tabelle 33: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung | 131 |
| Tabelle 34: Studiencharakteristika | 132 |
| Tabelle 35: Studiencharakteristika begleitende gesundheitsökonomische Evaluation | 134 |
| Tabelle 36: Modell..... | 134 |
| Tabelle 37: Daten zum Nutzen | 135 |
| Tabelle 38: Daten zu Nutzwerten..... | 136 |
| Tabelle 39: Daten zu Kosten..... | 137 |
| Tabelle 40: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität | 140 |
| Tabelle 41: Bewertung der Berichtsqualität | 143 |
| Tabelle 42: Bewertung der Übertragbarkeit | 147 |
| Tabelle 43: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten..... | 150 |
| Tabelle 44: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten: Leitfragen von Hofmann et al. | 151 |
| Tabelle 45: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten..... | 152 |
| Tabelle 46: Einbezogene Dokumente – rechtliche Aspekte | 153 |
| Tabelle 47: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten | 154 |
| Tabelle 48: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten.. | 156 |
| Tabelle 49: Antworten der 5 befragten Betroffenen (stichwortartige Kurzfassung, Produktnamen wurden durch Angaben zu Inhaltsstoffen und Arzneiform ersetzt) | 162 |
| Tabelle 50: Domänen des EUnetHTA Core Models..... | 184 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ABS | Antibiotic Stewardship |
| AMG | Arzneimittelgesetz |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| BIA | Budget-Impact-Analysis (Ausgaben-Einfluss-Analyse) |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BPI | Bundesverband der pharmazeutischen Industrie |
| 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 |
| HR | Hazard Ratio |
| HTA | Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung) |
| IC/PBS | Interstitielle Zystitis / Painful bladder syndrome |
| IFA | Informationsstelle für Arzneispezialitäten |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRR | Incidence Rate Ratio |
| ITT | Intention to Treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| MW | Mittelwert |
| n | Anzahl Patientinnen |
| NemV | Nahrungsergänzungsmittelverordnung |
| OTC | Over-the-counter (rezeptfrei in Apotheken erhältliche Produkte) |
| PAC | Proanthocyanidine |
| PT | Phytotherapeutika |
| QALY | Quality-adjusted life years (qualitätsbereinigte Lebensjahre) |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|------------------------------|
| RR | Risk Ratio |
| SD | Standardabweichung |
| SE | Standardfehler |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| TMP | Trimethoprim |
| TMP-SMX | Trimethoprim-Sulfamethoxazol |
| UZ | Urozystitis |
| vs. | Versus |

HTA-Überblick

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 IQWiG 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 IQWiG (www.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 Harnblasenkatheter. 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 Streifen-test 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 3 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 fünf (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 Fragestellungen

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) und 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 Methoden

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

3.1 Methoden Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen ab 16 Jahren mit unkomplizierter rezidivierender UZ. Die Prüfintervention bildete 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. Hinsichtlich der Vergleichsintervention galten keine Einschränkungen.

Für die Untersuchung wurden 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,
 - Rezidivrate (Häufigkeit folgender Rezidive)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse
- Mortalität

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und systematische Übersichten.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials

bewertet und das Verzerrungspotenzial gemäß der Allgemeinen Methoden 6.0 [18] jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall.

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

6 Studien mit vergleichbarer Fragestellung und Daten zur Rezidivrate wurden mittels eines statistischen Tests auf Heterogenität untersucht. Da der Heterogenitätstest ein nicht signifikantes Ergebnis lieferte, wurde eine Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel durchgeführt [19]. Als Effektmaß wurde die Incidence Rate Ratio (IRR) berechnet [20]. Die hierfür benötigte Personenzeit wurde wie folgt berechnet [21]: (1) Bei der Analyse zur Operationalisierung „Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum“ (Time-to-Event-Analyse) wurde die Anzahl der Patientinnen, die kein Rezidiv hatten, mit der Anzahl an Monaten des gesamten Beobachtungszeitraums multipliziert. Die Anzahl der Patientinnen, die ein Rezidiv hatten, wurde mit der Anzahl an Monaten des halben Beobachtungszeitraums multipliziert. Die beiden Ergebnisse wurden addiert, um die Personenzeit pro Studienarm zu erhalten; (2) bei der Analyse zur Operationalisierung „Anzahl Rezidive pro Studienarm“ wurde die Anzahl aller analysierten Patientinnen mit der Anzahl an Monaten des gesamten Beobachtungszeitraums multipliziert, um die Personenzeit pro Studienarm zu erhalten.

Zur Berechnung wurde die Statistiksoftware R (Pakete „tidyverse“ und „meta“) verwendet [22-24]. Als Ergebnis wurde der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall und Prädiktionsintervall dargestellt.

3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurde der durchschnittliche Ressourcenverbrauch bestimmt, der jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich ist. Hierfür wurden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der

Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen wurden – soweit möglich – die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise 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.

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien wurden Kosten-Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen in deutscher oder englischer Sprache einbezogen.

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und in der Health Technology Assessment Database durchgeführt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: systematische Übersichten.

Die identifizierten Zitate wurden durch einen Reviewer selektiert und durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Für die Datenextraktion galten standardisierte Tabellen, die sich für die Bewertung der Berichtsqualität und der Übertragbarkeit an den Kriterien des CHEERS Statement [26] und des EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit [27] orientieren.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren wurden vergleichend beschrieben, insbesondere hinsichtlich der Studienqualität, der Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem und der Verwendung von Endpunkten, die von der Nutzenbewertung abweichen.

3.3 Methoden ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

Für die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte wurden orientierende Recherchen in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- Daten aus regionalen Registern, Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen, Websites von Krankenkassen etc.
- Handsuche in Google / Google Scholar

Zudem wurden die folgenden Dokumente auf mögliche ethische, 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

Soziale und ethische Aspekte überschneiden sich oft, deshalb wurde die orientierende Recherche für diese Aspekte zusammen vorgenommen. Um die Qualität der ethischen und sozialen Analyse zu unterstützen, wurde darüber hinaus ‚Reflective Thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische und soziale Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt [28].

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen bzw. aus allen weiteren Dokumenten wurden von einer Person auf Aussagen zu ethischen, sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet.

Der Sichtung zu ethischen Aspekten bezüglich pflanzlicher Mittel bei wiederkehrender Blasenentzündung - auch unter dem Gesichtspunkt steigender Antibiotikaresistenzen - wurden die von Beauchamp und Childress entwickelten Prinzipien zugrunde gelegt [29]. Neben dem prinzipienethischen Ansatz wurde die ethische Reflexion durch ausgewählte Leitfragen ergänzt, die von Hofmann et al. für eine ethische Reflexion im Rahmen eines „pragmatischen HTA“ entwickelt wurden [30].

4 Ergebnisse: Nutzenbewertung

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 15 randomisierte kontrollierte Studien als relevant für die Fragestellung der Nutzenbewertung. Es wurden des Weiteren 1 geplante sowie 2 laufende Studien identifiziert. Des Weiteren wurden 6 Studien mit unklarem Status sowie 2 abgebrochene und 3 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 27.11.2021 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die Studiendesigns der eingeschlossenen RCTs sind sehr heterogen hinsichtlich der untersuchten Studienpopulationen, der Interventionen und Vergleichsinterventionen sowie der Endpunkterhebung (Definition von UZ bzw. Rezidiv).

Das mittlere bzw. mediane Alter der untersuchten Patientinnen reichte von etwa 25 (Stapleton 2012 [31]) bis zu etwa 63 (McMurdo 2009 [32]) Jahren, wobei bei 2 Studien (Genovese 2018 [33] und Sabadash 2017 [34]) keine genauen Angaben zum Alter verfügbar waren. Die Häufigkeit der vorangegangenen Episoden akuter UZ reichte von etwa 2 (Stapleton 2012) bis zu über 6 (Beerepot 2011 [35] und Bruyere 2019 [36]) in den vorangegangenen 12 Monaten, wobei bei 5 Studien (Albrecht 2007 [37], Genovese 2018, Larsson 1993 [38], Occhipinti 2016 [39], Salinas-Casado 2020 [40]) abseits der Einschlusskriterien keine Angaben gemacht wurden. In 4 Studien wurden ausschließlich prämenopausale Patientinnen untersucht (Beerepot 2011, Koradia 2019 [41], Sabadash 2017, Stapleton 2012), in der Studie Bruyere 2019 waren 60 % und in der Studie Stothers 2002 [42] etwa 35 % der Patientinnen postmenopausal. In den übrigen 9 Studien fehlten Angaben zum Menopausenstatus. Abgesehen von der Studie Beerepot 2011, bei der in beiden Studienarmen etwa 14 % der Patientinnen komplizierte UZ hatten, war in allen Studien das Vorhandensein komplizierender Faktoren bei den Patientinnen ein Ausschlussgrund. Allerdings bestanden Unterschiede bezüglich der Auswahl der komplizierenden Faktoren (siehe Tabelle 15).

Der wesentliche Unterschied in der Endpunkterhebung lag in der Definition einer UZ und folglich eines Rezidivs. Während in einigen Studien die entsprechende Symptomatik für die Diagnose einer UZ ausreichend war, wurden in anderen Studien zusätzlich unterschiedliche Schwellenwerte von Bakterien im Urin als Diagnosekriterium festgelegt (siehe Tabelle 13). Darüber hinaus wurde die Feststellung der Rezidive in den Studien unterschiedlich gehandhabt: durch die Patientinnen selbst, durch deren Hausärztinnen bzw. Hausärzte oder durch Studienpersonal. In einigen Studien fehlten Angaben zur Definition der Rezidive gänzlich. Weitere Unterschiede bestanden in der Interventionsdauer und der Beobachtungsdauer.

Hinsichtlich der untersuchten Interventionen lassen sich die eingeschlossenen Studien in 2 Gruppen einteilen: 12 Studien, die unter anderem Cranberry-Präparate untersuchten, und 3 Studien, die ausschließlich Präparate bestehend aus anderen PT untersuchten. Innerhalb der untersuchten Cranberry-Präparate bestanden starke Unterschiede hinsichtlich der Zusammensetzung: 3 der Präparate waren Kombinationspräparate, in denen neben Cranberry noch andere als aktive Substanzen definierte Inhaltsstoffe enthalten waren; 8 waren Monopräparate, die allerdings unterschiedliche nicht als aktive Substanzen definierte Zusatzstoffe enthielten; in 1 Studie wurden ein Kombinationspräparat und ein Monopräparat miteinander verglichen. Die unterschiedlichen Darreichungsformen umfassten Säfte, Extrakte und Pulver. Die Vergleichbarkeit der Dosierungen lässt sich nicht beurteilen, da die Angaben zur Herstellung der Präparate unzureichend waren.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 14 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden, 1 Studie (Occhipinti 2016) berichtete keine verwertbaren Daten. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In den meisten Studien wurden Daten zum Endpunkt Rezidivrate (13 von 15 Studien) oder zum Endpunkt Zeitraum bis Rezidiv (8 von 15 Studien) bzw. zu beiden Endpunkten berichtet. In 13 Studien wurden außerdem Daten zu unerwünschten Ereignissen berichtet. In 2 Studien wurden Daten zu spezifischen Symptomen berichtet, allerdings waren diese Daten aus 1 der beiden Studien nicht für die Nutzenbewertung verwertbar (siehe Abschnitt 4.5.1). Daten zu Mortalität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur in jeweils 1 Studie berichtet. In 1 Studie (Beerepot 2011) wurden zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Daten berichtet, obwohl die Erhebung in der Studienmethodik festgelegt war. Zum Endpunkt Entwicklung komplizierter Infekte wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

| Studie | Endpunkte | | | | | | | |
|--|-------------------------------------|----------------------|----------------------|---|---|-----------------------------------|----|---|
| | Mortalität | | | Morbidität | | | | LQ |
| | Gesamt mortalität / Gesamtüberleben | spezifische Symptome | Zeitraum bis Rezidiv | Rezidivrate (Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Rezidiv) | Rezidivrate (Anzahl Rezidive pro Studienarm) | Entwicklung komplizierter Infekte | UE | gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) |
| Cranberry-Präparate vs. Placebo | | | | | | | | |
| Bruyere 2019 | - | - | ● | - | ● | - | ● | ● |
| Koradia 2019 | ● | - | ● | ● | ● | - | ● | - |
| Maki 2016 | - | - | ● | ● | ● | - | ● | - |
| Occhipinti 2016 | - | ○ | - | - | - | - | - | - |
| Stapleton 2012 | - | - | ● | ● | - | - | ● | - |
| Stothers 2002 | - | - | - | ● | - | - | ● | - |
| Takahashi 2013 | - | - | - | ● | - | - | ● | - |
| Vostalova 2015 | - | - | ● | ● | ● | - | ● | - |
| Cb-Präparate vs. Antibiotika | | | | | | | | |
| Beerepot 2011 | - | - | ● | ● | ● | - | ● | x |
| McMurdo 2009 | - | - | ● | ● | - | - | ● | - |
| Andere PT vs. Placebo | | | | | | | | |
| Albrecht 2007 | - | - | - | - | ● | - | ● | - |
| Larsson 1993 | - | - | - | ● | - | - | ● | - |
| Andere PT + Antibiotika vs. Antibiotika | | | | | | | | |
| Sabadash 2017 | - | ● | - | ● | - | - | - | - |
| Cb-Präparate vs. andere PT | | | | | | | | |
| Genovese 2018 | - | - | - | ● | - | - | ● | - |
| Cb-Präparate vs. Cb-Präparat | | | | | | | | |
| Salinas-Casado 2020 | - | - | ● | ● | - | - | ● | - |
| <p>● Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○ Daten wurden berichtet, waren aber nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. x Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. - Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. Cb: Cranberry; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PT: Phytotherapeutika; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | | | |

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für 3 Studien als niedrig und für die übrigen 12 Studien als hoch eingestuft. Die Bewertung mit einem hohen Verzerrungspotenzial hatte verschiedene Gründe wie unklare Beschreibungen der Methoden zur Randomisierung oder Verblindung oder intransparente Patientenflüsse (siehe Tabelle 17). 2 Studien (Genovese 2018 und Sabadash 2017) waren nicht verblindet.

Bei den 3 Studien mit niedrigem endpunktübergreifendem Verzerrungspotenzial (Koradia 2019, Maki 2016 und McMurdo 2009) wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial mit Ausnahme der folgenden Endpunkte für alle patientenrelevanten Endpunkte ebenfalls als niedrig eingestuft: Bei Koradia 2019 wurde der Endpunkt Zeitraum bis zum Rezidiv und bei Maki 2016 die Endpunktoperationalisierung „gastrointestinale Verträglichkeit“ (siehe unerwünschte Ereignisse, Abschnitt 4.5.6) mit hohem Verzerrungspotenzial bewertet. In beiden Fällen war der Grund, dass der Endpunkt berichtet wurde, aber im Studienregistereintrag nicht vorgesehen war (siehe Tabelle 18 bis Tabelle 21).

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten jeweils getrennt nach dem untersuchten Vergleich dargestellt. Detailergebnisse zu den Metaanalysen sind im Abschnitt A3.3 zu finden.

4.5.1 Ergebnisse zu spezifischen Symptomen

In 2 Studien wurden Daten zu spezifischen Symptomen berichtet.

Cranberry-Präparate im Vergleich zu Placebo

Allerdings wurden in 1 dieser Studien (Occhipinti 2016) die verwendeten Fragebögen und Skalen, Details zu den ausgewerteten Symptomen und die Erhebungszeitpunkte unzureichend berichtet, weshalb diese Ergebnisse nicht verwertbar waren.

Andere PT + Antibiotika im Vergleich zu Antibiotika

Bei Sabadash 2017 (Vergleich Canephron® N + Ofloxacin vs. Ofloxacin) wurde jeweils die Anzahl der Patientinnen, die zu Studienbeginn und nach der Interventionsdauer (7 Tage) an 1 von 4 spezifischen Symptomen (Suprapubische Schmerzen, Schmerzen beim Wasserlassen, häufiger Harndrang und imperativer (unbeherrschbarer) Harndrang) litten, berichtet. Die Autoren berichteten, dass die Anzahl an symptomatischen Patientinnen in beiden Studienarmen über die Interventionsdauer zurückging und eine Tendenz zu einer größeren Verringerung im Interventionsarm festgestellt wurde (Details siehe Tabelle 22). Außerdem wurde für jede Patientin an den 3 Messzeitpunkten (3, 6 und 12 Monate nach Studienbeginn) anhand einer Skala eine Punktzahl berechnet: die Symptome Schmerzen beim Wasserlassen, häufiger Harndrang und imperativer (unbeherrschbarer) Harndrang wurden jeweils mit 0

(keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) bewertet. Die Autoren berichteten die Mittelwerte der Punktzahlen über die gesamte Studiendauer (12 Monate) pro Studienarm: Mittelwert der Interventionsgruppe = 3; Mittelwert der Kontrollgruppe = 6.

Es ergibt sich für den Endpunkt spezifische Symptome kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Canephron® N + Ofloxacin im Vergleich zu Ofloxacin.

4.5.2 Ergebnisse zu Entwicklung komplizierter Infekte

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Daten zur Entwicklung komplizierter Infekte.

4.5.3 Ergebnisse zu Zeitraum bis Rezidiv

Cranberry-Präparate im Vergleich zu Placebo

5 Studien (Bruyere 2019, Koradia 2019, Maki 2016 [43], Stapleton 2012, Vostalova 2015 [44]) berichteten Daten zum Zeitraum bis Rezidiv für den Vergleich Cranberry-Präparate vs. Placebo. Es konnte allerdings keine Metaanalyse durchgeführt werden, da die berichteten Daten nicht sinnvoll poolbar waren (Details siehe Abschnitt A3.3.4).

2 Studien berichteten die mittlere Anzahl an Tagen (mit Standardabweichung) bis zum ersten Rezidiv bei Patientinnen, die mit Cranberry-Präparaten behandelt wurden, und Patientinnen, die mit Placebo behandelt wurden (Bruyere 2019: $69,9 \pm 45,8$ vs. $43,3 \pm 45,9$; Koradia 2019: $175,3 \pm 20,7$ vs. $79,3 \pm 53,9$). In beiden Studien wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen als statistisch signifikant angegeben. 2 weitere Studien berichteten die Hazard Ratio für das Auftreten eines Rezidivs bei Patientinnen, die mit Cranberry-Präparaten behandelt wurden, vs. Patientinnen, die mit Placebo behandelt wurden. In beiden Studien waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant (Maki 2016: HR = 0,67 [95 %-KI = 0,43-1,05], p = 0,078; n = 83; Stapleton 2012: HR = 0,78 [95 %-KI = 0,43-1,42], p = 0,41; n = 50). In einer weiteren Studie (Vostalova 2015) wurde lediglich ein p-Wert von 0,04 für den Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Cranberry-Präparat vs. Placebo) angegeben ohne weitere Angaben zum Effektmaß oder zur Dauer bis zum Rezidiv. Hier ist außerdem zu beachten, dass die Analyse für den angegebenen p-Wert für mehrere Faktoren adjustiert wurde und aufgrund des fehlenden Registereintrags bzw. Studienprotokolls unklar ist, ob diese Adjustierungen ergebnisunabhängig erfolgten.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für den Endpunkt Zeitraum bis Rezidiv ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Cranberry-Präparaten im Vergleich zu Placebo.

Cranberry-Präparate im Vergleich zu Antibiotika

In 2 Studien wurden Daten zum Zeitraum bis Rezidiv für den Vergleich Cranberry-Präparate vs. Antibiotika verglichen. Es konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, da die beiden

Studien unterschiedliche Antibiotika-Behandlungen als Vergleich verwendeten (Trimethoprim [TMP] und Trimethoprim-Sulfamethoxazol [TMP-SMX]).

In der Studie Beerepot 2011 (TMP-SMX) wurde eine deutlich kürzere und statistisch signifikant unterschiedliche mediane Zeit bis zum Rezidiv in der Cranberry-Gruppe berichtet (122 Tage vs. 244 Tage; $p = 0,03$; n : unklar). In der Studie McMurdo 2009 (TMP) wurde eine etwas kürzere und statistisch nicht signifikant unterschiedliche mediane Zeit bis zum Rezidiv in der Cranberry-Gruppe berichtet (84,5 Tage vs. 91 Tage; $p = 0,479$; $n = 39$).

Es ergibt sich für den Vergleich mit TMP kein Anhaltspunkt und für den Vergleich mit TMP-SMX ein Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen.

Cranberry-Präparat (Monopräparat) im Vergleich zu Cranberry-Präparat (Kombipräparat)

In einer Studie (Salinas-Casado 2020) wurde Manosar[®], ein Kombinationspräparat, das PAC aus Cranberry, sowie andere Inhaltsstoffe enthält mit einer Monotherapie mit PAC verglichen. Hier wurde berichtet, dass die mittlere Zeit bis zum Rezidiv in der Gruppe, die mit Manosar[®] behandelt wurde, länger war als in der Gruppe, die mit PAC behandelt wurde (98,6 Tage vs. 84,6 Tage), es wurden allerdings keine Angaben zur statistischen Signifikanz dieses Ergebnisses gemacht.

Es ergibt sich für den Endpunkt Zeitraum bis Rezidiv kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Manosar[®] im Vergleich zu PAC.

4.5.4 Ergebnisse zu Rezidivrate

Cranberry-Präparate im Vergleich zu Placebo

In 6 Studien, die Cranberry-Präparate mit Placebo verglichen, wurde die Rezidivrate mit der Operationalisierung „Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum“ berichtet (Koradia 2019, Maki 2016, Stapleton 2012, Stothers 2022, Takahashi 2013 [45] und Vostalova 2013). Die Metaanalyse dieser Studien zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Cranberry-Präparaten im Vergleich zu Placebo bei der Vermeidung von Rezidiven (IRR = 0,58 [95 %-KI = 0,38-0,89]; $n = 1151$).

In 3 dieser Studien wurde außerdem die Gesamtanzahl der Rezidive pro Studienarm über den Beobachtungszeitraum berichtet (Koradia 2019, Maki 2016, Vostalova 2015). Die Metaanalyse dieser 3 Studien ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Cranberry-Präparaten im Vergleich zu Placebo (IRR = 0,47 [95 %-KI = 0,34-0,65]; $n = 645$).

In einer weiteren Studie (Bruyere 2019) wurde lediglich die mittlere Anzahl an Rezidiven pro Patientin im Beobachtungszeitraum berichtet. Da bei dieser Studie die Anzahl der in die Auswertung eingeschlossenen Patientinnen unklar ist, lässt sich die Anzahl an Rezidiven pro Studienarm aus den Angaben nicht berechnen. Diese Studie konnte daher nicht in die

Metaanalysen eingeschlossen werden. Die mittlere Anzahl an Rezidiven in 3 Monaten betrug in der Gruppe, die mit dem Kombinationspräparat DUAB® (enthält Cranberry-Extrakt, Propolis und Zink) behandelt wurde, 0,7 (SD: 1,1), in der Placebo-Gruppe 1,3 (SD: 1,1). Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde als statistisch signifikant angegeben ($p = 0,0257$; n : unklar).

Die regelhaft abzuleitende Effektaussage ergibt basierend auf diesen Daten einen Beleg für einen Nutzen von Cranberry-Präparaten (siehe Abschnitt A2.1.3.6). Allerdings wurden 6 Studien identifiziert, die laut Registereintrag für diesen Vergleich und diesen Endpunkt relevant sind, zu denen aber keine Daten berichtet wurden (siehe Abschnitt A3.1.4). Dadurch ergeben sich ein möglicher Publikationsbias und die Einschränkung der Nutzensaussage auf einen Hinweis für einen Nutzen von Cranberry-Präparaten.

Cranberry-Präparate im Vergleich zu Antibiotika

In 2 Studien (Beerepot 2011 und McMurdo 2009) wurden Daten zur Rezidivrate für den Vergleich Cranberry-Präparate vs. Antibiotika berichtet. Es konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, da die beiden Studien unterschiedliche Antibiotika-Behandlungen als Vergleich verwendeten (Trimethoprim [TMP] und Trimethoprim-Sulfamethoxazol [TMP-SMX]).

In der Studie Beerepot 2011 wurden zur Operationalisierung „Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum“ Rezidivraten von 78,2 % in der Cranberry-Gruppe und 71,1 % in der Antibiotika-Gruppe berichtet. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde als statistisch signifikant beschrieben ($p = 0,03$; $n = 199$). Außerdem wurde zur Operationalisierung „Anzahl Rezidive pro Studienarm im Beobachtungszeitraum“ eine statistisch signifikant größere mittlere Anzahl an Rezidiven pro Patientin in der Cranberry-Gruppe im Behandlungszeitraum von 12 Monaten (4 [95 %-KI: 2,3; 5,6] vs. 1,8 [95 %-KI: 0,8; 2,7]; $p = 0,02$; $n = 199$) und in den 3 Monaten nach der Behandlung (0,7 [95 %-KI: 0,4; 0,9] vs. 0,5 [95 %-KI: 0,3; 0,7]; $p = 0,03$; $n = 135$) berichtet. In einer späteren Publikation (Bosmans 2014) berichteten die Autorinnen und Autoren abweichende Ergebnisse zur mittleren Anzahl an Rezidiven pro Patientin (4,3 [SE = 0,84] vs. 2,7 [SE = 0,5]; mittlere Differenz: 1,6 [95 %-KI: -0,23; 3,5]). Es wurde angegeben, dass die abweichenden Ergebnisse auf eine veränderte statistische Auswertung (Imputation fehlender Werte) zurückzuführen sind, eine Begründung für das veränderte Verfahren wurde allerdings nicht angegeben. Daten zur Operationalisierung „Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum“ wurden in dieser Publikation nicht berichtet.

Aus der Zusammenfassung dieser beiden Endpunktoptimalisierungen ergibt sich für die Rezidivrate ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cranberry im Vergleich zu TMP-SMX.

In der Studie McMurdo 2009 wurden zur Operationalisierung „Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum“ Rezidivraten von 36,2 % in der Cranberry-Gruppe und 20,6 % in der Antibiotika-Gruppe (Prozentwerte wurden für diesen HTA-Bericht selbst berechnet) beobachtet. Es wurde eine Risk Ratio von 1,616 ([95 %-KI: 0,93; 2,79]; $p = 0,084$; $n = 137$) und damit ein nicht signifikanter Unterschied berichtet.

Es ergibt sich für die Rezidivrate kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Cranberry im Vergleich zu TMP.

Andere PT im Vergleich zu Placebo

Eine Studie (Larsson 1993) berichtete Daten zur Operationalisierung „Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum“ für den Vergleich UVA-E® (enthält Bärentraubenblätter und Löwenzahnwurzel und -kraut) vs. Placebo. Die Rezidivraten über einen Zeitraum von 12 Monaten ab Behandlungsbeginn betragen 0 % in der UVA-E®-Gruppe und 23 % in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde als statistisch signifikant angegeben (Signifikanzschwelle bei $p < 0,05$; keine genaue Angabe der p -Werte; $n = 57$).

1 Studie (Albrecht 2007) berichtete Daten zur Operationalisierung „Anzahl Rezidive pro Studienarm im Beobachtungszeitraum“ für den Vergleich Angocin® (enthält Meerrettichwurzel und Kapuzinerkressekraut) vs. Placebo. Die mittlere Anzahl an Rezidiven pro Patientin betrug in den ersten 3 Monaten nach Behandlungsbeginn 0,43 in der Angocin®-Gruppe und 0,37 in der Placebo-Gruppe und über den gesamten Studienzeitraum von 6 Monaten 0,74 in der Angocin®-Gruppe und 0,63 in der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden als nicht signifikant angegeben (3 Monate: $p = 0,28$; 6 Monate: $p = 0,26$; $n = 174$).

Es ergibt sich für die Rezidivrate ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von UVA-E® und kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Angocin® im Vergleich zu Placebo.

Andere PT + Antibiotika im Vergleich zu Antibiotika

1 Studie (Sabadash 2017) berichtete Daten zur Operationalisierung „Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum“ für den Vergleich Canephron® N (enthält Liebstöckelwurzel, Rosmarinblätter und Tausendgüldenkraut) in Kombination mit Ofloxacin vs. Ofloxacin. Die Rezidivraten betragen 8,9 % in der Canephron® N-Gruppe und 17,8 % in der Ofloxacin-Gruppe in den ersten 6 Monaten nach Behandlungsbeginn und 15,5 % in der Canephron® N-Gruppe und 35,5 % in der Ofloxacin-Gruppe in den 12 Monaten nach Behandlungsbeginn. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden für beide Zeitpunkte als statistisch signifikant angegeben (Signifikanzschwelle bei $p < 0,05$; keine genaue Angabe der p -Werte; $n = 90$).

Es ergibt sich für die Rezidivrate ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Canephron® N in Kombination mit Ofloxacin im Vergleich zu Ofloxacin.

Cranberry-Präparate im Vergleich zu anderen PT

In der Studie Genovese 2018 wurde die Rezidivrate mit der Operationalisierung „Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum“ in 3 Behandlungsgruppen verglichen: DUTY® (enthält Bärentrauben, Birke und Berberitzen) in Kombination mit D-Mannose vs. DUTY® S (enthält Bärentrauben, Birke, Berberitzen und Makandi) in Kombination mit D-Mannose vs. Cistiflux® plus (enthält Cranberry und D-Mannose). Die Rezidivraten in den 6 Monaten nach Behandlungsbeginn betragen 16,7 % in der DUTY®-Gruppe (n = 24), 8,7 % in der DUTY® S-Gruppe (n = 23) und 29,2 % in der Cistiflux® plus-Gruppe (n = 24). Es wurden keine Angaben zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse gemacht.

Es ergibt sich für die Rezidivrate kein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Nutzen eines der untersuchten Präparate im Vergleich zu den anderen.

Cranberry-Präparat (Monopräparat) im Vergleich zu Cranberry-Präparat (Kombipräparat)

1 Studie (Salinas-Casado 2020) berichtete Daten zur Operationalisierung „Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum“ für den Vergleich Manosar® (enthält Proanthocyanidine [PAC] aus Cranberry, D-Mannose und weitere Inhaltsstoffe, siehe Tabelle 12) vs. PAC aus Cranberry. Die berichteten Rezidivraten betragen 27,8 % in der Manosar®-Gruppe und 50 % in der PAC-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde als statistisch signifikant angegeben (p = 0,002; n = 184).

Es ergibt sich für die Rezidivrate ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Manosar® im Vergleich zu PAC.

4.5.5 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur in einer einzigen Studie (Bruyere 2019) berichtet. In dieser Studie wurde die Lebensqualität mit dem Frageinstrument SF-36 [46] zum Studieneinschluss und zum Studienende erhoben. Die Autorinnen und Autoren der Studie berichteten, dass zwischen den beiden Gruppen – DUAB® (enthält Cranberry-Extrakt, Propolis und Zink) vs. Placebo – keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität festgestellt wurden (Detailergebnisse wurden nicht berichtet).

Es ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt auf einen Nutzen von DUAB® im Vergleich zu Placebo.

4.5.6 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Die verfügbaren Daten zu unerwünschten Ereignissen eignen sich nicht für zusammenfassende quantitative Analysen und Vergleiche zwischen den Studien, da die Angaben in den eingeschlossenen Studien mangelhaft und sehr unterschiedlich sind. Es fehlen Details zur Erhebung, wie etwaige getroffene Einschränkungen (z. B. Beschränkung auf behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse oder Fokus auf einen bestimmten Bereich) oder genaue Beschreibungen getroffener Einschränkungen (z. B. wie behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse definiert wurden). Die Schwere der unerwünschten Ereignisse (anhand einer standardisierten Skala) wurde in keiner Studie berichtet. Die berichteten Ergebnisse sind daher im Folgenden nur qualitativ zusammengefasst.

Cranberry-Präparate im Vergleich zu Placebo

1 Studie (Occhipinti 2016) berichtete keine Daten zu unerwünschten Ereignissen. 1 Studie (Vostalova 2015) berichtete ohne weitere Angaben, dass in beiden Studiengruppen keine unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden.

2 Studien (Stothers 2002 und Takahashi 2013) berichteten über einige unerwünschte Ereignisse, gaben aber nicht an, ob alle oder nur ausgewählte (zum Beispiel behandlungsbedingte) Ereignisse berichtet wurden. In der Studie Stothers 2002 wurden in der Placebo-Gruppe Kopfschmerzen (2 von 50 Patientinnen) und Übelkeit (2 von 50 Patientinnen), in der Cranberrysaft-Gruppe Reflux (3 von 50 Patientinnen) und in der Cranberry-Tabletten-Gruppe Übelkeit und häufigerer Stuhlgang (1 von 50 Patientinnen) berichtet. In der Studie Takahashi 2013 wurde berichtet, dass 1 von 106 Patientinnen in der Cranberry-Gruppe ein starkes Brennen („strong burning sensation“) nach der Einnahme verspürte, in der Placebo-Gruppe wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet.

In der Studie Koradia 2019 wurde ausschließlich über behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse berichtet. In der Cranberry-Gruppe berichteten 3 von 44 Patientinnen behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (2 Patientinnen berichteten Durchfall, 1 Patientin Blähungen), in der Placebo-Gruppe 0 von 45 Patientinnen.

In der Studie Stapleton 2012 wurde die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen allgemein berichtet. In der Cranberry-Gruppe hatten 29 von 120 Patientinnen (24,2 %) unerwünschte Ereignisse, in der Placebo-Gruppe 7 von 56 (12,5 %). Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde als nicht statistisch signifikant angegeben ($p = 0,7$). Es wurde berichtet, dass die unerwünschten Ereignisse hauptsächlich gastrointestinale und vaginale Beschwerden und Migräne waren.

2 Studien (Bruyere 2019 und Maki 2016) berichteten Daten zu schweren unerwünschten Ereignissen, die alle als nicht behandlungsbedingt eingestuft wurden (siehe Tabelle 27). Bei

Bruyere 2019 wurde darüber hinaus lediglich berichtet, dass die Verträglichkeit in beiden Studiengruppen gut war und keine wesentlichen Unterschiede beobachtet wurden. Bei Maki 2016 wurden auch noch Häufigkeiten spezifischer unerwünschter Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen aufgetreten waren, berichtet. Diese Häufigkeiten waren zwischen den beiden Gruppen nicht wesentlich unterschiedlich (siehe Tabelle 26). Außerdem wurde in der Studie Maki 2016 ein nicht näher beschriebener Fragebogen zur gastrointestinalen Verträglichkeit verwendet. Hier wurde berichtet, dass 8 Wochen nach Studienbeginn signifikant mehr Patientinnen in der Placebo-Gruppe erhöhte Übelkeit berichteten (1,6 % in der Cranberry-Gruppe vs. 5,9 % in der Placebo-Gruppe; $p = 0,044$; $n = 373$). Weitere Ergebnisse des Fragebogens wurden nicht berichtet. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Schaden durch Cranberry im Vergleich zu Placebo.

Cranberry-Präparate im Vergleich zu Antibiotika

In beiden Studien zum Vergleich Cranberry-Präparat vs. Antibiotika wurden die Häufigkeiten spezifischer unerwünschter Ereignisse berichtet (siehe Tabelle 26). Bei Beerepot 2011 wurden allgemeine und schwere unerwünschte Ereignisse getrennt berichtet. Für beide Kategorien wurde angegeben, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit zwischen den beiden Gruppen beobachtet wurden (keine genaueren Angaben). Bei McMurdo 2009 wurde berichtet, dass sich die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse zwischen den Gruppen nicht wesentlich unterschieden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden durch Cranberry im Vergleich zu TMP oder TMP-SMX.

Andere PT im Vergleich zu Placebo

In der Studie Larsson 1993 wurde ohne weitere Angaben berichtet, dass in beiden Studienarmen – UVA-E® (enthält Bärentraubenblätter und Löwenzahnwurzel und -kraut) vs. Placebo – keine unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden. In der Studie Albrecht 2007 wurde berichtet, dass 36 von 84 Patientinnen in der Angocin®-Gruppe (Angocin® enthält Meerrettichwurzel und Kapuzinerkressekraut) und 37 von 90 Patientinnen in der Placebo-Gruppe unerwünschte Ereignisse hatten. Beobachtete unerwünschte Ereignisse wurden ohne Angaben zur Häufigkeit in den Gruppen aufgelistet (siehe Tabelle 28). Es wurde angegeben, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand. Außerdem wurden die schweren unerwünschten Ereignisse in beiden Gruppen berichtet, die alle als nicht behandlungsbedingt eingestuft wurden (siehe Tabelle 27). Es ergibt sich in der Studie kein Anhaltspunkt für einen Schaden durch UVA-E® oder Angocin® im Vergleich zu Placebo.

Cranberry-Präparate im Vergleich zu anderen PT

In der Studie Genovese 2017 wurde ohne weitere Angaben berichtet, dass in allen 3 Studienarmen – DUTY® (enthält Bärentrauben, Birke und Berberitzen) in Kombination mit D-Mannose vs. DUTY® S (enthält Bärentrauben, Birke, Berberitzen und Makandi) in Kombination

mit D-Mannose vs. Cistiflux® plus (enthält Cranberry und D-Mannose) – keine unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden eines der untersuchten Präparate im Vergleich zu den anderen.

Cranberry-Präparat (Monopräparat) im Vergleich zu Cranberry-Präparat (Kombipräparat)

In der Studie Salinas-Casado 2020 – Vergleich Manosar® (enthält Proanthocyanidine [PAC] aus Cranberry, D-Mannose und weitere Inhaltsstoffe, siehe Tabelle 12) vs. PAC aus Cranberry – wurde berichtet, dass 12 von 90 Patientinnen in der Manosar®-Gruppe und 19 von 94 Patientinnen in der PAC-Gruppe unerwünschte Ereignisse hatten. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse wurden für beide Gruppen im Detail angegeben und unterschieden sich nicht wesentlich (siehe Tabelle 26). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Manosar® im Vergleich zu PAC.

4.5.7 Ergebnisse zu Mortalität

Daten zur Mortalität wurden nur in 1 Studie (Koradia 2019) explizit berichtet. Hier wurden in beiden Studienarmen (BKPro-Cyan vs. Placebo) 0 Todesfälle berichtet. Es ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt auf einen Nutzen oder Schaden durch BKPro-Cyan im Vergleich zu Placebo.

4.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

| | Mortalität | | Morbidität | | | | LQ |
|--|-------------------------------------|----------------------|--------------------------|-------------|-----------------------------------|----|--|
| | Gesamt mortalität / Gesamtüberleben | spezifische Symptome | Zeitraum bis zum Rezidiv | Rezidivrate | Entwicklung komplizierter Infekte | UE | gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) |
| Cb-Präparate vs. Placebo | | | | | | | |
| Cb-Präparate vs. Placebo | ↔ | - | ↗ | ↑ | - | ↔ | ↔ |
| Cb-Präparate vs. Antibiotika | | | | | | | |
| Cb-Präparat vs. TMP | - | - | ↔ | ↔ | - | ↔ | - |
| Cb-Präparat vs. TMP-SMX | - | - | ↘ | ↘ | - | ↔ | - |
| Andere PT vs. Placebo | | | | | | | |
| Angocin® vs. Placebo^c | - | - | - | ↔ | - | ↔ | - |
| UVA-E® vs. Placebo^d | - | - | - | ↗ | - | ↔ | - |
| Andere PT + Antibiotika vs. Antibiotika | | | | | | | |
| Canephron® N in Kombination mit Ofloxacin vs. Ofloxacin^e | - | ↔ | - | ↗ | - | - | - |
| Cb-Präparate vs. andere PT | | | | | | | |
| DUTY® vs. DUTY® S vs. Cistiflux® plus^f | - | - | - | ↔ | - | ↔ | - |
| Cb-Präparate vs. Cb-Präparate | | | | | | | |
| Manosar® vs. PAC^g | - | - | ↔ | ↗ | - | ↔ | - |
| <p>↑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen ↗: Anhaltspunkt für einen (höheren) (Zusatz-)Nutzen ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg -: keine Daten berichtet</p> <p>c: Angocin® enthält Meerrettichwurzel und Kapuzinerkressekraut. d: UVA-E® enthält Bärentraubenblätter und Löwenzahnwurzel und -kraut. e: Canephron® N enthält Liebstöckelwurzel, Rosmarinblätter und Tausendgüldenkraut.</p> | | | | | | | |

f: DUTY® enthält Bärentrauben, Birke und Berberitzen; DUTY® S enthält Bärentrauben, Birke, Berberitzen und Makandi; Cistiflux® plus enthält Cranberry und D-Mannose.

g: Manosar® enthält Cranberry und D-Mannose.

Cb: Cranberry; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PAC: Proanthocyanidine; TMP: Trimethoprim; TMP-SMX: Trimethoprim-Sulfamethoxazol

5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

5.1 Interventionskosten

Da PT nur teilweise als Arzneimittel und teilweise als Nahrungsergänzungsmittel oder Lebensmittel eingestuft sind, war eine standardisierte Erhebung der Interventionskosten aller in Frage kommenden Präparate nicht möglich. Daher wurde eine Auswahl jener Interventionen (und Vergleichsinterventionen) getroffen, die in den eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung untersucht wurden und die auf dem deutschen Markt (aktuell) erhältlich sind. Das waren verschiedene Cranberry-Produkte (teilweise kombiniert mit anderen Nahrungsergänzungen wie Propolis, Zink oder D-Mannose), 2 Kombinationspräparate mit anderen pflanzlichen Mitteln (Meerrettichwurzel und Kapuzinerkresse; Tausendgüldenkraut-, Liebstöckelwurzel- und Rosmarinblätter-Pulver) und 2 Antibiotika. Alle Mittel wurden zur Rezidivprophylaxe eingesetzt. Für eines der beiden Antibiotika sieht die Fachinformation ein begleitendes Monitoring des Blutbilds vor.

Als Quellen für die Kostenbestimmung dienten die Lauer-Taxe (LAUER-TAXE® Online 4.0 [47]), der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) [48] und Preisangaben in Online-Apotheken und im Versandhandel. Als Quellen für die Mengengerüste dienten die Angaben in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCTs und die Fachinformationen [51-54] (in Abstimmung mit dem beteiligten klinischen Experten). In den RCTs variierte die Dauer der Einnahme zur Rezidivprophylaxe zwischen 3 und 12 Monaten, die S3-Leitlinie gibt hier für die PT keine explizite Empfehlung ab. Die Absprache mit dem klinischen Experten ergab, dass in der Praxis von einem halben Jahr ausgegangen werden kann. Bei einer halbjährigen prophylaktischen Einnahme von Produkten mit Cranberry ergeben sich für die Patientinnen gerundete Kosten von etwa 60 € bis 190 € für die reinen Cranberry-Produkte und von 150 € bis 270 € für die Kombinationsprodukte. Die beiden anderen pflanzlichen Kombinationspräparate kommen gerundet auf 120 € und 320 €. Auch diese Kosten sind von den Patientinnen zu tragen, wobei hier aufgrund der Einstufung als Arzneimittel eine Erstattung durch einzelne Kassen als Satzungsleistung möglich ist. Die beiden Antibiotika verursachen Halbjahreskosten von knapp 125 € bis 130 € (Cotrimoxazol) und etwa 80 € (Trimethoprim), die abzüglich der Patientenzahlung von den Krankenkassen getragen werden. Die höheren Kosten bei Cotrimoxazol hängen mit dem hier begleitend notwendigen Blutbildmonitoring zusammen.

5.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien identifiziert werden: Stothers 2002 [42], Bosmans 2014 [50] und Eells 2014 [49].

5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Alle 3 gesundheitsökonomischen Evaluationen untersuchten die Rezidivprophylaxe mithilfe von Cranberry-Präparaten bei Patientinnen mit rezidivierender UZ ohne akute Symptome (≥ 2 [Stothers 2002], ≥ 3 [Bosmans 2014] bzw. 3 [Eells2014] UZ pro Jahr). Alle beziehen sich auf einen Zeitraum von 12 Monaten und berechnen die Kosten je verhinderte UZ (Kosten-Wirksamkeits-Analyse). 2 Studien (Bosmans 2014 und Eells 2014) stellen auch Kosten und qualitätsbereinigte Lebensjahre (QALYs) gegenüber (Kosten-Nutzwert-Analyse). Alle Analysen berücksichtigen direkte (medizinische und nicht medizinische) Kosten, unabhängig von ihrer Erstattungsfähigkeit, die Studie Bosmans 2014 inkludiert in einer Szenarioanalyse auch indirekte Kosten.

Die älteste Publikation, Stothers 2002, eine begleitende gesundheitsökonomische Evaluation zu einem RCT (berichtet in ein und derselben Publikation), verglich 2 **Cranberry-Produkte** – Tabletten mit konzentriertem Cranberrysaft 2-mal täglich und 250 ml ungesüßter, unverdünnter Cranberrysaft 3-mal täglich – **mit Placebo**. Die Studie wurde in Kanada durchgeführt.

Ebenfalls als begleitende gesundheitsökonomische Evaluation zu einem RCT (Beerepot 2011) wurde die Studie Bosmans 2014 durchgeführt, die die tägliche Einnahme von 500 mg **Cranberry-Extrakt mit** 480 mg des Antibiotikums **Trimethoprim-Sulfamethoxazol** verglich. Die Studie fand in den Niederlanden statt. Die Nutzwerte für die Berechnung in QALYs wurden aus den im RCT erhobenen Daten zur Lebensqualität umgerechnet (Details siehe Abschnitt A4.2.2).

Eine entscheidungsanalytische Modellierung (Eells 2014; Markov-Modell) verglich die tägliche Einnahme von **Cranberry-Tabletten mit insgesamt 5 weiteren Maßnahmen**: Akupunktur (monatlich), Östrogen-Prophylaxe (täglich), 100 mg Nitrofurantoin (täglich), symptomatische Selbstmedikation (bei Pilzinfektion) sowie keine Prophylaxe. Bezugsland waren die Vereinigten Staaten. Die Auswahl der Alternativen ergab sich aus einer systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (1966-2012). Berücksichtigt wurden nur Maßnahmen, die in mindestens 2 eingeschlossenen Studien untersucht wurden. Diese Studien dienten in der Modellierung auch als Quelle für die Nutzen-Outcomes. Die Nutzwerte für die Berechnung in QALYs wurden für „bedeutsame Outcomes“ anhand von Werten aus der Literatur geschätzt (ohne genauere Erläuterung). Die Autorinnen und Autoren untersuchten getrennt 2 Kostenperspektiven, jene der öffentlichen Kostenträger (im Gesundheitssystem) und jene der Patientinnen. Sie nahmen dabei an, dass die Kosten der Prophylaxe mit Cranberry und jener mit Akupunktur zur Gänze von den Patientinnen getragen werden und bei allen anderen Leistungen lediglich Zuzahlungen für die Patientinnen anfielen (ohne nähere Aufschlüsselung).

5.2.3 Ergebnisse und Limitationen der gesundheitsökonomischen Evaluationen

Die Studie zum Vergleich zwischen **2 Cranberry-Produkten und Placebo** (Stothers 2002) ergab, umgerechnet in € inflationiert auf das Jahr 2020, Kosten von 1627 € für die Verhinderung einer UZ durch die Cranberry-Tabletten-Prophylaxe und Kosten von 2869 € für die Verhinderung einer UZ durch die Cranberrysaft-Prophylaxe, beides im Vergleich zu Placebo. Als limitierend führt die Autorin unter anderem an, dass Placebo- und Cranberrysaft nicht exakt vergleichbar waren, dass die genaue Substanzkonzentration zwischen verschiedenen Produktchargen variieren konnte und dass die Adhärenz nur selbstberichtet erhoben wurde. Kritisch ist des Weiteren anzumerken, dass die Kostenperspektive in der Publikation nicht klar benannt oder begründet wird, weder Kostendaten noch -quellen transparent aufgeschlüsselt werden sowie die Angabe des Kostenjahres fehlt (für die Inflationsanpassung wurde 2001 als Kostenjahr angenommen). Auch fehlen Angaben zum Umgang mit Unsicherheit – es werden keine Sensitivitätsanalysen berichtet. Die Ergebnisse sind aufgrund der in einem anderen Gesundheitssystem erhobenen Kosten nicht direkt auf Deutschland übertragbar.

Der Vergleich einer UZ-Prophylaxe mit 500 mg-**Kapseln aus Cranberry-Extrakt** und einer mit Antibiotika (**Trimethoprim-Sulfamethoxazol**) (Bosmans 2014) ergab, dass die Prophylaxe mit Cranberry-Kapseln teurer war als die Antibiotika-Gabe und gleichzeitig weniger UZ verhindern konnte; auch die Patientenzufriedenheit und der errechnete Gewinn an qualitätsadjustierten Lebensjahren war mit der Cranberry-Prophylaxe geringer. Diese Ergebnisse zeigten sich auch in den Szenarioanalysen. Als limitierend benennen die Autoren den hohen Drop-out-Anteil in der Studie und die Tatsache, dass die durch eine erhöhte Antibiotikaresistenz entstehenden Kosten keine Berücksichtigung fanden. Resistente Bakterien könnten zum einen durch die Weiterverbreitung zu erhöhten Kosten für die Versichertengemeinschaft führen, zum anderen auf individueller Ebene teurere Behandlungen erfordern. Die Autoren erwähnen auch, dass die optimale Dosis für die Cranberry-Prophylaxe noch nicht geklärt sei und die Dosis in der Studie eventuell zu niedrig war. Kritisch ist des Weiteren anzumerken, dass die Kostenperspektive in der Publikation nicht klar benannt oder begründet und die (Höhe und Erhebung der) Interventionskosten nicht dargestellt werden. Auch wird nicht begründet, warum die Kosten von Nebenwirkungen in der Basisfallanalyse exkludiert und nur in einer Szenarioanalyse eingeschlossen werden. Die Ergebnisse sind aufgrund der in einem anderen Gesundheitssystem erhobenen Kosten nicht direkt auf Deutschland übertragbar.

Der breiter angelegte Vergleich (Eells 2014) einer UZ-Prophylaxe auf der Basis von 6 verschiedenen Maßnahmen – **Cranberry-Tabletten, Akupunktur, Östrogen-Behandlung, Nitrofurantoin, symptomatische Selbstmedikation und keine Prophylaxe** – zeigte, dass die Nitrofurantoin-Prophylaxe die meisten UZ pro Patientin und Jahr verhindern konnte, gefolgt von Akupunktur, Östrogen und Cranberry; ähnlich waren die Ergebnisse im Ranking bei den QALYs (Details siehe Abschnitt A4.2.3). Aus Perspektive der öffentlichen Kostenträger waren

Cranberry-Tabletten mit geringeren Kosten verbunden als keine Prophylaxe und konnten gleichzeitig die UZ-Häufigkeit reduzieren. Einen direkten Vergleich von Cranberry zu den anderen Alternativen berechneten die Autoren der Studie nicht. Die Ergebnisse zeigen, dass Cranberry verglichen zur Selbstmedikation sowohl teurer als auch wirksamer war, verglichen zu Nitrofurantoin jedoch sowohl kostengünstiger als auch weniger wirksam. Verglichen zur Östrogen-Prophylaxe war Cranberry kostensparend (und gleich wirksam), und verglichen zur Akupunktur war es teurer sowie weniger wirksam (Details siehe Tabelle 40). Die Kosten der Cranberry-Prophylaxe aus Patientenperspektive werden nur in einem nicht (mehr) erhältlichen Supplement dargestellt. Die nach Aussage der Studienautoren einflussreichsten Kostenparameter aus Kostenträgerperspektive waren in der Sensitivitätsanalyse die Kosten für Östrogen- und Antibiotika-Prophylaxe und aus Patientenperspektive jene für Cranberry- und Akupunktur-Prophylaxe (weitere Details siehe Abschnitt A4.2.3). Die Autoren führen mehrere Limitationen an: Unter anderem wurden verschiedene Faktoren wie Antibiotikaresistenzen, Medikationsadhärenz und seltene Nebenwirkungen nicht explizit einbezogen. Die zugrunde gelegten klinischen Studien hatten teils methodische Limitationen und die Ergebnisse zum Nutzen unterlagen möglicherweise einem Publikationsbias, da nur Ergebnisse publizierter Studien berücksichtigt worden waren (davon 2 zu Akupunktur, 4 zu Cranberry, 5 zu Östrogen, 6 zu Antibiotika und 3 zu Selbstmedikation). Die Autoren gehen methodisch jedoch nicht näher auf die durchgeführten Berechnungen zur quantitativen Synthese der Nutzenergebnisse ein. Auch ist kritisch anzumerken, dass nur Studien, die zu Placebo bzw. Nichtbehandlung vergleichen, inkludiert wurden und keine weitere Darstellung zur Qualität dieser Studien erfolgte. Die Durchführung einer Modellvalidierung wird nicht berichtet. Die Ergebnisse sind aufgrund der in einem anderen Gesundheitssystem erhobenen Kosten nicht direkt auf Deutschland übertragbar. Auch weichen die Einschlusskriterien für die zugrunde gelegten klinischen Studien, z. B. hinsichtlich des Studiendesigns, von denen der Nutzenbewertung des vorliegenden HTA-Berichts ab.

Zusammenfassend ergeben sich für die Cranberry-Prophylaxe in der Rezidivvermeidung damit eine höhere Wirksamkeit sowie höhere Kosten im Vergleich zu Placebo (Stothers 2002), wobei die Cranberry-Prophylaxe in einer anderen Studie, in der nur die Kosten aus Sicht der öffentlichen Kostenträger berücksichtigt werden (Eells 2014), sogar dominant gegenüber der Alternative keine Prophylaxe ist. Im Vergleich zu einer Antibiotika-Prophylaxe zeigen sich für die Cranberry-Prophylaxe sowohl niedrigere Wirksamkeit als auch höhere Kosten (Bosmans 2014). Berücksichtigt man nur die Kosten aus Sicht der öffentlichen Kostenträger, so ist die Cranberry-Prophylaxe jedoch kostengünstiger als die Antibiotika-Prophylaxe (Eells 2014). Neben der mangelnden Übertragbarkeit haben die Studien deutliche Qualitäts- und Transparenzmängel. Die identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen können daher nur sehr eingeschränkt für die Bewertung der Kosteneffektivität im vorliegenden HTA-Bericht verwendet werden.

6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

Weltweit zählen symptomatische Harnwegsinfektionen zu den häufigsten Infektionskrankheiten, von denen überwiegend Frauen betroffen sind [55]. Wiederkehrende Harnwegsinfekte bei Frauen können zu beträchtlichen individuellen Belastungen führen, negative Folgen für die Lebensqualität der Betroffenen haben und darüber hinaus auch gesellschaftlich relevante Aspekte aufweisen [56-58]. Gleichzeitig gehört die unkomplizierte Zystitis zu den häufigsten Gründen für die Verschreibung von Antibiotika [59]. Antibiotikaresistenzen stellen auch ein steigendes globales Problem dar, das als eines der großen Herausforderungen unserer Gesundheitssysteme betrachtet wird, welches auch mit steigenden Kosten verbunden ist [1,60,61]. Vor diesem Hintergrund wurde bei der Betrachtung ethischer und sozialer Aspekte auf das Problem der Antibiotikaresistenz ein besonderer Fokus gerichtet.

Zwar wurden im Zuge der Literaturrecherche keine Studien gefunden, in denen explizit ethische Aspekte oder Prinzipien zu pflanzlichen Mitteln bei Blasenentzündungen angesprochen werden. Die in die ethische und soziale Analyse einbezogenen Studien (siehe Quellenangaben in Tabelle 43 bis Tabelle 45), die sich mit dem Gebrauch von pflanzlichen Mitteln u. a. bei unkomplizierter Blasenentzündung auseinandersetzen, können jedoch mit ethischen Prinzipien sowie sozialen Aspekten in Beziehung gesetzt werden. Darüber hinaus liegen Studien vor, die sich ganz allgemein mit Antibiotikaresistenz aus ethischer Perspektive auseinandersetzen [60,62].

Ein relevanter Aspekt betrifft beispielweise das Prinzip der Autonomie. Dieses umfasst die Verpflichtung, selbstbestimmte Entscheidungen von Individuen zu respektieren und die Fähigkeit der Selbstbestimmung zu unterstützen. Einige Studien weisen darauf hin, dass Frauen gerne auf Antibiotika verzichten würden, wenn sie auf alternative Behandlungsmöglichkeiten hingewiesen werden [59,63]. Gleichzeitig wird aber auch darauf hingewiesen, dass Frauen sich mitunter nicht ernstgenommen fühlen, wenn sie keine Antibiotika verschrieben bekommen [59]. Dementsprechend wurde sowohl in einer prospektiven Kohortenstudie in Deutschland, als auch in einer Haushaltsbefragung in England berichtet, dass nur etwa 60 % der Frauen, denen wegen einer unkomplizierten UZ Antibiotika verschrieben wurden, diese auch eingenommen haben [14,64]. Oftmals entspricht der Einsatz von pflanzlichen Heilmitteln dem persönlichen Verständnis der Nutzerinnen und Nutzer zu Gesundheit und Krankheit und ihrem Bedürfnis nach Autonomie und Selbstfürsorge [65]. Gleichzeitig haben Nutzerinnen und Nutzer von pflanzlichen Heilmitteln oftmals wenig Wissen über Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten [66]. Die Fähigkeiten zur selbstbestimmten Entscheidung zu unterstützen, setzt ein sensibles Eingehen auf die Präferenzen der Patientinnen voraus und ist für eine gemeinsame Entscheidungsfindung

bezüglich der therapeutischen Möglichkeiten unabdingbar [59,63,64,67,68]. Die Prinzipien „Wohltun als Verpflichtung“ bzw. „Gutes zu tun“ [29], sowie Nutzen und Risiken gegeneinander abzuwägen, würden in diesem Fall bedeuten, auch pflanzliche Alternativen als integralen Bestandteil bei der Behandlung und Prävention von unkomplizierter Zystitis miteinzubeziehen, sofern Hinweise zu deren Wirksamkeit vorliegen und die Evidenzlage transparent kommuniziert wird [55,59,60]. Die Förderung der Kenntnisse und Fähigkeiten der Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer bezüglich pflanzlicher Heilmittel könnte den Patientinnen eine evidenzbasierte Beratung zugänglich machen [66]. Diese könnte dazu beitragen, dass betroffene Frauen eher jene pflanzlichen Mittel wählen, bei denen es zumindest Hinweise auf einen Nutzen gibt und sie in ihrem Autonomiebedürfnis bestärkt werden. Die Wichtigkeit einer partizipativen Entscheidungsfindung speziell bei der Entscheidung über antibiotische Therapie wird auch in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie betont [1].

Neben der Nutzen-Schadens-Abwägung auf individueller Ebene hat die Therapiewahl bei Zystitis aufgrund der zunehmenden Verbreitung resistenter Bakterienstämme Auswirkungen auf gesellschaftlicher Ebene. Ein reflektierter, sparsamer Einsatz von Antibiotika ist auch ein relevanter Aspekt im Sinne der (Generationen-)Gerechtigkeit, denn auch zukünftige Patientinnen und Patienten haben ein Recht darauf, vor dem Schaden der Antibiotikaresistenzen geschützt zu werden [62]. Zusammenfassend könnte ein Spannungsfeld entstehen, zwischen dem aktuellen individuellen Nutzen und der gesellschaftlichen Perspektive, das wiederum im Sinne der Autonomie den betroffenen Patientinnen transparent kommuniziert werden sollte.

6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten

Mittels entsprechender Suchkriterien konnten 5 Studien gefunden werden, die sich explizit mit sozialen Aspekten auseinandersetzen. In diesen Studien wird sowohl auf gesellschaftliche als auch auf individuelle Belastungen hingewiesen, die mit wiederkehrenden Harnwegsinfekten verbunden sind [56-58,69,70]. Gesellschaftliche Belastungen umfassen beispielsweise wirtschaftliche Belastungen durch Arbeitsausfall, Arztbesuche und Komorbiditäten. Als persönliche Belastungen werden klinische Belastungen, Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten und am Arbeitsplatz, mangelnde Konzentration und Ängste genannt, die soziale und psychologische Auswirkungen haben können und die Lebensqualität negativ beeinflussen. Ebenso können wiederkehrende Harnwegsinfekte mit erheblichen individuellen als auch gesellschaftlichen Kosten verbunden sein [57,70]. Die sozialen Auswirkungen von rezidivierenden Harnwegsinfekten können bei prämenopausalen berufstätigen Frauen besonders ausgeprägt sein [57]. Medina et al. weisen in ihrer Studie darauf hin, dass die Behandlung eines Harnwegsinfekts allein oft nicht ausreicht, um die Lebensqualität einer Patientin oder eines Patienten zu verbessern. Die oft vernachlässigten Auswirkungen der Therapie auf die Lebensqualität sollten deshalb als Teil der Behandlungseffektivität

berücksichtigt werden [57]. Ebenso kommt einer angemessenen Prophylaxe sowohl im Hinblick auf die Lebensqualität der Betroffenen als auch im Hinblick auf gesellschaftliche Belastungen eine hohe Bedeutung zu [57].

Im Zusammenhang mit sozialen Aspekten spielt die Leistbarkeit der pflanzlichen Heilmittel eine wichtige Rolle, auch im Hinblick auf das ethische Prinzip der Gerechtigkeit. Zwar würden viele Frauen gern auf Antibiotika verzichten bzw. den Antibiotikaeinsatz hinausschieben, wenn ihnen diese Option angeboten wird [59,67]. Die Kosten für pflanzliche Heilmittel werden aber zumeist von den Betroffenen privat getragen (siehe auch Abschnitt 6.3) [59,66]. Daher können finanzielle Aspekte für die Betroffenen bei der Wahl der Therapie eine Rolle spielen. Dieser Aspekt wurde auch von allen Interviewpartnerinnen angesprochen, die im Rahmen der Recherchen zu diesem HTA befragt wurden (siehe Abschnitt A6.2). Darüber hinaus wurde im Rahmen der Recherchen zu diesem HTA sichtbar, dass pflanzliche Mittel am Markt sehr unterschiedlich kategorisiert sind, wie beispielsweise als Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel oder Lebensmittel. Dementsprechend sind Aufmachung, Bewerbung und Informationsgehalt (z. B. bezüglich Inhaltsstoffe und Wirkung) sehr unterschiedlich. Damit ist es für Betroffene schwer, sich gehaltvolle Informationen zu beschaffen. Für die Betroffenen wäre es hilfreich, wenn unabhängig untersuchte, evidenzbasierte, transparent dargestellte Informationen niederschwellig – z. B. über einschlägige Websites – verfügbar wären. Die Ergebnisse der Betroffenenbefragung weisen darauf hin, dass Betroffene bereit sind, verschiedenste Möglichkeiten zum Management von rezidivierenden Blasenentzündungen auszuprobieren und dabei auf Informationen von Ärztinnen und Ärzten und Apotheken aber auch aus dem Freundes- und Familienkreis und aus dem Internet zurückgreifen (siehe Abschnitt A6). Um ein adäquates Selbstmanagement der betroffenen Frauen zu unterstützen sind eine gute Kommunikation und Aufklärung sowie die Verfügbarkeit einer Ärztin bzw. eines Arztes Voraussetzung [59,64,68].

6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten

6.3.1 Pflanzliche Arzneimittel

Definition

Arzneimittel sind laut § 2 Abs. 1 AMG Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, Krankheiten oder krankhafte Beschwerden zu lindern, zu heilen oder zu verhüten (sogenannte Präsentationsarzneimittel) oder die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen bzw. eine medizinische Diagnose zu erstellen (sogenannte Funktionsarzneimittel) [71].

Mit dieser Definition wurde Artikel 1 der EU-Richtlinie 2001/83/EG (Arzneimittelrichtlinie) in deutsches Recht umgesetzt. Laut § 4 (29) AMG sind pflanzliche Arzneimittel jene Arzneimittel,

die als Wirkstoff ausschließlich einen oder mehrere pflanzliche Stoffe oder eine oder mehrere pflanzliche Zubereitungen oder eine oder mehrere solcher pflanzlichen Stoffe in Kombination mit einer oder mehreren solcher pflanzlichen Zubereitungen enthalten. [71]

Marktzulassung

Um Arzneimittel produzieren zu dürfen, ist gemäß § 13 Absatz 1 AMG eine Herstellererlaubnis nötig. Hierfür ist ein positives Ergebnis der klinischen Prüfung des Medikaments gemäß § 21 AMG die Voraussetzung. Im Rahmen dieser Prüfung muss die Wirkung des Arzneimittels positiv bewertet sein und es werden besonders auch Neben- und Wechselwirkungen betrachtet. Mit der Arzneimittelzulassung ist in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte befasst.

Für Phytotherapeutika, die wie alle Arzneimittel der Zulassungspflicht unterliegen, sieht das AMG abhängig vom Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse unterschiedliche Genehmigungsverfahren vor. Diese umfassen dieselben Zulassungsdossiers wie für Arzneimittel auf synthetischer Basis, aber auch extra für pflanzliche Arzneimittel vorgesehene Verfahren:

- **Vollständiges Dossier:**

Soll ein pflanzliches Arzneimittel uneingeschränkt zugelassen werden, sind dieselben wissenschaftlichen Wirknachweise zu erbringen wie bei der Zulassung eines synthetischen Präparats. Dies beinhaltet methodisch entsprechend durchgeführte doppelblinde Studien mit einer ausreichend großen Patientenzahl [72].

- **Bibliographisches Dossier:**

Alternativ gibt es eine Sonderform des Zulassungsantrags, bei dem keine eigenen präklinischen oder klinischen Daten vorgelegt werden müssen. Voraussetzung dafür ist, dass die Wirkstoffe des pflanzlichen Arzneimittels eine anerkannte Wirksamkeit sowie eine annehmbare Unbedenklichkeit aufweisen und innerhalb der europäischen Gemeinschaft in den vergangenen 10 Jahren medizinische Verwendung fanden. Um dies nachzuweisen, müssen anhand von öffentlich zugänglichen und anerkannten Quellen die relevanten präklinischen und klinischen Aspekte des Arzneimittels dargelegt werden [72].

- **Registrierung als traditionelles pflanzliches Arzneimittel:**

Eine weitere Möglichkeit ist die Registrierung von Phytotherapeutika als traditionelles Arzneimittel. Dabei ist die Wirksamkeit nicht im Rahmen von produktspezifischen klinischen Studien, sondern in Form eines sogenannten Traditionsbelegs darzulegen, auf dessen Basis die Plausibilität der Wirksamkeit angenommen wird. Grundvoraussetzung ist, dass das Präparat für mindestens 30 Jahre in medizinischer Verwendung war, zudem muss es bei Antragstellung mindestens 15 Jahre lang in der EU verwendet worden sein. Eine Registrierung

als traditionelles pflanzliches Arzneimittel ist nur möglich, wenn für die Anwendung keine ärztliche Aufsicht notwendig ist, sprich keine Diagnose, Verschreibung oder Überwachung stattfinden muss. Zudem müssen die beantragten Stärken bzw. Dosierungen unbedenklich sein und die Anwendung darf nur oral, äußerlich oder inhalativ stattfinden.

Erstattung und Nutzung

Der Anspruch einer Erstattung von Arzneimitteln durch die gesetzliche Krankenversicherung umfasst ausschließlich apothekenpflichtige und verschreibungspflichtige Arzneimittel. Nicht apothekenpflichtige bzw. apothekenpflichtige, aber nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind somit von einer Erstattung ausgeschlossen [71].

Der überwiegende Teil der pflanzlichen Arzneimittel ist nicht verschreibungspflichtig und somit auch nicht erstattungsfähig, dies betrifft auch die pflanzlichen Arzneimittel, die zur Behandlung von Urozystitis verwendet werden. Jedoch dürfen Krankenkassen seit 2012 gemäß § 11 Absatz 6 SGB V ihren Versicherten verschiedene Leistungen anbieten, wenn sie vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nicht ausgeschlossen sind. Unter diese sogenannten Satzungsleistungen fallen auch nicht verschreibungspflichtige apothekenpflichtige Arzneimittel. Diese können somit von Krankenkassen auf freiwilliger Basis erstattet werden, wobei meist ein Jahresbudget pro versicherter Person festgelegt ist. Laut einer Übersicht des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie (BPI) erstatteten 2021 rund 70 der 103 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland rezeptfreie Arzneimittel, die Mehrzahl fokussiert sich dabei auf pflanzliche, homöopathische und anthroposophische OTC-Arzneimittel [73].

6.3.2 Nahrungsergänzungsmittel

Pflanzliche Stoffe können nicht nur in Arzneimitteln Anwendung finden, es gibt weitere Produktgruppen mit ähnlichen Eigenschaften, die jedoch unterschiedlichen rechtlichen Rahmenbedingungen unterliegen. Ein Beispiel hierfür sind Nahrungsergänzungsmittel, die wesentlich weniger reguliert sind, aber oft in arzneimitteltypischen Formen, z. B. als Tabletten, angeboten werden. Es ist nicht möglich, dass ein Produkt gleichzeitig 2 Produktgruppen zugeordnet ist, wohl aber kann ein Produkt mit sehr ähnlichen Eigenschaften in einer anderen Produktgruppe angesiedelt sein [74]. Eine Unterscheidung, um welche Produktgruppe es sich handelt, ist dabei sowohl vonseiten der Verbraucherinnen und Verbraucher bzw. Patientinnen und Patienten als auch vonseiten des Fachpersonals häufig nicht einfach [75].

Definition

Nahrungsergänzungsmittel werden laut § 1 der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV) definiert und sind danach Lebensmittel mit 3 Eigenschaften [76]:

- 1) Zweckbestimmung: Sie dienen dazu, die allgemeine Ernährung zu ergänzen.
- 2) Zusammensetzung: Sie enthalten ein Konzentrat von Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung allein oder in Zusammensetzung.
- 3) Darreichungsform: Sie werden in dosierter Form, insbesondere in Form von Kapseln, Pastillen, Tabletten, Pillen und anderen ähnlichen Darreichungsformen, Pulverbeuteln, Flüssigampullen etc. in den Verkehr gebracht.

Dabei sind mit „Nährstoffen“ laut § 1 Abs. 2 NemV die Vitamine und Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente) gemeint, unter „sonstige Stoffe mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung“ fallen beispielsweise Aminosäuren, essentielle Fettsäuren, Ballaststoffe sowie Pflanzen- und Kräuterextrakte.

Marktzulassung

Als Lebensmittel gelten für die Nahrungsergänzungsmittel die entsprechenden allgemeinen Vorschriften des Lebensmittelrechts, wobei sich die wichtigste Regelung in Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 (Basis-VO) befindet. Danach müssen alle Lebensmittel, die in den Verkehr gebracht werden sollen, sicher und somit gesundheitlich unbedenklich sein. Gemäß Art. 17 Basis-VO ist primär die Lebensmittelunternehmerin oder der Lebensmittelunternehmer für die Gewährleistung der Sicherheit des Lebensmittels verantwortlich [77]. Eine Zulassungspflicht mit einer entsprechenden Nutzen-Risiko-Abschätzung wie bei Arzneimitteln gibt es bei Nahrungsergänzungsmitteln nicht.

Die spezifischen Rechtsvorschriften für Nahrungsergänzungsmittel sind in der NemV enthalten, welche die EU-Richtlinie 2002/46/EG in deutsches Recht umsetzt. Die Verordnung enthält Vorschriften über die in Nahrungsergänzungsmitteln erlaubten Vitamine, Mineralstoffe und deren Verbindungen, die Anzeigepflicht sowie Vorschriften zur Kennzeichnung [76]:

- In Nahrungsergänzungsmitteln erlaubte Stoffe
 - Es ist EU-weit geregelt, welche Nährstoffe, sprich Vitamine und Mineralstoffe und deren Verbindungen, in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden dürfen. Diese sind in den Listen in den Anhängen I und II der Richtlinie 2002/46/EG festgehalten.
 - Für Pflanzen- und Kräuterextrakte, die unter die Kategorie „sonstige Stoffe mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung“ fallen, sind die Regelungen jedoch anders und weniger spezifisch. Für die sogenannten sonstigen Stoffe in Nahrungsergänzungsmitteln gibt es weder Negativ- noch Positivlisten, lediglich über

die Anreicherungs-Verordnung (Verordnung (EG) Nr. 1925/2006) sind 2 Stoffe verboten.

- Anzeigepflicht
 - Die Anzeigepflicht sieht vor, dass eine Herstellerin bzw. ein Hersteller oder eine Importeurin bzw. ein Importeur das entsprechende Nahrungsergänzungsmittel spätestens beim ersten Inverkehrbringen der zuständigen Behörde, sprich dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), anzeigen muss.
 - Die Anzeige des Nahrungsergänzungsmittels wird entsprechend geprüft und an das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft sowie an die für die Lebensmittelüberwachung zuständigen obersten Landesbehörden weitergeleitet. In Verkehr gebracht werden darf das Nahrungsergänzungsmittel jedoch zeitgleich mit der Anzeige.
- Vorschriften zur Kennzeichnung
 - Hinsichtlich der Kennzeichnung von Nahrungsergänzungsmitteln ist auf die Vorschriften des LMIV sowie der NemV zu verweisen. Beispielsweise dürfen Nahrungsergänzungsmittel nur als solche bezeichnet werden (LMIV) und zudem müssen die Namen der Nährstoffe bzw. sonstigen Stoffe sowie die empfohlenen täglichen Verzehrmenen genannt sein.
 - Auch ist darauf hinzuweisen, dass die Einnahme des Produkts keine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung ersetzt.
 - Zudem ist festgelegt, dass Werbung für Nahrungsergänzungsmittel keine Aussagen zur Beseitigung, Linderung und Verhütung von Krankheiten machen und nicht den Anschein von Arzneimitteln geben darf.

Erstattung

Nahrungsergänzungsmittel sind von der Versorgung ausgeschlossen, sie werden somit grundsätzlich nicht von der Krankenkasse erstattet und sind von der Patientin oder dem Patienten selbst zu bezahlen [78].

6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten

Die orientierende Recherche ergab 6 Dokumente und andere Quellen zu organisatorischen Aspekten des Einsatzes von Phytotherapeutika bei erwachsenen Patientinnen in Deutschland. Diese wurden ausschließlich über Handsuche in Quellen außerhalb von MEDLINE identifiziert.

Die Einnahme von pflanzlichen Arzneimitteln bzw. Nahrungsergänzungsmitteln bei Urozystitis findet mittels Tabletten, Kapseln, Säften oder Tee statt und kann von den Patientinnen eigenständig zu Hause durchgeführt werden. Die jeweiligen pflanzlichen Arzneimittel bzw.

Nahrungsergänzungsmittel sind frei verfügbar und somit gut zugänglich, auch wenn zumeist keine Kostenerstattung stattfindet (siehe Abschnitt 6.3). Phytotherapeutika können von Ärztinnen und Ärzten im Rahmen der gängigen Untersuchungen empfohlen werden, es ergeben sich dementsprechend keine Änderungen in den Voraussetzungen der Leistungserbringung bzw. Änderungen im Hinblick auf die Strukturqualität.

Im Hinblick auf die Akzeptanz von Phytotherapie kann davon ausgegangen werden, dass diese bei Patientinnen in Deutschland allgemein als hoch einzustufen ist. Alternative Behandlungsmöglichkeiten bei Urozystitis werden als attraktiv beschrieben und vermutlich gut angenommen [59,63,66]. Im Hinblick auf die Einstellung der Ärztinnen und Ärzte zur Phytotherapie konnten nur Studien, die sich indikationsübergreifend auf die Empfehlung von pflanzlichen Arzneimitteln beziehen, identifiziert werden [79,80]. Dabei zeigen sich Hinweise darauf, dass eine Empfehlung für den Einsatz pflanzlicher Arzneimittel unter Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmedizinerern gängig ist, dies kann somit auch in Bezug auf die Behandlung von Blasenentzündungen vermutet werden.

7 Zusammenführung der Ergebnisse

Die Frage, ob PT wirksam sind, lässt sich aufgrund der verfügbaren Evidenz aus RCTs **nur beschränkt und für ausgewählte Mittel beantworten**. Für viele der für diesen HTA-Bericht relevanten PT (siehe Übersicht in Tabelle 1) sind keine RCTs verfügbar.

Die meisten Daten liegen für Cranberry-Präparate vor. Hier ergibt sich ein **Hinweis auf einen Nutzen von Cranberry im Vergleich zu Placebo bei der Vermeidung von Rezidiven**. In den vorliegenden Studien wurden verschiedene Cranberry-Präparate mit unterschiedlichen Zusammensetzungen untersucht. Es lässt sich **nicht abschließend beantworten, ob sich die Studienergebnisse auf alle verfügbaren Präparate, die Cranberry enthalten, extrapolieren lassen**. Bei den anderen untersuchten PT gibt es Anhaltspunkte für einen Nutzen eines Präparats aus Bärentraubenblättern und Löwenzahn im Vergleich zu Placebo sowie für einen Zusatznutzen (in der Kombination mit Antibiotika) eines Präparats aus Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut im Vergleich zu der alleinigen Behandlung mit Antibiotika bei der Vermeidung von Rezidiven. Auffällig ist, dass nur eine einzige der 15 in diesen HTA eingeschlossenen Studien Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtete, obwohl wiederkehrende Blasenentzündungen mit vielen persönlichen Belastungen für die Betroffenen verbunden sein können (siehe Abschnitte 4.3 und 6.2) [57,70]. Die verfügbaren Studien liefern keinen Anhaltspunkt zur Wirksamkeit von PT zur Reduktion spezifischer Symptome bei Frauen mit rezidivierender unkomplizierter UZ. Daher lassen sich **keine Aussagen zur Wirksamkeit von PT bei der Akutbehandlung von UZ** in dieser Gruppe machen.

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie empfiehlt eine antibiotische Langzeitprävention (3 bis 6 Monate) nur „nach Versagen der allgemeinen vorbeugenden Maßnahmen und der nichtantibiotischen Therapien [...] bei hohem Leidensdruck der Patienten“ [1]. Vor diesem Hintergrund ist daher die Frage nach der Wirksamkeit von **PT im Vergleich zu Antibiotika bei der Langzeitprävention vorrangig für eine begrenzte Untergruppe** von Frauen mit rezidivierender unkomplizierter UZ relevant. Für diesen Vergleich gibt es einen Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen bei der Vermeidung von Rezidiven von Cranberry-Extrakt im Vergleich zur Antibiotikakombination TMP-SMX.

Im Gegensatz zur Langzeitprävention wird in der S3-Leitlinie die **Verschreibung von Antibiotika** – unter den Maßgaben rationaler Antibiotikaaanwendung und partizipativer Entscheidungsfindung mit den Patientinnen – **für die Akutbehandlung von UZ** empfohlen [1,15]. Hinweise darauf, dass in der Praxis häufig Antibiotika für UZ verschrieben werden, liefern Studien und Verschreibungsdaten (siehe Abschnitt 1.3) [13,14]. Die durchgeführten Betroffeneninterviews bestätigen diesen Eindruck. Die häufige Verschreibung von Antibiotika birgt Risiken nicht nur auf individueller, sondern durch die **Entstehung und Verbreitung resistenter Bakterienstämme** vor allem auch auf gesellschaftlicher Ebene. Multiresistente

Bakterienstämme werden von der WHO als eine der größten Herausforderungen für die öffentliche Gesundheit eingestuft [61]. Auch in den identifizierten gesundheitsökonomischen Studien wurde darauf hingewiesen, dass Antibiotikaresistenzen mit gesellschaftlichen Kosten einhergehen, die im Rahmen dieser Studien nicht quantifizierbar waren [42,49,50]. Es liegen keine Daten aus RCTs für den Vergleich der Wirksamkeit von PT und Antibiotika bei der Akutbehandlung von UZ vor.

Aus Studien sowie aus den Betroffeneninterviews geht hervor, dass viele betroffene Patientinnen PT gegenüber positiv eingestellt sind und bei der Behandlung von UZ auch gern auf Antibiotika verzichten würden, wenn eine geeignete pflanzliche Alternative verfügbar ist. Die meisten der in den Studien zur Nutzenbewertung untersuchten und in Deutschland erhältlichen PT sind als Lebensmittel – meist in der Untergruppe der **Nahrungsergänzungsmittel** – eingestuft und somit **vollständig von der Erstattung ausgeschlossen**. Auch die 2 als Arzneimittel eingestuften Präparate unterliegen im Gegensatz zu den Antibiotika nicht der Verschreibungspflicht und können somit nur als Satzungsleistung einzelner Krankenkassen erstattet werden. **Finanzielle Aspekte können die Therapiewahl** der Patientinnen also beeinflussen. Die Kosten für eine Langzeitprävention mit den in der Nutzenbewertung untersuchten Präparaten bzw. mit vergleichbaren in Deutschland erhältlichen Produkten belaufen sich auf etwa **60 € bis 320 € bei pflanzlichen Präparaten und etwa 80 € bis 130 € bei Antibiotika bei einer angenommenen Einnahmedauer von 6 Monaten** – wobei die Patientenzuzahlung bei den Antibiotika-Kosten rund ein Viertel ausmacht.

Die betroffenen Patientinnen sind mit einem **sehr unübersichtlichen Markt** an pflanzlichen Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln konfrontiert. Nahrungsergänzungsmittel dürfen zwar nicht mit Aussagen zur Beseitigung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten werben, in der Praxis kommt dies allerdings dennoch vor [81,82].

8 Diskussion

8.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Die für diesen HTA-Bericht gesichteten systematischen Übersichtsarbeiten wurden hinsichtlich der jeweils eingeschlossenen Primärstudien geprüft, um gegebenenfalls weitere für die Nutzenbewertung relevante Studien zu identifizieren. Darüber hinaus wurden die bestehenden systematische Übersichtsarbeiten nicht systematisch aufbereitet und auch nicht hinsichtlich ihrer methodischen Qualität untersucht. Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass die Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von Cranberry bei unkomplizierter rezidivierender UZ zu ähnlichen Schlussfolgerungen wie dieser HTA-Bericht kommen. Zwar weisen einige der durchgeführten Metaanalysen auf eine Wirksamkeit hin, die Ergebnisse sind aber aufgrund verschiedener Limitationen mit Unsicherheit behaftet. Hierbei wurde unter anderem hervorgehoben, dass die untersuchten Dosierungen unterschiedlich und nicht klar beschrieben sind und dass die Definitionen von UZ bzw. einem Rezidiv unterschiedlich sind [83,84]. Die Unklarheit bei der Dosierung und die dadurch eingeschränkte Vergleichbarkeit wurde auch in den eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien hervorgehoben [42,49,50]. Diese bezogen sich nur auf die Cranberry-Prophylaxe und zeigen hierfür ebenfalls eine geringere Wirksamkeit und gleichzeitig höhere Gesamtkosten bei der Cranberry- versus der Antibiotika-Prophylaxe – bei Nichtberücksichtigung der Kosteneffekte aus Antibiotikaresistenzen – sowie eine höhere Wirksamkeit und gleichzeitig höhere Kosten der Cranberry- versus keiner Prophylaxe.

8.2 HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien

In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie wird die Evidenzlage zu PT zur Behandlung von UZ ebenfalls als unzureichend eingestuft. Die Studiendaten zu Cranberry werden als widersprüchlich beurteilt, weshalb zu Cranberry keine Empfehlung ausgesprochen wird. Weiters wird angemerkt, dass bei Frauen mit häufig rezidivierender UZ verschiedene PT in Erwägung gezogen werden können, es werden aber keine konkreten Empfehlungen für spezifische PT ausgesprochen [1].

8.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Auf Basis des Anliegens der Fragestellenden wurde dieser HTA-Bericht auf Studien zu Frauen mit rezidivierender UZ beschränkt. Für die Teilfragestellung zur Wirksamkeit bei der Akutbehandlung von symptomatischen Episoden lässt sich mangels Studiendaten für diese Population keine Aussage treffen (siehe dazu Endpunkt spezifische Symptome). Diese Frage ist allerdings für die betroffenen Patientinnen und aufgrund der möglichen Vermeidung eines Antibiotikaeinsatzes auch gesellschaftlich sehr relevant. Daten aus Studien, die die Wirksamkeit bei UZ allgemein – ohne Einschränkung auf Frauen mit rezidivierender UZ – untersuchten, könnten auch für diese Population relevant sein, wurden im vorliegenden HTA-

Bericht aber nicht untersucht. Allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass sich die Wirksamkeit von PT bei der Akutbehandlung von UZ im Allgemeinen und bei der Akutbehandlung von symptomatischen Episoden bei Frauen mit rezidivierender UZ unterscheidet – auch dies müsste in Studien untersucht werden.

RCTs waren nur für einige der relevanten PT verfügbar und der Anreiz für die Herstellerinnen und Hersteller von PT-Präparaten, aufwendige und teure klinische Studien durchzuführen, ist möglicherweise gering, weil ein Wirksamkeitsnachweis für die Vermarktung dieser Produkte nicht notwendig ist. Daher ist nicht auszuschließen, dass aus nicht-randomisierten Studien (z. B. Beobachtungsstudien) zusätzliche relevante Informationen zu gewinnen wären.

Die verschiedenen in diesem HTA-Bericht zu untersuchenden PT wurden auf Basis der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, eines von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) veröffentlichten Registers und von Ergänzungen durch einen Facharzt für Urologie und eine in Deutschland tätige Apothekerin zusammengestellt. Daher sollten alle für den deutschen Markt relevanten PT abgedeckt sein. Es lässt sich aber nicht ausschließen, dass Studien, die nicht in diesen HTA-Bericht eingeschlossen wurden, Daten zu PT liefern, die beispielweise über den Onlinehandel auch für Patientinnen in Deutschland erhältlich sind. Allerdings wurden in der systematischen Literatursuche neben den ausgewählten PT auch allgemeine Suchbegriffe wie Phytotherapie als Schlagworte benutzt. Es wurde nur eine einzige Studie ausschließlich aus dem Grund, dass eine andere PT untersucht wurde, ausgeschlossen [85].

8.4 Dosierung von Cranberry-Präparaten

Eine Schwierigkeit bei der Nutzenbewertung von Cranberry-Präparaten liegt darin, dass zwar mehrere randomisierte Studien verfügbar sind, die Angaben zur Dosierung der verfügbaren bzw. in den Studien untersuchten Präparate aber sehr ungenau sind. Dies wurde auch in gesundheitsökonomischen Studien und Übersichtsarbeiten hervorgehoben [42,49,50,83]. Während pflanzliche Mittel – anders als synthetisch hergestellte Präparate – natürlichen Schwankungen unterliegen können, wäre es dennoch möglich, die Unsicherheiten bezüglich der Dosierung und Zusammensetzung durch genaue Angaben zum Herstellungsprozess zu reduzieren. Eine Möglichkeit zur Standardisierung von Cranberry-Produkten könnten Angaben zum Gehalt an Proanthocyanidinen (PAC) sein, welchen aufgrund mikrobiologischer Versuche potenzielle Wirkungen von Cranberry zugeschrieben wurden. Eine solche Angabe wurde zwar in manchen der eingeschlossenen Studien gemacht, allerdings gibt es unterschiedliche Verfahren zur Bestimmung des PAC-Gehalts, die unterschiedliche Ergebnisse liefern können [43]. Genaue Angaben zum Messverfahren fehlten wiederum in den Studien. Darüber hinaus ist zu beachten, dass sich selbst bei einheitlicher Dosierung die Bioverfügbarkeit von PAC oder anderen Inhaltsstoffen von Cranberry aufgrund der Darreichungsform (z. B. Saft vs. Tablette) unterscheiden kann. Eine aktuelle Studie, die nach

dem Abschluss der systematischen Literatursuche für diesen HTA-Bericht veröffentlicht wurde, untersuchte die Wirksamkeit verschiedener PAC-standardisierter Dosierungen von Cranberry-Präparaten [86]. Zukünftige darauf aufbauende Studien könnten zu klareren Aussagen zum Nutzen von Cranberry beitragen.

9 Schlussfolgerung

Der Nutzen von Phytotherapeutika im Vergleich zu einer anderen oder keiner Behandlung bei erwachsenen Frauen mit unkomplizierter rezidivierender Urozystitis wurde in 15 Studien untersucht, die den Einschlusskriterien dieses HTA-Berichts entsprachen. Von den 34 Pflanzen(teilen), die vorab als relevant für diesen HTA-Bericht identifiziert wurden, wurden 9 in den eingeschlossenen Studien untersucht.

Die meisten Studien untersuchten Präparate, die Cranberry enthalten. Hier ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Cranberry im Vergleich zu Placebo bei der Verringerung der Rezidivrate und bei der Verlängerung des Zeitraums bis zum ersten Rezidiv. Im Vergleich mit Antibiotika ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cranberry bei der Rezidivvermeidung im Vergleich mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Abseits von Cranberry gibt es vereinzelte Studienergebnisse zu Präparaten, die folgende Pflanzen(teile) enthalten: ein Präparat mit Meerrettichwurzel und Kapuzinerkressekraut, ein Präparat mit Bärentraubenblättern und Birke, ein Präparat mit Bärentraubenblättern und Löwenzahn und ein Präparat mit Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut. Hierbei gibt es Anhaltspunkte für einen Nutzen eines Präparats aus Bärentraubenblättern und Löwenzahn im Vergleich zu Placebo sowie für einen Zusatznutzen (in der Kombination mit Antibiotika) eines Präparats aus Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut im Vergleich zu der alleinigen Behandlung mit Antibiotika bei der Vermeidung von Rezidiven. Zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität, Entwicklung komplizierter Infekte, spezifische Symptome und Mortalität liegen nur sehr wenige Daten vor. Es ergeben sich für Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Anhaltspunkte für einen Nutzen von Cranberry-Präparaten im Vergleich zu Placebo. Für spezifische Symptome ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von einem Präparat aus Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut in Kombination mit Antibiotika im Vergleich zu der alleinigen Behandlung mit Antibiotika. Darüber hinaus lassen sich zu diesen Endpunkten keine Nutzensaussagen machen.

Für den Vergleich eines Präparats aus Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut in Kombination mit Antibiotika im Vergleich zu der alleinigen Behandlung mit Antibiotika liegen keine Daten zu unerwünschten Ereignissen vor, eine Nutzensaussage ist hier nicht möglich. Für alle weiteren hier untersuchten Vergleiche ergeben sich aus den berichteten unerwünschten Ereignissen keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden durch eines der untersuchten Präparate im Vergleich zu der jeweils untersuchten Vergleichsintervention.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Nutzenbewertung auf Deutschland ist dadurch eingeschränkt, dass nicht alle der in der Nutzenbewertung untersuchten pflanzlichen Mittel kommerziellen, in Deutschland erhältlichen Produkten entsprechen. Nicht auffindbar, zu

unklar beschrieben oder nicht (mehr) am Markt erhältlich waren mehr als die Hälfte der Cranberry-Monopräparate und 2 der Präparate ohne Cranberry (Bärentraubenblätter und Birke bzw. Bärentraubenblätter und Löwenzahn).

Hinsichtlich der Kostenbestimmung lag der Fokus aufgrund der Daten- und Studienlage auf der Langzeitprävention. Innerhalb der untersuchten Phytotherapeutika erreichten die Kosten für eine Behandlungsdauer von 6 Monaten bei den Lebensmitteln / Nahrungsergänzungsmitteln eine Bandbreite von 60 € bis 270 €, die von den Patientinnen selbst zu tragen sind. Bei weiteren pflanzlichen Mitteln, die laut Lauer Taxe als Arzneimittel eingestuft wurden, ergaben sich Kosten von 110 € bis 300 €, die fallweise von den Krankenkassen übernommen werden. Innerhalb der „allgemein vorbeugenden Maßnahmen und der nichtantibiotischen Therapien“, die laut S3-Leitlinie ausgeschöpft werden sollen, bevor eine antibiotische Langzeitprävention gegebenenfalls in Frage kommt, ergeben sich mit der Phytotherapeutika-Prävention damit potenziell Halbjahres-Kosten im zwei- bis niedrigen dreistelligen Bereich für die Patientinnen. Eine 6-monatige Langzeitprävention mit Antibiotika hingegen ergab für die Patientinnen selbst zu tragende Kosten von (maximal) etwa 20 € bis 35 € (bei Gesamtkosten von bis zu 130 €).

Bei den aus der Literatur vorliegenden Ergebnissen zur Kosteneffektivität der Cranberry-Prophylaxe stehen der (verglichen zu Placebo) besseren Wirksamkeit bei der Rezidivvermeidung höhere direkte Kosten im Vergleich zu Placebo gegenüber. Der im Vergleich zur Antibiotika-Prophylaxe geringeren Wirksamkeit von Cranberry bei der Rezidivvermeidung stehen ebenfalls höhere Kosten (als bei Antibiotika) gegenüber, was die Cranberry-Prophylaxe zur dominierten Alternative gegenüber Antibiotika macht. Mögliche durch Antibiotikaresistenzen entstehende Kosten sind hier allerdings nicht berücksichtigt. Die identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen können aber im vorliegenden HTA-Bericht wegen mangelnder Übertragbarkeit und deutlichen Qualitäts- und Transparenzmängel nur sehr eingeschränkt für die Bewertung der Kosteneffektivität verwendet werden. Als wichtige Faktoren für die Kosteneffektivität der Cranberry-Prophylaxe im Vergleich zur Antibiotika-Prophylaxe zeigen sich jedenfalls neben der Wirksamkeit bei der Rezidivvermeidung (und den damit verknüpften Kosteneinsparungen) die Kosten der Präparate selbst sowie mögliche Kosteneinsparungen durch die Vermeidung von Antibiotikaresistenzen.

Die rechtliche Situation ist komplex, da Präparate aus den untersuchten Pflanzen(teilen) sowohl als pflanzliche Arzneimittel als auch als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet werden können. Ein Wirknachweis ist – im Gegensatz zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln – für Nahrungsergänzungsmittel nicht bzw. für pflanzliche Arzneimittel nur in einem eingeschränkten Ausmaß notwendig. Für Patientinnen und Patienten ist zudem schwer nachvollziehbar, welcher Produktgruppe ein Präparat zuzuordnen ist, da sich diese in der

Aufmachung häufig sehr ähneln. Pflanzliche Arzneimittel werden nur vereinzelt und Nahrungsergänzungsmittel gar nicht von den Krankenkassen erstattet. Dieser Aspekt ist aus ethischer und sozialer Perspektive relevant, da viele Patientinnen gern pflanzliche Mittel zur Behandlung von Urozystitis verwenden möchten, deren Kosten aber selbst tragen müssen. Ein gesellschaftlich hochrelevanter Aspekt ist eine potenzielle Verringerung des Antibiotikaeinsatzes durch pflanzliche Mittel. Da gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen eine Langzeitprävention von Urozystitis mit Antibiotika nur in Ausnahmefällen empfohlen ist, betrifft dieser Aspekt in erster Linie die Akutbehandlung von Urozystitis. Studiendaten zur Wirksamkeit pflanzlicher Mittel bei der Akutbehandlung von Urozystitis bei Frauen mit rezidivierender unkomplizierter Urozystitis fehlen allerdings.

Es besteht weiterer Forschungsbedarf: Qualitativ hochwertige Studien mit genauen Angaben zur Zusammensetzung der untersuchten Präparate würden klarere Aussagen zur Wirksamkeit und die Übertragbarkeit dieser Aussagen auf in Deutschland verfügbare Präparate ermöglichen. Für die betroffenen Patientinnen könnte das bei entsprechender Disseminierung die Orientierung auf einem sehr unübersichtlichen Markt an pflanzlichen Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln erleichtern. Studien, die einen Wirksamkeitsnachweis liefern, wären auch Voraussetzung für eine Zulassung als verschreibungspflichtiges Arzneimittel und somit für eine allgemeine Erstattungsfähigkeit. Dadurch würde ein breiter Zugang zu (wirksamen) PT für alle betroffenen Patientinnen ermöglicht.

2 derzeit laufende Studien (beide zu Cranberry-Präparaten) werden eventuell zusätzliche für die Fragestellung relevante Daten liefern.

Fazit zur Beantwortung des Anliegens der Themenvorschlagenden:

Der präventive Einsatz von Cranberry-Präparaten kann bei Frauen mit unkomplizierter wiederkehrender Blasenentzündung sinnvoll sein, da es einen Hinweis auf einen Nutzen zur Rezidivvermeidung im Vergleich zu Placebo gibt und der präventive Einsatz von Antibiotika gemäß S3-Leitlinie nur in seltenen Fällen empfohlen ist. Ob der präventive Einsatz von anderen Phytotherapeutika sinnvoll sein kann, lässt sich aufgrund der sehr wenigen verfügbaren Daten nicht ausreichend beurteilen. Zum Einsatz von Cranberry-Präparaten oder anderen Phytotherapeutika zur Akutbehandlung von symptomatischen Episoden bei Frauen mit unkomplizierter wiederkehrender Blasenentzündung sind keine Daten verfügbar.

HTA-Details

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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 mit der Projektnummer HT20-01 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 ein HTA-Berichtsprotokoll. Während der Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls werden von den externen Sachverständigen 5 Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert (siehe auch Kapitel A6).

Auf Basis des HTA-Berichtsprotokolls wurde der vorliegende vorläufige HTA-Bericht durch externe Sachverständige unter Anwendung der Methodik des IQWiG erstellt. Vor der Veröffentlichung wurde ein Review des vorläufigen HTA-Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht. Der HTA-Bericht der externen Sachverständigen wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

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

Dieser HTA-Bericht ist unter der Registrierungsnummer CRD42021225481 bei PROSPERO, einem prospektiven Register für systematische Übersichtsarbeiten, registriert.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im vorläufigen HTA-Bericht:

- Selektion der einzuschließenden Studien: Beim Einschlusskriterium zur Studienpopulation war geplant, die Definition von rezidivierender Blasenentzündung gemäß S3-Leitlinie zu verwenden (2 oder mehr symptomatische Episoden innerhalb von 6 Monaten oder 3 oder mehr symptomatische Episoden innerhalb von 12 Monaten). Tatsächlich wurde dieses Kriterium weniger strikt ausgelegt, da nur sehr wenige Studien dieser Definition entsprachen bzw. da nicht in allen Studien ausreichend genaue Angaben gemacht wurden. Es wurden Studien eingeschlossen, in denen ausdrücklich Patientinnen mit rezidivierender Blasenentzündung untersucht wurden (siehe A2.1.1.1).
- Selektion der einzuschließenden Studien: Beim Einschlusskriterium zur Intervention war als Mindestanforderung die Angabe der Art (Spezies; z. B. *Solidago virgaurea*), des Pflanzenteils und der Zubereitungsform (z. B. Extrakt, Saft, Tee) vorgesehen. Auf diese Mindestanforderung wurde verzichtet, da sie in den meisten relevanten Studien nicht erfüllt wurde (siehe A2.1.1.2).

A2 Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem HTA-Berichtsprotokoll wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden im Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

A2.1 Nutzenbewertung

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

A2.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit erwachsenen Patientinnen ab 16 Jahren mit unkomplizierter rezidivierender UZ aufgenommen. (Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

A2.1.1.2 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 Prüfintervention sind vollständige Angaben zu den Inhaltsstoffen (Art [Spezies; z. B. *Solidago virgaurea*], Pflanzenteil und Zubereitungsform [z. B. Extrakt, Saft, Tee]). (Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

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.

A2.1.1.3 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.

A2.1.1.4 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 A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle in A2.1.1.3 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.

A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 4 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: 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 A2.1.1.1) |

| | |
|--|---|
| 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 A2.1.1.2); 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 A2.1.1.3 formuliert |
| EN5 | Studiendesign: RCT (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4) |
| EN6 | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt A2.1.1.6) |
| EN7 | Vollpublikation verfügbar ^a |
| <p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [87], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [88] 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> | |

A2.1.1.8 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.

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 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

A2.1.2.2 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 4) 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.

A2.1.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.1.3.1 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 A2.1.3.3 bis A2.1.3.4 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.

A2.1.3.2 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.

A2.1.3.3 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 [89] 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 [19]. 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 A2.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [90] angewendet werden.

A2.1.3.4 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 eingestuft Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

A2.1.3.5 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.

A2.1.3.6 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 5 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 5: 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 ^a | | |
| | | | deutlich | mäßig | nein | |
| Qualitative Ergebnis- sicherheit | 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.

A2.2 Ökonomische Bewertung

A2.2.1 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 1 Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

A2.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

A2.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

A2.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [91], 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.

A2.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

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

A2.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 4 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

| Einschlusskriterien | |
|----------------------------|---|
| EÖ1 | Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A2.2.2.1.1) |
| EÖ2 | Vollpublikation verfügbar |
| EÖ3 | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch |

A2.2.2.2 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

A2.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 6) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

A2.2.2.3 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) [26].

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 [27].

A2.2.2.4 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.

A2.3 Ethische Aspekte

A2.3.1 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.

A2.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Informationsbeschaffung wurde 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

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

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen sowie der weiteren Informationsquellen wurden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet.

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

Zusätzlich wurde ‚Reflective Thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt [28].

A2.3.3 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.

A2.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

A2.4.1 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.

A2.4.2 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.

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.

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

Zusätzlich kann ‚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 [28].

A2.4.3 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 [92] 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 [93] 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 [94] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

A2.5 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.

A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.1. Die letzte Suche fand am 27.11.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.1.2.

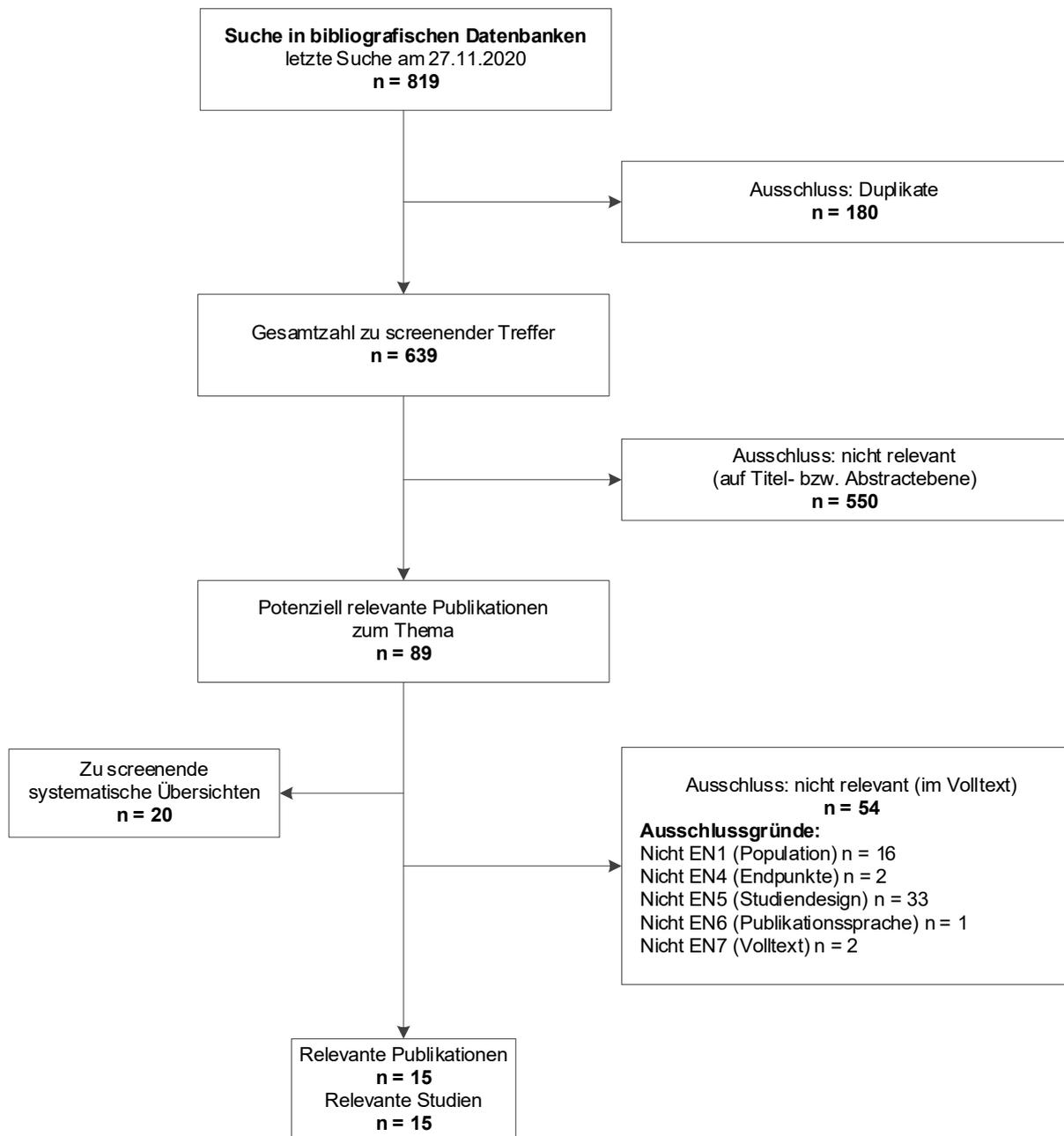


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (siehe Tabelle 7):

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

| Studie | Studienregister ID | Studienregister | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden |
|--|---------------------|--------------------------------|--|
| Stapleton 2012 ^a | Nct00128128 | ClinicalTrials.gov | ja |
| Maki 2016 ^a | Nct01776021 | ClinicalTrials.gov | ja |
| Genovese 2017 ^a | Isrctn13017713 | ISRCTN registry | nein ^b |
| Koradia 2019 ^a | Ctri/2016/11/007513 | Clinical Trials Registry India | nein ^b |
| McMurdo 2009 ^a | 2006-001313-15 | EU Clinical Trials Register | ja |
| | Isrctn80031108 | ISRCTN registry | ja |
| Takahashi 2013 ^a | Jprn-umin000007232 | UMIN Clinical Trials Registry | nein ^b |
| a: Publikation zur Studie in der bibliographischen Recherche bereits identifiziert. b: Ergebnisbericht als Publikation vorhanden. | | | |

In den Studienregistern wurden 2 laufende, 2 abgebrochene und 3 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert sowie 6 Studien mit unklarem Status (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A10.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 27.11.2020 statt.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.1.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 15 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8).

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

| Studie | Verfügbare Dokumente | |
|------------------------------|--|--|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern |
| Albrecht 2007 | ja [37] | nein |
| Beerepot 2011 | ja [35] ^a | ja [95] ^b / nein |
| Bruyere 2019 | ja [36] | nein |
| Genovese 2018 | ja [33] | ja [96] ^b / nein |
| Koradia 2019 | ja [41] | ja [97] / nein |
| Larsson 1993 | ja [38] | nein |
| Maki 2016 | ja [43] | ja [98] / nein |
| McMurdo 2009 | ja [32] | ja [99] / nein |
| Occhipinti 2016 ^c | ja [39] | nein |
| Sabadash 2017 | ja [34] | nein |
| Salinas-Casado 2020 | ja [40] | nein |
| Stapleton 2012 | ja [31] | ja [100] / nein |
| Stothers 2002 | ja [42] | nein |
| Takahashi 2013 | ja [45] | ja [101] / nein |
| Vostalova 2015 | ja [44] | nein |

a: In den Abschnitten 4.5.4 und A3.3.5 werden auch die in der begleitend durchgeführten gesundheitsökonomischen Studie Bosmans 2014 [50] berichteten abweichenden klinischen Ergebnisse beschrieben.
b: Die Studie wurde retrospektiv registriert.
c: In dieser Studie wurden keine verwertbaren Daten berichtet.

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 9 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Für alle abgeschlossenen Studien sowie die Studien mit unklarem Status wurden, sofern Kontaktdaten in den Registern vorhanden waren, Autorenanfragen gestellt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

| Studie | Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat | Studientyp | Geplante Fallzahl | Status (ggf. geplantes Studienende) |
|--|---|------------|-------------------|-------------------------------------|
| A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Adjuvant Treatment With Compound Cranberry Extract Tablets (UmayC) in Acute Bacterial Cystitis. | Nct00305071 | RCT | 60 | unklar |

| | | | | |
|--|---------------------|-----|--------------|----------------------|
| Clinical dosage and effectiveness Study of ShanStar® Cranberry supplement for Prevention and Treatment against women's Urinary Tract Infections | Isrctn55813586 | RCT | 60 | abgeschlossen |
| Clinical trial for examination of efficacy and safety of ANGOICIN® Anti-Infekt N versus placebo in the continous prophylaxis of chronically recurring uncomplicated cystitis | 2013-004653-25 | RCT | 224 | abgeschlossen |
| Comparison of cranberry pills and nitrofurantoin tablets on the prevention of relapse recurrent urinary tract infections in women. | lrct2015111625072n1 | RCT | 63 | unklar |
| Cranberry Extract and Urinary Infection Prevention: a Clinical Trial (PACCANN) | Nct02572895 | RCT | 140 | unklar ^a |
| Cranberry for the Prevention of Urinary Tract Infections | Nct02454309 | RCT | 150 | unklar |
| Cranberry on Urinary Tract Infections | Nct01881165 | RCT | Keine Angabe | abgebrochen |
| Effects of Cranberry-Containing Products in Women With Recurrent Urinary Tract Infections (UTIs) | Nct00100061 | RCT | 350 | unklar |
| High Strength Cranberry Supplementation for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection | Nct03042273 | RCT | 150 | abgeschlossen |
| Nutritional Supplementation for Recurrent Urinary Tract Infections in Women | Nct03597152 | RCT | 250 | geplant |
| Prophylactic Use of Cranberries in Recurrent Bacterial Cystitis in Women | Nct03032003 | RCT | 160 | unklar |
| Single-site, open, randomized clinical trial to assess the non-inferiority of Cysticlean® versus Fosfomicina in the treatment of cystitis in women in Spain. | 2018-001448-78 | RCT | 128 | laufend ^b |
| Single-site, open, randomized clinical trial to assess the non-inferiority of Cysticlean® versus Fosfomicina in the treatment of cystitis in women in Spain. | 2015-005706-11 | RCT | 128 | abgebrochen |

| | | | | |
|--|---------|-----|----|----------------------|
| Winlove CLEAR for recurrent urinary tract infections in women | Ntr7069 | RCT | 40 | laufend ^c |
| <p>a: Nach der letzten Suche in den Studienregistern wurde im März 2021 ein Ergebnisbericht der Studie publiziert (siehe Abschnitt 8.4).</p> <p>b: keine Angabe des voraussichtlichen Enddatums</p> <p>c: Im Studienregister als abgeschlossen angegeben; die Autorenanfrage hat jedoch ergeben, dass die Studie noch laufend ist.</p> | | | | |

Tabelle 10: Übersicht zu Autorenanfragen zu Studien ohne berichtete Ergebnisse

| Studie | Inhalt der Anfrage | Antwort eingegangen ja / nein | Inhalt der Antwort |
|--|---|--|---|
| A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Adjuvant Treatment With Compound Cranberry Extract Tablets (UmayC) in Acute Bacterial Cystitis. | berichtete Ergebnisse / Studienstatus zum Registereintrag | nein | |
| Clinical dosage and effectiveness Study of ShanStar® Cranberry supplement for Prevention and Treatment against women's Urinary Tract Infections | berichtete Ergebnisse / Studienstatus zum Registereintrag | nein (Nachricht an die angegebene E-Mail-Adresse nicht zustellbar) | |
| Clinical trial for examination of efficacy and safety of ANGOCIN® Anti-Infekt N versus placebo in the continuous prophylaxis of chronically recurring uncomplicated cystitis | berichtete Ergebnisse / Studienstatus zum Registereintrag | nein | |
| Cranberry for the Prevention of Urinary Tract Infections | berichtete Ergebnisse / Studienstatus zum Registereintrag | nein (Nachricht an die angegebene E-Mail-Adresse nicht zustellbar) | |
| Prophylactic Use of Cranberries in Recurrent Bacterial Cystitis in Women | berichtete Ergebnisse / Studienstatus zum Registereintrag | nein | |
| Winlove CLEAR for recurrent urinary tract infections in women | berichtete Ergebnisse / Studienstatus zum Registereintrag | ja | Status: Studie laufend, keine Ergebnispublikation vorhanden |

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N | Intervention ^a Patientenzahl | Vergleich Patientenzahl | Land und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^b |
|---------------------------------|--------------------|-----------------|--|----------------------------|--|---|--|
| Cb-Präparate vs. Placebo | | | | | | | |
| Bruyere 2019 | RCT | 86 | DUAB® n=43 | Placebo n=43 | Frankreich 2013 bis 2015 | Interventionsdauer: 6 Monate Beobachtung: 6 Monate | primär: Rezidivrate sekundär: ▪ Zeitraum bis Rezidiv ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Unerwünschte Ereignisse |
| Koradia 2019 | RCT | 90 | BKPro-Cyan® n=45 | Placebo n=45 | Indien 2016 bis 2018 | Interventionsdauer: 180 Tage Beobachtung: 180 Tage | primär: Rezidivrate sekundär: ▪ Zeitraum bis Rezidiv ▪ Unerwünschte Ereignisse (nur behandlungsinduzierte) ▪ Mortalität |
| Maki 2016 | RCT | 373 | Cranberrysaft n=185 | Placebo n=188 | USA/Frankreich 2013 bis 2015 | Interventionsdauer: 24 Wochen Beobachtung: 24 Wochen | primär: Rezidivrate sekundär: ▪ Zeitraum bis Rezidiv ▪ Unerwünschte Ereignisse |

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N | Intervention ^a Patientenzahl | Vergleich Patientenzahl | Land und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^b |
|--------------------|--------------------|-----------------|--|---|--|--|---|
| Occhipinti 2016 | RCT | 70 | Cranberry-Extrakt n=35 | Placebo n=35 | Italien Zeitraum: unklar | Interventionsdauer: 7 Tage Beobachtung: 7 Tage | Spezifische Symptome ^c |
| Stapleton 2012 | RCT | 186 | Cranberrysaft ^d n=125 | Placebo-Saft ^d n=61 | USA 2005 bis 2008 | Interventionsdauer: 6 Monate Beobachtung: 6 Monate | primär: Zeitraum bis Rezidiv sekundär: Unerwünschte Ereignisse weitere: Rezidivrate |
| Stothers 2002 | RCT | 150 | Cranberry-Tabletten + Placebo-Saft n=50 Intervention 2: Cranberrysaft + Placebo-Tabletten n=50 | Placebo-Saft + Placebo-Tabletten n=50 | Kanada Zeitraum: unklar | Interventionsdauer: 12 Monate Beobachtungszeitraum: 12 Monate | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidivrate ▪ Unerwünschte Ereignisse |
| Takahashi 2013 | RCT | 213 | Cranberrysaft n=107 | Placebo-Saft n=106 | Japan 2007 bis 2009 | Interventionsdauer: 24 Wochen Beobachtungsdauer: 24 Wochen | primär: Rezidivrate sekundär: Unerwünschte Ereignisse |
| Vostalova 2015 | RCT | 182 | Cranberry-Kapseln n=89 | Placebo-Kapseln n=93 | Tschechien 2010 bis 2012 | Interventionsdauer: 6 Monate Beobachtungsdauer: 6 Monate | primär: Rezidivrate weitere: Zeitraum bis Rezidiv |

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N | Intervention ^a Patientenzahl | Vergleich Patientenzahl | Land und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^b |
|--|--------------------|-----------------|--|--|--|---|--|
| Cb-Präparate vs. Antibiotika | | | | | | | |
| Beerepot 2011 | RCT | 221 | Cranberry-Extrakt + Placebo n=111 | Trimethoprim- Sulfamethoxazol + Placebo n=110 | Niederlande 2005 bis 2007 | Interventionsdauer: 12 Monate Beobachtung: 15 Monate | primär: ▪ Rezidivrate ▪ Zeitraum bis Rezidiv sekundär: Unerwünschte Ereignisse |
| McMurdo 2009 | RCT | 137 | Cranberry-Extrakt n=69 | Trimethoprim n=68 | Schottland (UK) Zeitraum: unklar | Interventionsdauer: 6 Monate Beobachtung: 6 Monate | primär: ▪ Rezidivrate ▪ Zeitraum bis Rezidiv sekundär: Unerwünschte Ereignisse |
| Andere PT vs. Placebo | | | | | | | |
| Albrecht 2007 | RCT | 174 | Angocin® n=84 | Placebo n=90 | Deutschland Zeitraum: unklar | Interventionsdauer: 90 Tage Beobachtung: 180 Tage | primär: Rezidivrate sekundär: Unerwünschte Ereignisse |
| Larsson 1993 | RCT | 57 | UVA-E® n=30 | Placebo n=27 | Schweden Zeitraum: unklar | Interventionsdauer: 1 Monat Beobachtung: 12 Monate | primär: ▪ Rezidivrate ▪ Unerwünschte Ereignisse |
| Andere PT + Antibiotika vs. Antibiotika | | | | | | | |
| Sabadash 2017 | RCT | 90 | Canephron® N + Ofloxacin n=45 | Ofloxacin n=45 | Ukraine Zeitraum: unklar | Interventionsdauer: Canephron® N=3 Monate, Ofloxacin=7 Tage Beobachtung: 12 Monate | ▪ Rezidivrate ▪ Spezifische Symptome |

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N | Intervention ^a Patientenzahl | Vergleich Patientenzahl | Land und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^b |
|------------------------------------|--------------------|-----------------|---|----------------------------|--|---|--|
| Cb-Präparat vs. Cb-Präparat | | | | | | | |
| Salinas- Casado 2020 | RCT | 283 | Manosar® n=147 Intervention 2: PAC n=136 | | Spanien 2015 bis 2019 | Interventionsdauer: 6 Monate Beobachtung: 6 Monate | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidivrate ▪ Zeitraum bis Rezidiv ▪ Unerwünschte Ereignisse |
| Cb-Präparat vs. andere PT | | | | | | | |
| Genovese 2018 | RCT | 72 | DUTY® + D-Mannose n=24 Intervention 2: DUTY® S + D-Mannose n=24 Intervention 3: Cistiflux® plus n=24 | | Italien 2014 | Interventionsdauer: 12 Wochen Beobachtung: 24 Wochen | primär: Rezidivrate |

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N | Intervention ^a Patientenzahl | Vergleich Patientenzahl | Land und Zeitraum der Durchführung | Studiendauer | Relevante Endpunkte ^b |
|--|--------------------|-----------------|--|----------------------------|--|--------------|----------------------------------|
| <p>a: Die Kategorisierung in Intervention und Vergleich erfolgt gemäß der Fragestellung des HTA-Berichts. Bei Studien, die mehrere Behandlungen miteinander verglichen haben, die in der Fragestellung als Intervention gelten, sind diese alle in der Spalte Intervention gelistet.</p> <p>b: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. Wenn die Unterscheidung in primäre und sekundäre Endpunkte fehlt, wurden auch in den Studien keine Angaben dazu gemacht. In diesem Fall sind hier ebenfalls ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung enthalten.</p> <p>c: Es wurden keine auswertbaren Daten berichtet.</p> <p>d: Die Studie war in 4 Studienarme unterteilt, in denen die Patientinnen Cranberrysaft oder Placebo-Saft in jeweils 2 unterschiedlichen Dosierungen erhielten. Studienergebnisse wurden aber nur zusammengefasst berichtet, daher werden in diesem HTA-Bericht nur 2 Gruppen dargestellt.</p> <p>Cb: Cranberry; mg: Milligramm; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen pro Studie; n: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen pro Studienarm; PAC: Proanthocyanidine; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | | |

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

| Studie | Studienarm 1 | Studienarm 2 | Studienarm 3 |
|---------------------------------|--|--|--|
| Cb-Präparate vs. Placebo | | | |
| Bruyere 2019 | DUAB® (1 Kapsel: 400 mg Propolis + 600 mg Cranberry-Extrakt (<i>Vaccinium Macrocarpon</i>) + 5 mg Zink) 2x1 Kapsel pro Tag | Placebo-Kapseln 2x1 Kapsel pro Tag | |
| Koradia 2019 | BKPro-Cyan® (1 Kapsel: Cranberry-Extrakt (<i>Vaccinium Macrocarpon</i>) + 5x10 ⁸ CFU Laktobazillen + 160 µg Vitamin A) 2x1 Kapsel pro Tag | Placebo-Kapseln 2x1 Kapsel pro Tag | |
| Maki 2016 | Cranberrysaft (1 Flasche: 240 ml Cranberrysaft aus Konzentrat) 1x1 Flasche pro Tag | Placebo-Saft 1x1 Flasche pro Tag | |
| Occhipinti 2016 | Oximacro® (1 Kapsel: 112 mg Cranberry-Extrakt) 2x1 Kapsel pro Tag | Placebo-Kapseln 2x1 Kapsel pro Tag | |
| Stapleton 2012 | Cranberrysaft (Saft mit 27 % Cranberrysaft und Sucralose) 1x 120 ml (4 oz) pro Tag <u>oder</u> 1x 240 ml (8 oz) pro Tag | Placebo-Saft 1x 120 ml (4 oz) pro Tag <u>oder</u> 1x 240 ml (8 oz) pro Tag | |
| Stothers 2002 | Cranberry-Tabletten (1 Tablette mit konzentriertem Cranberrysaft) 2x1 Tablette pro Tag <u>und</u> Placebo-Saft 3x250 ml pro Tag | Cranberrysaft (250 ml reiner, nicht gesüßter Cranberrysaft) 3 x 250 ml Saft pro Tag <u>und</u> Placebo-Tabletten 2x1 Tablette pro Tag | Placebo-Saft 3x 250 ml pro Tag <u>und</u> Placebo-Tabletten 2x1 Tablette pro Tag |
| Takahashi 2013 | UR65 Cranberrysaft (Kikkoman Food Products) 1x 125 ml pro Tag (abends) | Placebo-Saft 1x125 ml pro Tag (abends) | |
| Vostalova 2015 | Cranberry-Kapseln (NATUREX-DBS) (1 Kapsel: 250 mg Cranberryfrucht-Pulver) 2x1 pro Kapsel Tag | Placebo-Kapseln 2x1 Kapsel pro Tag | |

| Studie | Studienarm 1 | Studienarm 2 | Studienarm 3 |
|--|--|---|--------------|
| Cb-Präparate vs. Antibiotika | | | |
| Beerepot 2011 | Cran-Max® (1 Kapsel: 500 mg Cranberry-Extrakt ^a) 2x1 Kapsel pro Tag Placebo 1x1 Tablette pro Tag | Trimethoprim- Sulfamethoxazol (1 Tablette: 480 mg TMP- SMX) 1x1 Tablette pro Tag Placebo 2x1 Kapsel pro Tag | |
| McMurdo 2009 | Cran-Max® (1 Kapsel: 500 mg Cranberry-Extrakt ^a) 1x1 Kapsel pro Tag | Trimethoprim (1 Kapsel: 100 mg Trimethoprim) 1x1 Kapsel pro Tag | |
| Andere PT vs. Placebo | | | |
| Albrecht 2007 | Angocin® Anti-Infekt N (1 Tablette: 80 mg Meerrettichwurzel + 200 mg Kapuzinerkressekraut) 2x2 Tabletten pro Tag | Placebo-Tabletten 2x2 Tabletten pro Tag | |
| Larsson 1993 | UVA-E® (1 Tablette: hydroalkoholischer Extrakt aus Bärentraubenblättern (<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>) + hydroalkoholischer Extrakt aus Löwenzahnwurzel und -kraut (<i>Taraxacum officinale</i>)) ^b 3x3 Tabletten pro Tag | Placebo-Tabletten 3x3 Tabletten pro Tag | |
| Andere PT + Antibiotika vs. Antibiotika | | | |
| Sabadash 2017 | Canephron® N (1 Tablette: 18 mg Liebstöckelwurzel-Pulver + 18 mg Rosmarinblätter- Pulver + 18 mg Tausengüldenkraut- Pulver) 3x2 Tabletten pro Tag (für 3 Monate) <u>und</u> Ofloxacin (1 Einheit: 200 mg) 2x1 pro Tag (für 7 Tage) | Ofloxacin (1 Einheit: 200 mg) 2x pro Tag (für 7 Tage) | |
| Cb-Präparat vs. Cb-Präparat | | | |
| Salinas-Casado 2020 | Manosar® (1 Beutel: 140 mg PAC aus Cranberry + 2 g D- Mannose + 7,89 mg Ursolsäure + 0,8 mg | PAC (1 Beutel: 240 mg PAC aus Cranberry) 1x1 Beutel pro Tag | |

| Studie | Studienarm 1 | Studienarm 2 | Studienarm 3 |
|--|---|--|---|
| | Vitamin A + 80 mg Vitamin C + 12 mg Vitamin E + 10 mg Zink) 1x1 Beutel pro Tag | | |
| Cb-Präparat vs. andere PT | | | |
| Genovese 2018 | DUTY® (1 Kapsel: 385 mg <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> Trockenextrakt + 55 mg <i>Betula pendula</i> Trockenextrakt + 45 mg <i>Berberis aristata</i> Trockenextrakt) 1x1 Kapsel pro Tag D-Mannose (420 mg D-Mannose) 1x1 pro Tag | DUTY® S (1 Kapsel: 385 mg <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> Trockenextrakt + 55 mg <i>Betula pendula</i> Trockenextrakt + 30 mg <i>Berberis aristata</i> Trockenextrakt + 30 mg Coleus forskohlii Trockenextrakt) 1x1 Kapsel pro Tag D-Mannose (420 mg D-Mannose) 1x1 pro Tag | Cistiflux® plus (1 Tablette: 36 mg Typ-A PAC (aus Cranberry-Extrakt) + 500 mg D-Mannose) 1x1 Tablette pro Tag |
| a: Laut Website des Herstellers handelt es sich um ein Cranberry-Konzentrat (http://www.cranmaxinfo.com/). b: keine Angaben zur Dosierung der Inhaltsstoffe CFU: colony-forming units; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; ml: Milliliter; oz: fluid ounce; PAC: Proanthocyanidine | | | |

Tabelle 13: In den Studien verwendete Definition einer UZ bzw. eines Rezidivs

| Studie | Definition einer UZ bzw. eines Rezidivs | Details |
|---------------------------------|--|---|
| Cb-Präparate vs. Placebo | | |
| Bruyere 2019 | Symptome + >10 ⁵ CFU/ml | Untersuchung im Anlassfall durch eigene Hausärztin oder eigenen Hausarzt bzw. eigene Urologin oder eigenen Urologen |
| Koradia 2019 | Symptome + >10 ³ CFU/ml | >10 ³ CFU/ml im Mittelstrahlharn <u>und</u> spezifische Symptome von UZ |
| Maki 2016 | Symptome | mindestens 1 typisches Symptom von UZ; Untersuchung durch Studienpersonal |
| Occhipinti 2016 | >10 ⁵ CFU/ml + Symptome <u>oder</u> >10 ⁴ CFU/ml + Symptome + Pyurie | ≥10 ⁵ CFU/ml mit einem uropathogenem Bakterium im Mittelstrahlharn mit maximal 2 verschiedenen Spezies der Organismen und typische Symptome von UZ; alternativ: niedrigere CFU-Werte (10 ⁴ CFU/ml) bei Personen mit typischen UZ-Symptomen <u>und</u> Leukozyten und / oder Nitrit im Harn |

| Studie | Definition einer UZ bzw. eines Rezidivs | Details |
|---|---|---|
| Stapleton 2012 | Symptome + Pyurie | symptomatische UZ: Dysurie <u>und</u> mindestens 1 weiteres Symptom (Miktionshäufigkeit, Harndrang, suprapubischer Schmerz, Hämaturie) <u>und</u> Pyurie (Leukozyten >10/µl oder positiver Leukozytenesterase-Test); Untersuchung durch Studienpersonal |
| Stothers 2002 | unklar | keine Angabe |
| Takahashi 2013 | unklar | Rezidiv = Verschreibung von Antibiotika nach Diagnose einer UZ |
| Vostalova 2015 | Symptome + >10 ⁵ CFU/ml | Bakteriurie im Mittelstrahlharn (≥10 ⁵ CFU/ml eines Bakterienstammes) <u>und</u> mindestens 1 typisches UZ-Symptom |
| Cb-Präparate vs. Antibiotika | | |
| Beerepot 2011 | Symptome | selbstberichtete typische Symptome von UZ; keine Untersuchung |
| McMurdo 2009 | Symptome | typische Symptome von UZ ohne vaginalen Ausfluss |
| Andere PT vs. Placebo | | |
| Albrecht 2007 | unklar | Urinanalyse an Mittelstrahlharn im Zentrallabor bei jedem geplanten Besuch im Studienzentrum und bei anlassbezogenem Besuch (bei Beschwerden); unklar, ob Urinanalyse und / oder andere Kriterien zur Feststellung eines Rezidivs herangezogen wurden |
| Larsson 1993 | unklar | keine Angabe |
| Andere PT + Antibiotika vs. Antibiotika | | |
| Sabadash 2017 | Symptome + ? CFU/ml | typische Symptome von UZ <u>und</u> positive bakteriologische Harnkultur (keine Angabe zum CFU/ml-Wert, ab dem eine Harnanalyse als positiv gewertet wurde); Untersuchung durch Studienpersonal |
| Cb-Präparat vs. Cb-Präparat | | |
| Salinas-Casado 2020 | Symptome + ? CFU/ml | typische Symptome einer UZ <u>und</u> positiver Combur-2-Test auf Leukozytenesterasen und/oder Nitrit <u>und</u> Harnkultur (keine Angabe zum CFU/ml-Wert, ab dem eine Harnanalyse als positiv gewertet wurde) |
| Cb-Präparat vs. andere PT | | |
| Genovese 2018 | unklar | Harnkulturen wurden durchgeführt, ab einem Wert von >10 ⁵ CFU/ml wurden diese als positiv gewertet; unklar, ob dies Voraussetzung für die Feststellung einer UZ war oder ob Symptomatik herangezogen wurde |
| CFU: colony-forming unit; ml: Milliliter; µl: Mikroliter; UZ: Urozystitis | | |

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den Studien

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien ^{a, b} |
|-------------------------------------|--|---|
| Cb-Präparate vs. Placebo | | |
| Bruyere 2019 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ rUZ: ≥ 4 in letzten 12 Monaten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren ▪ akute UZ |
| Koradia 2019 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 55 Jahre ▪ rUZ: ≥ 2 in letzten 6 Monaten <u>oder</u> ≥ 3 in letzten 12 Monaten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren ▪ akute UZ ▪ postmenopausal ▪ Einnahme von Antibiotika in letzten 2 Wochen ▪ Einnahme von Antikoagulantien^c |
| Maki 2016 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 20 bis 70 Jahre ▪ rUZ: ≥ 2 in letzten 12 Monaten <u>und</u> ≥ 1 in letzten 6 Monaten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren ▪ akute UZ oder andere Infektion |
| Occhipinti 2016 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ rUZ: ≥ 2 in letzten 12 Monaten ▪ akute UZ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren |
| Stapleton 2012 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 45 Jahre ▪ rUZ: ≥ 1 in letzten 12 Monaten ▪ akute UZ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren ▪ laufende Warfarin-Therapie (Antikoagulans)^c |
| Stothers 2002 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ rUZ: ≥ 2 in letzten 12 Monaten ▪ akute UZ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren |
| Takahashi 2013 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 20 bis 79 Jahre ▪ akute Exacerbation unkomplizierter UZ <u>oder</u> chronische komplizierte UZ^d ▪ Anamnese: mehrfach rezidivierende UZ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren^e |
| Vostalova 2015 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 75 Jahre ▪ rUZ: ≥ 2 in letzten 12 Monaten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren ▪ akute UZ |
| Cb-Präparate vs. Antibiotika | | |
| Beerepot 2011 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ prämenopausal ▪ rUZ: ≥ 3 in letzten 12 Monaten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme oraler Antikoagulantien^c ▪ Schwangerschaft (oder unmittelbarer Kinderwunsch) ▪ stillende Frauen ▪ vorangegangene Nierentransplantation |
| McMurdo 2009 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: ≥ 45 Jahre ▪ rUZ: ≥ 2 in letzten 12 Monaten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren ▪ akute UZ ▪ laufende Warfarin-Therapie (Antikoagulans)^c |
| Andere PT vs. Placebo | | |
| Albrecht 2007 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 75 Jahre ▪ rUZ: ≥ 3, davon mind. 2 in letzten 6 Monaten ▪ Patientinnen 7 Tage nach erfolgreicher Behandlung einer akuten UZ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren |

| | | |
|--|---|---|
| Larsson 1993 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ rUZ: ≥ 3 in letzten 12 Monaten <u>und</u> ≥ 1 in letzten 6 Monaten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren |
| Andere PT + Antibiotika vs. Antibiotika | | |
| Sabadash 2017 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 45 Jahre ▪ rUZ: ≤ 2 pro 6 Monate oder 3 pro Jahr ▪ akute rUZ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren |
| Cb-Präparat vs. Cb-Präparat | | |
| Salinas-Casado 2020 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: > 18 Jahre ▪ rUZ: ≥ 2 in letzten 6 Monaten <u>oder</u> ≥ 3 in letzten 12 Monaten ▪ asymptomatische Patientinnen, deren letzte akute Episode vor maximal 5 Tagen geendet hat | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren ▪ akute UZ ▪ Einnahme oraler Antikoagulantien^c ▪ Empfängnisverhütung mit Spermiziden oder Diaphragmen |
| Cb-Präparat vs. andere PT | | |
| Genovese 2018 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: Erwachsene ▪ rUZ: ≥ 2 in letzten 12 Monaten ▪ akute UZ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplizierende Faktoren |
| <p>a: In den meisten Studien war ein Ausschlusskriterium die regelmäßige Einnahme von Produkten, die die Interventionssubstanz oder einen ihrer Bestandteile (z. B. Cranberry) enthalten. Diese Ausschlusskriterien sind hier nicht extra angeführt.</p> <p>b: Das Ausschlusskriterium komplizierende Faktoren bezieht sich je nach Studie auf unterschiedliche Faktoren; Details dazu siehe Tabelle 15.</p> <p>c: In einigen Studien waren weitere Komedikationen als Ausschlusskriterien genannt, diese wurden nicht extrahiert. Die Komedikation mit Antikoagulantien wurde in mehreren Studien zu Cranberry-Präparaten genannt und wurde daher extrahiert.</p> <p>d: Die Ergebnisse wurden in der Publikation separat für die Gruppe mit unkomplizierter UZ berichtet. Für diesen HTA-Bericht wurden nur die Ergebnisse dieser Gruppe verwendet.</p> <p>e: Allgemeine Angabe zur Studienpopulation; es ist unklar, ob die aufgelisteten komplizierenden Faktoren bei der Subpopulation mit chronischer komplizierter UZ vorliegen durften oder nicht.</p> <p>Cb: Cranberry; PT: Phytotherapeutika; rUZ: rezidivierende Urozystitis (hier: Angaben zur Anzahl vorangegangener akuter Episoden als Einschlusskriterium); UZ: Urozystitis</p> | | |

Tabelle 15: In den Studien als Ausschlusskriterien angeführte komplizierende Faktoren

| Studie | Komplizierende Faktoren, die als Ausschlusskriterien angeführt wurden |
|---------------------------------|---|
| Cb-Präparate vs. Placebo | |
| Bruyere 2019 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ anatomische Anomalien ▪ vorangegangene Operationen im Harntrakt ▪ Harnsteine ▪ Niereninsuffizienz ▪ Diabetes mellitus ▪ Immunschwäche (erworbene oder durch Langzeitmedikation mit Corticosteroiden) ▪ Schwangerschaft ▪ Frauen, die keine effektive Schwangerschaftsverhütung verwenden |

| Studie | Komplizierende Faktoren, die als Ausschlusskriterien angeführt wurden |
|-----------------|---|
| Koradia 2019 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ psychiatrische Erkrankungen ▪ kardiologische Erkrankungen (inklusive nicht effektiv kontrollierter Bluthochdruck) ▪ Nierenerkrankungen (inklusive anatomische Anomalien, Katheterisierung, Nierensteine oder Nierentransplantat) ▪ Lebererkrankungen (inklusive Hepatitis B oder C) ▪ neurologische Erkrankungen ▪ Hormonstörungen ▪ Stoffwechselerkrankungen (inklusive Diabetes) ▪ lymphatische Erkrankungen, die nach Beurteilung des Studienpersonals die Teilnahme an der Studie negativ beeinflussen könnten ▪ Immunschwächen (inklusive HIV) ▪ Frauen im zeugungsfähigen Alter, die keine effektive Schwangerschaftsverhütung verwenden |
| Maki 2016 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blasenkatheter ▪ Zystenniere ▪ Interstitielle Zystitis ▪ urologische Operationen ▪ Steine ▪ anatomische Anomalien des Harntrakts ▪ Rückenmarksverletzungen ▪ Immunschwäche ▪ schweres Nierenversagen ▪ Multiple Sklerose ▪ Diabetes mellitus (mit glykosyliertem Hämoglobin über 8 % oder unter Insulinbehandlung) ▪ Krebserkrankungen (außer Nicht-Melanom-Hautkrebs) in den letzten 2 Jahren ▪ schwere Verletzung oder Operation in den letzten 3 Monaten ▪ klinisch relevante Abweichungen bei Labortests ▪ Schwangere; Frauen, die eine Schwangerschaft planen; stillende Frauen (zeugungsfähige Frauen mussten eine effektive Schwangerschaftsverhütung vornehmen) |
| Occhipinti 2016 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ anatomische Anomalien (Urethralklappe, Neurogene Blase, Harnwegsobstruktion) |
| Stapleton 2012 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ anatomische Anomalien des Harntrakts ▪ Nierensteine ▪ Diabetes mellitus ▪ Krebserkrankungen (außer Hautkrebs) ▪ Schwangere; stillende Frauen (zeugungsfähige Frauen mussten eine effektive Schwangerschaftsverhütung vornehmen) |
| Stothers 2002 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurogene Blase ▪ Schwangerschaft ▪ insulinabhängiger Diabetes ▪ Einnahme von Steroiden ▪ intermittierende oder kontinuierliche Katheterisierung |

| Studie | Komplizierende Faktoren, die als Ausschlusskriterien angeführt wurden |
|-------------------------------------|---|
| Takahashi 2013 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Harnsteine oder Hyperurikämie, die einen urologischen Eingriff erforderten ▪ Harnwegsobstruktion ▪ urologische Krebserkrankung ▪ kontinuierliche Katheterisierung ▪ gleichzeitige urogenitale Infektionen, wie Harnleiterentzündung ▪ systemische Erkrankungen oder schwere Komplikationen, wie unkontrollierter Diabetes, Kollagenkrankheit, Leukämie, fortgeschrittene Krebserkrankungen, angeborene Herzkrankheiten, schwere Leber- oder Nierenunterfunktion |
| Vostalova 2015 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ anatomische Anomalien oder Pathologien, die einen Effekt auf die Rezidivrate von UZ haben könnten (Harnröhrenstriktur, Nierensteine, Blasensteine, neurogene Blase) ▪ insulinabhängiger Diabetes mellitus ▪ Anamnese medizinischer Vorfälle oder chirurgischer Eingriffe, die die Studienergebnisse beeinflussen könnten oder die Patientin gefährden könnten, sowie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Herzkreislauferkrankungen ▫ gastrointestinale Beschwerden ▫ Stoffwechselerkrankungen ▫ Nierenerkrankungen ▫ Lebererkrankungen ▫ neurologische Erkrankungen ▫ sexuell übertragbare Krankheiten ▫ aktive Muskel-Skelett-Erkrankungen ▫ Immunschwäche (bzw. immunsuppressive Medikation) ▫ intermittierende oder kontinuierliche Katheterisierung ▪ Operationen in den letzten 6 Monaten ▪ Einnahme von Suchtgiften ▪ Rauschtrinken |
| Cb-Präparate vs. Antibiotika | |
| Beerepot 2011 ^a | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft (oder unmittelbarer Kinderwunsch) ▪ stillende Frauen ▪ vorangegangene Nierentransplantation |
| McMurdo 2009 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ urologische Operationen ▪ Urolithiasis ▪ anatomische Anomalien des Harntrakts ▪ Harnkatheter ▪ Diabetes mellitus ▪ Immunschwäche ▪ Pyelonephritis ▪ schwere Nierenschwäche ▪ hämatologische Anomalien |

| Studie | Komplizierende Faktoren, die als Ausschlusskriterien angeführt wurden |
|---|---|
| Andere PT vs. Placebo | |
| Albrecht 2007 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ aufsteigende und systemische Infekte (Pyelonephritis, Urosepsis) ▪ Reizblase ▪ Anomalien oder Obstruktionen des Harntrakts ▪ urologische Operationen ▪ chronische Organschwäche (z. B. Niereninsuffizienz) ▪ akute Infektionen außer UZ ▪ akute Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre |
| Larsson 1993 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Pathologie des Harntrakts abseits der UZ ▪ keine gynäkologischen oder anderen Krankheiten, die die Episoden von UZ erklären könnten |
| Andere PT + Antibiotika vs. Antibiotika | |
| Sabadash 2017 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fehlbildungen des Harntrakts ▪ intrazelluläre sexuell übertragene Erreger ▪ andere Erreger als E. coli ▪ Steine, die die Urodynamik beeinträchtigen ▪ verzweigte Urolithiasis ▪ Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ▪ Hämaturie ▪ chronische Nierenschwäche ▪ Pathologien des Harntrakts, die das Rezidivrisiko erhöhen können |
| Cb-Präparat vs. Cb-Präparat | |
| Salinas-Casado 2020 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzeichen einer oberen Harnwegsentzündung (z. B. Fieber über 38°C oder Schmerzen im unteren Rücken) ▪ intermittierende oder kontinuierliche Sonde ▪ nicht-bakterielle Krankheiten des Harntrakts ▪ Schwangerschaft ▪ Neurogene Blase ▪ Diabetes mellitus ▪ Nierensteine ▪ Anomalien des Harntrakts |
| Cb-Präparat vs. andere PT | |
| Genovese 2018 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft oder Stillen ▪ Anomalien des oberen Harntrakts inklusive Harnsteine ▪ kontinuierlicher Harnkatheter ▪ vollständige Harninkontinenz ▪ chronische Niereninsuffizienz Stadium 5 (glomeruläre Filtrationsrate < 15 ml/min) |
| <p>a: In dieser Studie waren komplizierende Faktoren im Allgemeinen nicht als Ausschlusskriterium festgelegt. Die drei hier angeführten Ausschlusskriterien sind fallen aber unter die komplizierenden Faktoren.</p> <p>Cb: Cranberry; min: Minute; ml: Milliliter; PT: Phytotherapeutika</p> | |

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen

| Studie Gruppe | N | Alter [Jahre] MW (SD) ^a | Prämeno- pausal (%) | Anzahl UZ in 6 (/6M) bzw. 12 (/12M) Monaten vor Studienbeginn MW (SD) ^a | Krankheits- status bei Studien- beginn | Studien- / Therapie- abbrecherinnen (%) |
|--|------------|--|------------------------|---|--|--|
| Cb-Präparate vs. Placebo | | | | | | |
| Bruyere 2019 | 86 | 53 (18) | 40% | 6,2 (3,6)/12M | Keine aUZ | 10 (11,6%)^b |
| DUAB [®] | 43 | 53,0 (17,4) | 45,2% | 6,1 (3,2)/12M | | 4 (9,3%) ^b |
| Placebo | 43 | 53,0 (19,2) | 34,9% | 6,4 (3,9)/12M | | 6 (14,0%) ^b |
| Koradia 2019 | 90 | k. A. | 100% (EK) | k. A. | Keine aUZ | 9 (10%) |
| BKPro-Cyan [®] | 45 | 34,6 (9,6) | | 2 (0,51)/6M 3 (0,6)/12M | | 5 (11,1%) |
| Placebo | 45 | 34,8 (10,1) | | 2 (0,42)/6M 3 (0,58)/12M | | 4 (8,9%) |
| Maki 2016 | 373 | 40,9 (k. A.) | k. A. | k. A. | keine aUZ | 51 (13,7%) |
| Cb-Saft | 185 | 40,9 (1,1) ^c | k. A. | 1,6 (0,1)/6M ^c | | 25 (13,5%) |
| Placebo | 188 | 41,0 (1,0) ^c | k. A. | 1,7 (0,1)/6M ^c | | 26 (13,8%) |
| Occhipinti 2016 | 70 | k. A. | k. A. | ≥2/12M (EK) | aUZ | 21 (30%) |
| Cb-Extrakt (Oximacro [®]) | 35 | 38 (19-61) ^d | k. A. | | | 6 (17%) |
| Placebo | 35 | 38 (19-63) ^d | k. A. | | | 15 (43%) |
| Stapleton 2012^e | 186 | k. A. | 100% (EK) | k. A. | keine aUZ | 66 (35,5%) |
| Cb-Saft | 125 | 25,3 (6,6) | | 1,8 (1,2)/12M | | 40 (32,0%) |
| Placebo | 61 | 26,4 (6,5) | | 2,1 (1,4)/12M | | 26 (42,6%) |
| Stothers 2002 | 150 | k. A. | 65,3% | 2,8 (2-5)/12M^f | keine aUZ | 2 (1,3%) |
| Cb-Tabletten | 50 | 40 (23-68) ^f | 60,0% | 3,1 (2-4)/12M ^f | | 0 |
| Cb-Saft | 50 | 44 (21-70) ^f | 74,0% | 3,3 (2-5)/12M ^f | | 2 (4%) |
| Placebo | 50 | 43 (21-77) ^f | 68,0% | 3,5 (2-5)/12M ^f | | 0 |
| Takahashi 2013 | 213 | k. A. | k. A. | k. A. | aUZ: 79,8% | 0 |
| | | | | | chronische | |
| | | | | | UZ: 20,2%^h | |
| Cb-Saft | 107 | 55 (20-79) ^d | k. A. | 1/12M: 12,1% ^g >1/12M: 87,9% ^p | aUZ: 76,6% chronische UZ: 23,4% ^h | 0 |
| Placebo | 106 | 59 (20-79) ^d | k. A. | 1/12M: 11,3% ^g >1/12M: 88,7% ^g | aUZ: 83,0% chronische UZ: 17% ^h | 0 |
| Vostalova 2015 | 182 | k. A. | k. A. | k. A. | keine aUZ | 17 (9,3%) |
| Cb-Kapseln | 89 | 38,03 (13,4) | k. A. | 2,93 (1,22)/12M | | 10 (11,2%) |
| Placebo | 93 | 35,61 (12,97) | k. A. | 3,27 (1,33)/12M | | 7 (7,5%) |

| Studie Gruppe | N | Alter [Jahre] MW (SD) ^a | Prämeno- pausal (%) | Anzahl UZ in 6 (/6M) bzw. 12 (/12M) Monaten vor Studienbeginn MW (SD) ^a | Krankheits- status bei Studien- beginn | Studien- / Therapie- abbrucherinnen n (%) |
|--|------------|--|------------------------|---|---|--|
| Cb-Präparate vs. Antibiotika | | | | | | |
| Beerepot 2011ⁱ | 221 | k. A. | 100% (EK) | k. A. | keine aUZ | 12M: 111 (50,2%)^p 15M: 122 (57,8%)^p |
| Cb-Extrakt (Cran- Max [®]) | 111 | 36,1 (26,9- 46,3) ^j | | 7 (4-11)/12M ^j | | 12M: 58 (52,3%) 15M: 66 (59,5%) |
| TMP-SMX | 110 | 34,8 (22,8- 44,4) ^j | | 6 (4-8)/12M ^j | | 12M: 53 (48,2%) 15M: 56 (50,9%) |
| McMurdo 2009 | | | | | | |
| McMurdo 2009 | 137 | k. A. | k. A. | k. A. | keine aUZ | 56 (40,9%)^p |
| Cb-Extrakt (Cran- Max [®]) | 69 | 62,6 (10,8) ^k | k. A. | 3 (2-15)/12M ^d | | 31 (44,9%) |
| TMP | 68 | 63,3 (10,2) ^k | k. A. | 3 (2-8)/12M ^d | | 25 (36,8%) |
| Andere PT vs. Placebo | | | | | | |
| Albrecht 2007^l | 174 | 54,35 (20,34) | k. A. | ≥2/6M (EK) | direkt nach aUZ^m | 43 (24,7%) |
| Angocin [®] | 84 | 56,52 (18,83) | k. A. | | | unklar |
| Placebo | 90 | 52,32 (21,56) | k. A. | | | unklar |
| Larsson 1993 | | | | | | |
| Larsson 1993 | 57 | 32 bis 63ⁿ | k. A. | ≥1/6M & ≥3/12M (EK) | unklar | k. A. |
| UVA-E [®] | 30 | k. A. | k. A. | | | k. A. |
| Placebo | 27 | k. A. | k. A. | | | k. A. |
| Andere PT + Antibiotika vs. Antibiotika | | | | | | |
| Sabadash 2017 | 90 | 18 bis 45 (EK) | 100% (EK) | ≤2/6M oder ≤3/12M | aUZ | k. A. |
| Canephron [®] N + Ofloxacin | 45 | k. A. | | k. A. | | k. A. |
| Ofloxacin | 45 | k. A. | | k. A. | | k. A. |
| Cb-Präparat vs. Cb-Präparat | | | | | | |
| Salinas-Casado 2020 | 184 | 49,6 (k. A.) | k. A. | ≥2/6M oder ≥3/12M (EK) | direkt nach aUZ^o | 74 (40,2%)^p |
| Manosar [®] | 90 | k. A. | k. A. | | | 43 (47,8%) |
| PAC | 94 | k. A. | k. A. | | | 31 (33,0%) |
| Cb-Präparat vs. andere PT | | | | | | |
| Genovese 2018 | 72 | k. A. | k. A. | ≥2/12M (EK) | aUZ | 1 (1,4%) |
| DUTY [®] | 24 | | k. A. | | | 0 |
| DUTY [®] S | 24 | | k. A. | | | 1 (4,2%) |
| Cistiflux [®] plus | 24 | | k. A. | | | 0 |
| a: wenn nicht anders angegeben | | | | | | |
| b: Angaben in Publikation nicht eindeutig | | | | | | |

| Studie Gruppe | N | Alter [Jahre] MW (SD) ^a | Prämeno- pausal (%) | Anzahl UZ in 6 (/6M) bzw. 12 (/12M) Monaten vor Studienbeginn MW (SD) ^a | Krankheits- status bei Studien- beginn | Studien- / Therapie- abbrecherinnen n (%) |
|---|---|--|------------------------|---|---|--|
| <p>c: MW (SEM)</p> <p>d: Median (Spannweite)</p> <p>e: Die Studie war in 4 Studienarme unterteilt, in denen die Patientinnen Cranberrysaft oder Placebo-Saft in jeweils 2 unterschiedlichen Dosierungen erhielten. Studienergebnisse wurden aber nur zusammengefasst berichtet, daher werden in diesem HTA-Bericht nur 2 Gruppen dargestellt.</p> <p>f: MW (Spannweite)</p> <p>g: Anteil der Patientinnen mit genau einer oder mehreren UZ in 12 Monaten vor Studienbeginn; keine genaueren Angaben</p> <p>h: EK: Patientinnen mit akuter Exacerbation unkomplizierter UZ oder chronischer komplizierter UZ</p> <p>i: In beiden Studienarmen waren auch Frauen mit komplizierter UZ eingeschlossen: 15 (13,6 %) in der Cranberry-Gruppe, 15 (13,5 %) in der Placebo-Gruppe.</p> <p>j: Median (IQR)</p> <p>k: Median (SD)</p> <p>l: In beiden Studienarmen waren auch Männer eingeschlossen: 2 (2,2 %) in der Angocin[®]-Gruppe, 2 (2,4 %) in der Placebo-Gruppe.</p> <p>m: Patientinnen direkt (7 Tage) nach erfolgreicher Behandlung einer akuten Episode</p> <p>n: nur Bereich, keine weiteren Angaben</p> <p>o: Patientinnen direkt (maximal 5 Tage) nach erfolgreicher Behandlung einer akuten Episode</p> <p>aUZ: akute Urozystitis; Cb: Cranberry; EK: Einschlusskriterium; IQR: Interquartile Range; k. A.: keine Angabe; M: Monate; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen; n: Anzahl Studien- / Therapieabbrecherinnen; PT: Phytotherapeutika; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler; UZ: Urozystitis</p> <p>p: Trotz der hohen Anzahl an Studienabbrecherinnen wurde die Studie in die Nutzenbewertung miteinbezogen, da sich der Anteil an Studienabbrecherinnen zwischen den Studienarmen nicht um mehr als 15 Prozentpunkte unterschied.</p> | | | | | | |

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial |
|------------------|--|------------------------------------|---------------------|-------------------------|--|--------------------------|--|
| | | | Patientin / Patient | Behandelnde Personen | | | |
| Albrecht 2007 | unklar | ja | ja | ja | unklar ^a | nein ^b | hoch |
| Beerepot 2011 | ja | ja | ja | ja | nein | nein ^c | hoch |

| | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|---------------------|-------------------|---------|
| Bruyere 2019 | ja | ja | unklar | unklar | unklar ^a | nein ^b | hoch |
| Genovese 2018 | unklar | unklar | nein | nein | ja | nein ^d | hoch |
| Koradia 2019 | unklar | ja | ja | ja | nein | ja | niedrig |
| Larsson 1993 | unklar | unklar | unklar | unklar | unklar ^a | nein | hoch |
| Maki 2016 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| McMurdo 2009 | ja | ja | ja | ja | nein | ja | niedrig |
| Occhipinti 2016 | unklar | unklar | ja | ja | unklar ^a | ja | hoch |
| Sabadash 2017 | unklar | unklar | nein | nein | unklar ^a | nein ^d | hoch |
| Salinas-Casado 2020 | ja | unklar | ja | ja | unklar ^a | ja | hoch |
| Stapleton 2012 | ja | ja | ja | ja | nein | nein ^e | hoch |
| Stothers 2002 | unklar | unklar | unklar | ja | unklar ^a | nein ^b | hoch |
| Takahashi 2013 | unklar | unklar | ja | ja | ja | nein ^b | hoch |
| Vostalova 2015 | ja | unklar | ja | ja | unklar ^a | ja | hoch |
| a: kein Studienprotokoll oder Registereintrag verfügbar b: intransparenter Patientenfluss nach Randomisierung c: In den 2 Publikationen zur Studie (Beerepot 2011 und Bosmans 2014) wurden unterschiedliche Ergebnisse zur Rezidivrate berichtet. d: Baseline-Charakteristika: nicht berichtet oder erhebliche Unterschiede zwischen den Gruppen e: designspezifische Verzerrungsrisiken | | | | | | | |

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 18: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Rezidivrate

| Studie | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkt-erhebende | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|--|--|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Koradia 2019 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Maki 2016 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| McMurdo 2009 | niedrig | ja | ja | nein ^a | ja | hoch |
| a: Endpunkt wurde berichtet, obwohl er nicht im Registereintrag angegeben war. | | | | | | |

ITT: Intention to treat

Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Zeitraum bis Rezidiv

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkt-erhebende | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|--------------|---|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Koradia 2019 | niedrig | ja | ja | nein ^a | ja | hoch |
| Maki 2016 | niedrig | ja | ja | unklar | ja | niedrig |
| McMurdo 2009 | niedrig | ja | ja | unklar | ja | niedrig |

a: Endpunkt wurde berichtet, obwohl er nicht im Registereintrag angegeben war.
ITT: Intention to treat

Tabelle 20: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Mortalität

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkt-erhebende | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|--------------|---|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Koradia 2019 | niedrig | ja | ja | unklar | ja | niedrig |

ITT: Intention to treat

Tabelle 21: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Unerwünschte Ereignisse

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkt-erhebende | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|--------------|---|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Koradia 2019 | niedrig | ja | ja | unklar | ja | niedrig |
| Maki 2016 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Maki 2016 | niedrig | ja | ja | nein ^a | ja | hoch |

| | | | | | | |
|---|---------|----|----|----|----|---------|
| <i>Gastrointestinale Verträglichkeit</i> | | | | | | |
| McMurdo 2009 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Endpunkt wurde berichtet, obwohl er nicht im Registereintrag angegeben war. ITT: Intention to treat | | | | | | |

A3.3.2 Ergebnisse zu spezifischen Symptome

In der nachfolgenden Tabelle 22 sind die Ergebnisse der einzigen Studie, die verwertbare Daten zu spezifischen Symptomen berichtete (Sabadash 2017), dargestellt.

Tabelle 22: Ergebnisse spezifische Symptome

| Studie Gruppe | N ^a | Werte Studien- beginn | | Werte nach Interventions- dauer | | Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b | | Intervention vs. Vergleich | | |
|---|----------------|--------------------------|------|---------------------------------------|------|---|------|-------------------------------|------------------|--------------------|
| | | n | % | n | % | n | % | Differenz n | Differenz % | p-Wert |
| Andere PT + Antibiotika vs. Antibiotika | | | | | | | | | | |
| Suprapubische Schmerzen | | | | | | | | | | |
| Sabadash 2017 | | | | | | | | | | |
| Canephron® N + Ofloxacin | 45 | 26 | 57,7 | 3 | 6,7 | 23 | 51 | 5 ^b | 11 ^b | k. A. |
| Ofloxacin | 45 | 23 | 51,1 | 5 | 11,1 | 18 | 40 | | | |
| Schmerzen beim Wasserlassen | | | | | | | | | | |
| Sabadash 2017 | | | | | | | | | | |
| Canephron® N + Ofloxacin | 45 | 45 | 100 | 6 | 13,3 | 39 | 86,7 | 3 ^b | 6,7 ^b | k. A. |
| Ofloxacin | 45 | 45 | 100 | 9 | 20 | 36 | 80 | | | |
| Imperativer (unbeherrschbarer) Harndrang | | | | | | | | | | |
| Sabadash 2017 | | | | | | | | | | |
| Canephron® N + Ofloxacin | 45 | 38 | 84,4 | 2 | 4,4 | 36 | 80 | 2 ^b | 4,5 ^b | k. A. ^c |
| Ofloxacin | 45 | 39 | 86,6 | 5 | 11,1 | 34 | 75,5 | | | |
| Häufiger Harndrang | | | | | | | | | | |
| Sabadash 2017 | | | | | | | | | | |
| Canephron® N + Ofloxacin | 45 | 45 | 100 | 6 | 13,3 | 39 | 86,7 | 3 ^b | 6,7 ^b | k. A. |
| Ofloxacin | 45 | 45 | 100 | 9 | 20 | 36 | 80 | | | |
| a: Anzahl der Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden. Angaben zur Anzahl der Patientinnen, die die Studie abgeschlossen haben, bzw. der ausgewerteten Patientinnen sind nicht verfügbar. | | | | | | | | | | |

b: Wert wurde selbst berechnet.
c: Die Studienautoren berichteten hier einen signifikanten Unterschied ohne genauere Angaben.
N: Zahl der Patientinnen und Patienten im Studienarm; n: Zahl der symptomatischen Patientinnen

A3.3.3 Ergebnisse zu Entwicklung komplizierter Infekte

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Daten zur Entwicklung komplizierter Infekte.

A3.3.4 Ergebnisse zu Zeitraum bis Rezidiv

Tabelle 23: Ergebnisse Zeitraum bis Rezidiv

| Studie Gruppe | N ^a | Definition Rezidiv | Zeitraum bis 1. Rezidiv (Tage) | | Intervention vs. Vergleich | | |
|---|----------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------|-------------------|
| | | | MW ^b | SD ^b | Effektmaß | [95 %-KI] | p-Wert |
| Cranberry-Präparat vs. Placebo | | | | | | | |
| Bruyere 2019 | | Symptome + >10 ⁵ CFU/ml | | | | | |
| DUAB | unklar | | 69,9 | 45,8 | MD: 26,6 ^c | k. A. | 0,0258 |
| Placebo | unklar | | 43,3 | 45,9 | - | k. A. | - |
| Koradia 2019 | | Symptome + >10 ³ CFU/ml | | | | | |
| BKPro-Cyan | 4 | | 175,3 | 20,7 | MD: 96 ^c | k. A. | 0,001 |
| Placebo | 15 | | 79,3 | 53,9 | - | k. A. | - |
| Maki 2016 | | Symptome | | | | | |
| Cb-Saft | 33 | | k. A. | k. A. | HR: 0,67 | [0,43; 1,05] | 0,078 |
| Placebo | 50 | | k. A. | k. A. | - | - | - |
| Stapleton 2012 | | Symptome + Pyurie | | | | | |
| Cb-Saft | 33 | | k. A. | k. A. | HR: 0,78 | [0,43; 1,41] | 0,41 |
| Placebo | 17 | | k. A. | k. A. | - | - | - |
| Vostalova 2015 | | Symptome + >10 ⁵ CFU/ml | | | | | |
| Cb-Kapseln | 9 | | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 0,04 ^d |
| Placebo | 24 | | k. A. | k. A. | - | - | - |
| Cranberry-Präparat vs. Antibiotika | | | | | | | |
| Beerepot 2011 ^e | | Symptome | | | | | |
| Cb-Kapseln | k. A. | | Median: 122 | 95 %-KI: [91,5; 183] | MD: -122 ^c | k. A. | 0,03 |
| TMP-SMX | k. A. | | Median: 244 | 95 %-KI: [183; 305] | | | |
| McMurdo 2009 | | Symptome | | | | | |

| Studie Gruppe | N ^a | Definition Rezidiv | Zeitraum bis 1. Rezidiv (Tage) | | Intervention vs. Vergleich | | |
|---|----------------|---|-----------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------|--------------------|
| | | | MW ^b | SD ^b | Effektmaß | [95 %-KI] | p-Wert |
| Cb-Kapseln | 25 | | Median: 84,5 | k. A. | MD: -6,5 ^c | k. A. | 0,479 ^f |
| TMP | 14 | | Median: 91 | k. A. | | | |
| Cranberry-Präparat vs. Cranberry-Präparat | | | | | | | |
| Salinas-Casado 2020 | | Symptome + positive Urintests ^g | | | | | |
| Manosar | 25 | | 98,6 | k. A. | MD: 14 ^c | k. A. | k. A. |
| PAC | 47 | | 84,6 | k. A. | | | |
| <p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; diese entspricht jeweils der Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem Rezidiv im Beobachtungszeitraum.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben</p> <p>c: Wert wurde selbst berechnet.</p> <p>d: Analyse wurde für mehrere Faktoren adjustiert.</p> <p>e: Zeiträume sind in der Publikation in Monaten angegeben und wurden für diese Tabelle in Tage umgerechnet (Multiplikation mit 30,5).</p> <p>f: Angaben zu statistischen Analysen sind unklar. Es wurde ein weiterer statistischer Test berichtet, der ebenfalls zu einem nicht signifikanten Ergebnis kam (p = 0,1).</p> <p>g: positiver Combur-2-Test auf Leukozyten-Esterase und / oder Nitrit und positive Harnkultur (CFU/ml nicht angegeben)</p> <p>CFU: colony-forming unit; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MD: Differenz der Mittelwerte (Intervention minus Vergleich); ml: Milliliter; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung</p> | | | | | | | |

Zum Vergleich Cranberry-Präparate vs. Placebo konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, da die berichteten Daten nicht sinnvoll poolbar waren. Bruyere 2019 und Koradia 2019 berichteten die mittlere Zeit in Tagen bis zum ersten Rezidiv, bei Bruyere 2019 ist allerdings die Anzahl der analysierten Patientinnen (Anzahl der Patientinnen, die im Beobachtungszeitraum mindestens ein Rezidiv hatten) nicht bekannt. Bei Vostalova 2015 wurde lediglich ein p-Wert ohne weitere Angaben zum Zeitraum bis zum ersten Rezidiv angegeben. Bei Maki 2016 und Stapleton 2012 wurde jeweils die HR für Rezidiv mit 95 %-KI berichtet. Da aber die Metaanalyse zur Rezidivrate (siehe Abbildung 2) mittels IRR durchgeführt wurde, die eine Annäherung an die HR darstellt, wurde auf eine gepoolte Analyse der HRs dieser 2 Studien verzichtet.

A3.3.5 Rezidivrate

Im Folgenden sind die Daten zum Endpunkt Rezidivrate in zwei Operationalisierungen dargestellt. Tabelle 24 zeigt die Daten zur Operationalisierung Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum. Tabelle 25 zeigt die Daten zur Operationalisierung Anzahl Rezidive im Beobachtungszeitraum.

A3.3.5.1 Ergebnisse zur Rezidivrate (Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum)

Tabelle 24: Ergebnisse Rezidivrate – Patientinnen mit ≥ 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum

| Studie | Betrachtete Intervention (ggf. betrachteter Vergleich) | Definition Rezidiv | Zeitpunkt (Mon.) | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich | | | | | | |
|-----------------------------------|--|------------------------------------|------------------|------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|----------------------------|-----------|--------|------|------------------------|--------------|---------------------|
| | | | | N _r | N _a | N _r | N _a | Effektmaß | [95 %-KI] | p-Wert | | | | |
| | | | | Patientinnen mit Ereignissen | | Patientinnen mit Ereignissen | | | | | | | | |
| | | | | n | % | n | % | | | | | | | |
| Cb-Präparat vs. Placebo | | | | | | | | | | | | | | |
| Koradia 2019 | BKPro-Cyan® | Symptome + >10 ³ CFU/ml | 6 | 45 | 44 | 4 | 9,1 | 45 | 45 | 15 | 33,3 | IRR: 0,23 ^a | [0,08; 0,70] | 0,0053 ^b |
| Maki 2016 | Cb-Saft | Symptome | 6 | 185 | 185 | 33 | 17,8 | 188 | 188 | 50 | 26,6 | IRR: 0,64 ^a | [0,41; 0,99] | 0,078 ^b |
| Stapleton 2012 | Cb-Saft | Symptome + Pyurie | 6 | 125 | 120 | 33 | 27,5 | 61 | 56 | 17 | 30,4 | IRR: 0,94 ^a | [0,52; 1,69] | 0,7 ^b |
| Stothers 2002 | Cb-Tabletten | k. A. | 12 | 50 | 50 | 9 | 18 | 50 | 50 | 16 | 32 | k. A. | k. A. | <0,05 ^b |
| | Cb-Saft | | 12 | 50 | 50 | 10 | 20 | 50 | 50 | 16 | 32 | k. A. | k. A. | <0,05 ^b |
| | Cb-Präparat ^c | | 12 | 100 | 100 | 19 | 19 | 50 | 50 | 16 | 32 | IRR: 0,55 ^a | [0,28; 1,07] | k. A. |
| Takahashi 2013^d | Cb-Saft | k. A. | 6 | 82 | 82 | 22 | 26,8 | 88 | 88 | 34 | 38,6 | IRR: 0,65 ^a | [0,38; 1,11] | 0,13 ^b |
| Vostalova 2015 | Cb-Kapseln | Symptome + >10 ⁵ CFU/ml | 6 | 89 | 83 | 9 | 10,8 | 93 | 93 | 24 | 25,8 | IRR: 0,36 ^a | [0,17; 0,77] | 0,04 ^b |

| Studie | Betrachtete Intervention (ggf. betrachteter Vergleich) | Definition Rezidiv | Zeitpunkt (Mon.) | Intervention | | | | Vergleich | | | | Intervention vs. Vergleich | | |
|--|--|---|------------------|----------------|----------------|------------------------------|-------------------|----------------|----------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|--------------|--------------------|
| | | | | N _r | N _a | Patientinnen mit Ereignissen | | N _r | N _a | Patientinnen mit Ereignissen | | Effektmaß | [95 %-KI] | p-Wert |
| | | | | | | n | % | | | n | % | | | |
| Cb-Präparat vs. Antibiotika | | | | | | | | | | | | | | |
| Beerepot 2011 | Cb-Kapseln vs. TMP-SMX | Symptome | 12 | 111 | 104 | k. A. | 78,2 ^e | 110 | 95 | k. A. | 71,1 ^e | k. A. | k. A. | 0,03 |
| McMurdo 2009 | Cb-Kapseln vs. TMP | Symptome | 6 | 69 | 69 | 25 | 36,2 ^f | 68 | 68 | 14 | 20,6 ^f | RR: 1,616 | [0,93; 2,79] | 0,084 |
| Andere PT vs. Placebo | | | | | | | | | | | | | | |
| Larsson 1993 | UVA-E | k. A. | 12 | 30 | 30 | 0 | 0 | 27 | 27 | 5 | 23 | k. A. | k. A. | <0,05 |
| Andere PT + Antibiotika vs. Antibiotika | | | | | | | | | | | | | | |
| Sabadash 2017 | Canephron® N + Ofloxacin vs. Ofloxacin | Symptome + positive Harnkultur ^g | 6 | 45 | 45 | 4 ^f | 8,9 | 45 | 45 | 8 ^f | 17,8 | k. A. | k. A. | <0,05 ^h |
| | Canephron® N + Ofloxacin vs. Ofloxacin | Symptome + positive Harnkultur ^g | 12 | 45 | 45 | 7 ^f | 15,5 | 45 | 45 | 16 ^f | 35,5 | k. A. | k. A. | <0,05 ^h |
| Cb-Präparat vs. Cb-Präparat | | | | | | | | | | | | | | |
| Salinas-Casado 2020 | Manosar® vs. PAC | Symptome + positive Urintests ⁱ | 6 | 174 | 90 | 25 | 27,8 | 136 | 94 | 47 | 50 | k. A. | k. A. | 0,002 |
| Cb-Präparat vs. andere PT | | | | | | | | | | | | | | |
| Genovese 2018^j | DUTY® | unklar | 3 | 24 | 24 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | - | - |

| Studie | Betrachtete Intervention (ggf. betrachteter Vergleich) | Definition Rezidiv | Zeitpunkt (Mon.) | Intervention | | Vergleich | | Intervention vs. Vergleich | | | | | |
|--------|--|--------------------|------------------|------------------------------|----------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------|--------|---|---|---|
| | | | | N _r | N _a | N _r | N _a | Effektmaß | [95 %-KI] | p-Wert | | | |
| | | | | Patientinnen mit Ereignissen | | Patientinnen mit Ereignissen | | | | | | | |
| | | | | n | % | n | % | | | | | | |
| | DUTY® S | unklar | 3 | 24 | 23 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | - |
| | Cistiflux® plus | unklar | 3 | 24 | 24 | 2 | 0,08 ^f | - | - | - | - | - | - |
| | DUTY® | unklar | 6 | 24 | 24 | 4 | 16,7 | - | - | - | - | - | - |
| | DUTY® S | unklar | 6 | 24 | 23 | 2 | 8,7 | - | - | - | - | - | - |
| | Cistiflux® plus | unklar | 6 | 24 | 24 | 7 | 29,2 | - | - | - | - | - | - |

a: IRR wurde selbst berechnet; zur Berechnung wurde jeweils N_r verwendet.

b: bezieht sich auf die Analyse in der jeweiligen Publikation, nicht auf die Metaanalyse

c: Zeile wurde selbst berechnet für die Metaanalyse.

d: In dieser Studie wurden auch Frauen mit komplizierter UZ untersucht. Die hier dargestellten Daten beziehen sich nur auf die Frauen mit unkomplizierter UZ.

e: Die berichtete Prozentangabe wurde in der Publikation in einem Kaplan-Meier-Plot modelliert.

f: Wert wurde selbst berechnet.

g: CFU/ml nicht angegeben

h: In der Publikation nur als „statistisch signifikant“ angegeben. Laut Methodenbeschreibung in der Publikation wurde statistische Signifikanz ab einem p-Wert von <0,05 angenommen.

i: positiver Combur-2-Test auf Leukozyten-Esterase und / oder Nitrit und positive Harnkultur (CFU/ml nicht angegeben)

j: Da bei Genovese keine vergleichenden Analysen berechnet wurden und alle 3 getesteten Präparate im Rahmen dieses Berichts als Intervention gelten, wurden in dieser Tabelle alle 3 Studienarme als Intervention und keiner als Vergleich angegeben.

Cb: Cranberry; CFU: colony-forming unit; ggf.: gegebenenfalls; IRR: Incidence Rate Ratio; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N_a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; N_r: Anzahl randomisierter Patientinnen; RR: Risk Ratio; SMX: Sulfamethoxazol; TMP: Trimethoprim

Metaanalyse zur Rezidivrate (Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum)

Zum Vergleich Cranberry-Präparate vs. Placebo wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Diese zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Cranberry-Präparaten im Vergleich zu Placebo bei der Vermeidung von Rezidiven.

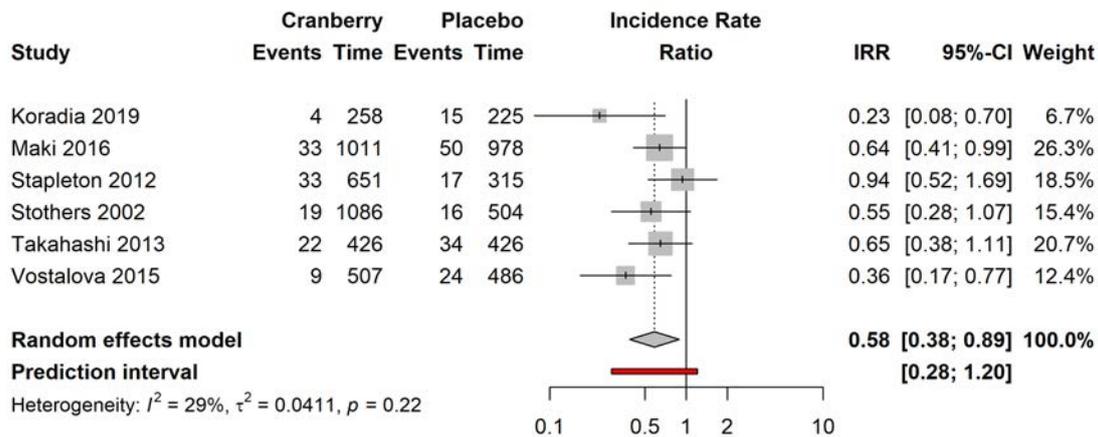


Abbildung 2: Metaanalyse – Rezidivrate (Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum); Cranberry vs. Placebo

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der zur Berechnung der IRR die Anzahl der Patientinnen, die eine Behandlung begonnen haben (anstatt der Anzahl der randomisierten Patientinnen), herangezogen wurden. Da diese Anzahl in der Studie Koradia 2019 nicht angegeben war, wurde diese Studie in dieser Sensitivitätsanalyse nicht eingeschlossen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterscheiden sich nicht wesentlich von der Metaanalyse.

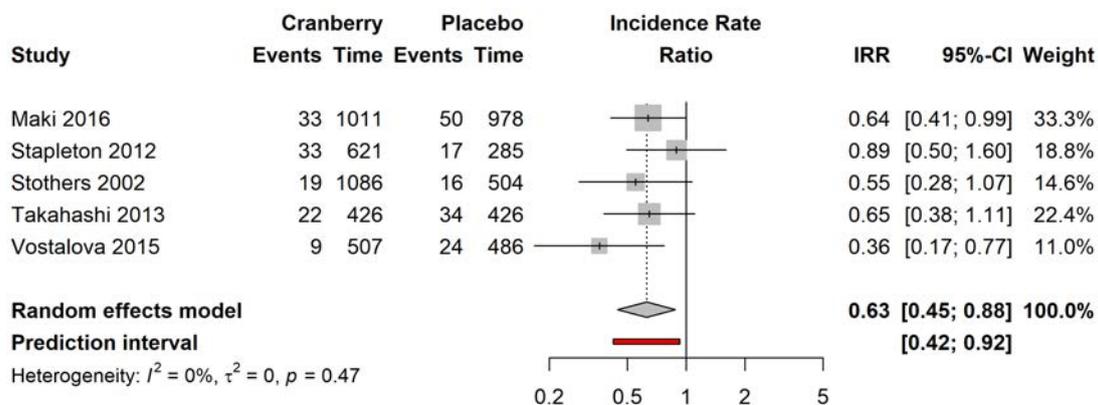


Abbildung 3: Sensitivitätsanalyse - Rezidivrate (Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Rezidiv im Beobachtungszeitraum); Cranberry vs. Placebo; behandelte Patientinnen

Der Ausschluss von Koradia 2019 aus der Metaanalyse bewirkte eine vollständige Reduktion der Heterogenität ($I^2 = 0\%$). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Koradia 2019 die einzige Studie zu einem Cranberry-Kombipräparat in der Metaanalyse ist.

Auf die Durchführung der im Berichtsprotokoll vorgesehenen Metaregressionen und Subgruppenanalysen wurde verzichtet, da das Ausmaß der Heterogenität in den Hauptanalysen gering war ($I^2 = 0\% - 29\%$). Dementsprechend gibt es keine verbleibende Heterogenität, die durch Metaregressionsanalysen oder Subgruppenanalysen erklärt werden könnte. Darüber hinaus gilt die Durchführung derartiger Analysen bei nur wenigen Primärstudien als problematisch [25].

A3.3.5.2 Ergebnisse zur Rezidivrate (Anzahl Rezidive)

Tabelle 25: Ergebnisse Rezidivrate – Anzahl Rezidive

| Studie Gruppe | N _r | N _a | Definition Rezidiv | Zeitpunkt (Mon.) | Anzahl Rezidive pro Patientin | | Anzahl Rezidive pro Studien- arm | Intervention vs. Vergleich | | |
|--------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------|------------------|----------------------------------|-----------------|--|-----------------------------------|------------------------------|--------|
| | | | | | MW | SD ^a | | Effektmaß | [95 %-KI] | p-Wert |
| Cb-Präparat vs. Placebo | | | | | | | | | | |
| Bruyere 2019 | | | | | | | | | | |
| | | | Symptome + $>10^5$ CFU/ml | | | | | | | |
| DUAB® | 43 | unklar | | 3 | 0,7 | 1,1 | k. A. | k. A. | k. A. | 0,0257 |
| Placebo | 43 | unklar | | 3 | 1,3 | 1,1 | k. A. | - | - | - |
| Koradia 2019 | | | | | | | | | | |
| | | | Symptome + $>10^3$ CFU/ml | | | | | | | |
| BKPro-Cyan | 45 | 44 | | 6 | 0,09 ^b | k. A. | 4 | IRR: [0,07; 0,21] ^b | [0,07; 0,62] ^b | k. A. |
| Placebo | 45 | 45 | | 6 | 0,42 ^b | k. A. | 19 | - | - | - |
| Maki 2016 | | | | | | | | | | |
| | | | Symptome | | | | | | | |
| Cb-Saft | 185 | 185 | | 6 | 0,21 ^b | k. A. | 39 | IRR: [0,40; 0,59] ^b | [0,40; 0,88] ^b | k. A. |
| Placebo | 188 | 188 | | 6 | 0,36 ^b | k. A. | 67 | - | - | - |
| Vostalova 2015 | | | | | | | | | | |
| | | | Symptome + $>10^5$ CFU/ml | | | | | | | |
| Cb-Kapseln | 89 | 83 | | 6 | 0,12 ^b | k. A. | 10 | IRR: [0,17; 0,35] ^b | [0,17; 0,71] ^b | k. A. |

| Studie Gruppe | Nr | Na | Definition Rezidiv | Zeitpunkt (Mon.) | Anzahl Rezidive pro Patientin | | Anzahl Rezidive pro Studien- arm | Intervention vs. Vergleich | | |
|---|-----|-----|-----------------------|------------------|----------------------------------|------------------------|--|-------------------------------|-----------------|--------|
| | | | | | MW | SD ^a | | Effektmaß | [95 %-KI] | p-Wert |
| Placebo | 93 | 93 | | 6 | 0,32 ^b | k. A. | 30 | - | - | - |
| Cb-Präparat vs. Antibiotika | | | | | | | | | | |
| Beerepot 2011 ^c | | | Symptome | | | | | | | |
| Cb-Kapseln | 111 | 104 | | 12 | 4 | 95 %-KI: [2,3; 5,6] | k. A. | k. A. | k. A. | 0,02 |
| TMP-SMX | 110 | 95 | | 12 | 1,8 | 95 %-KI: [0,8; 2,7] | k. A. | - | - | - |
| Cb-Kapseln | 111 | 66 | | +3 ^d | 0,7 | 95 %-KI: [0,4; 0,9] | k. A. | k. A. | k. A. | 0,03 |
| TMP-SMX | 110 | 69 | | +3 ^d | 0,5 | 95 %-KI: [0,3; 0,7] | k. A. | - | - | - |
| Bosmans 2014 ^c | | | Symptome | | | | | | | |
| Cb-Kapseln | 111 | 104 | | 12 | 4,3 | SE: 0,84 | k. A. | MD: 1,6 | [-0,23; 3,5] | >0,05 |
| TMP-SMX | 110 | 95 | | 12 | 2,7 | SE: 0,5 | k. A. | - | - | - |
| Andere PT vs. Placebo | | | | | | | | | | |
| Albrecht 2007 | | | unklar | | | | | | | |
| Angocin [®] | 84 | | | 3 | 0,43 | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 0,28 |
| Placebo | 90 | | | 3 | 0,37 | k. A. | k. A. | - | - | - |
| Angocin [®] | 84 | | | 6 | 0,74 | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 0,26 |
| Placebo | 90 | | | 6 | 0,63 | k. A. | k. A. | - | - | - |
| <p>a: wenn nicht anders angegeben b: Wert wurde selbst berechnet. c: Die Publikationen Beerepot 2011 und Bosmans 2014 berichten Daten zur Rezidivrate aus derselben RCT. Bei Bosmans 2014 wurde angegeben, dass sich die Daten von den in Beerepot 2011 berichteten Daten unterscheiden, da andere statistische Auswertungen durchgeführt wurden. Eine Begründung zum geänderten Verfahren wurde nicht angegeben. d: Ergebnisse für den zweiten Beobachtungszeitraum von 3 Monaten, beginnend ab Ende der 12-monatigen Interventionsdauer Cb: Cranberry; D: Differenz (der Mittelwerte); HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Differenz der Mittelwerte; MW: Mittelwert; Na: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; Nr: Anzahl randomisierter Patientinnen; PT: Phytotherapie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TMP: Trimethoprim; TMP-SMX: Trimethoprim-Sulfamethoxazol</p> | | | | | | | | | | |

Metaanalyse zur Rezidivrate (Anzahl Rezidive)

Zum Vergleich Cranberry-Präparate vs. Placebo wurde eine Metaanalyse mit den 3 Studien, die die Gesamtzahl an Rezidiven pro Studienarm berichteten, durchgeführt. Diese zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Cranberry-Präparaten im Vergleich zu Placebo.

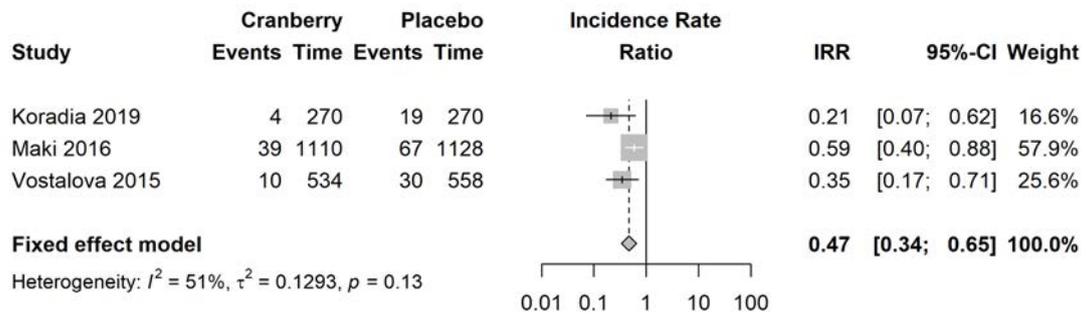


Abbildung 4: Metaanalyse – Rezidivrate (Anzahl Rezidive); Cranberry vs. Placebo

Auf die Durchführung der im Berichtsprotokoll vorgesehenen Metaregressionen und Subgruppenanalysen wurde aufgrund der sehr geringen Anzahl an Primärstudien verzichtet.

A3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur in einer einzigen Studie (Bruyere 2019) berichtet. In dieser Studie wurde die Lebensqualität mit dem Frageinstrument SF-36 [46] zum Studieneinschluss und zum Studienende erhoben. Die Autorinnen und Autoren der Studie berichteten, dass zwischen den beiden Gruppen (DUAB[®] vs. Placebo) keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität festgestellt wurden (Detailergebnisse wurden nicht berichtet).

A3.3.7 Unerwünschte Ereignisse**Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 26: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse – Häufigkeit spezifischer unerwünschter Ereignisse

| Studie | Betrachteter Vergleich | Zeitpunkt (Mon.) | Unerwünschtes Ereignis | Intervention | | | Vergleich | | |
|------------------------------------|------------------------|------------------|--|--------------|------------------------------|------|-----------|------------------------------|------|
| | | | | N | Patientinnen mit Ereignissen | | N | Patientinnen mit Ereignissen | |
| | | | | | n | % | | n | % |
| Cb-Präparat vs. Placebo | | | | | | | | | |
| Maki 2016^a | Cb-Saft vs. Placebo | 6 | Kopfschmerzen | 185 | 16 | 8,6 | 188 | 12 | 6,4 |
| | | | Sinusitis | 185 | 10 | 5,4 | 188 | 6 | 3,2 |
| | | | Infektionen der oberen Atemwege | 185 | 13 | 7,0 | 188 | 13 | 6,9 |
| Cb-Präparat vs. Antibiotika | | | | | | | | | |
| Beerepot 2011 | Cb-Kapseln vs. TMP-SMX | 12 | Ausschlag oder Nesselsucht | 109 | 9 | 8,3 | 98 | 15 | 15,3 |
| | | | Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall | 109 | 13 | 11,9 | 98 | 16 | 16,3 |
| | | | Verstopfung | 109 | 11 | 10,1 | 98 | 13 | 13,3 |
| | | | vaginale Beschwerden | 109 | 15 | 13,8 | 98 | 18 | 18,4 |
| | | | andere | 109 | 44 | 40,2 | 98 | 42 | 42,9 |
| McMurdo 2009 | Cb-Kapseln vs. TMP | 6 | Symptome im Harntrakt (nicht Symptome der UZ) | 69 | 12 | 17 | 68 | 9 | 13 |
| | | | gastrointestinale Symptome | 69 | 9 | 13 | 68 | 13 | 19 |
| | | | Candidose | 69 | 3 | 4 | 68 | 3 | 4 |
| | | | Erkältung / Grippe | 69 | 4 | 6 | 68 | 4 | 6 |
| | | | Beschwerden beim Schlucken der Kapseln, mit dem Nachgeschmack oder Mundtrockenheit | 69 | 4 | 6 | 68 | 1 | 1 |
| | | | Verschlechterung von Rückenschmerzen | 69 | 4 | 6 | 68 | 2 | 3 |

| Studie | Betrachteter Vergleich | Zeitpunkt (Mon.) | Unerwünschtes Ereignis | Intervention | | Vergleich | | | |
|--|------------------------|------------------|------------------------------------|--------------|------------------------------|-----------|------------------------------|---|-----|
| | | | | N | Patientinnen mit Ereignissen | N | Patientinnen mit Ereignissen | | |
| | | | | | n | % | n | % | |
| | | | Müdigkeit / Lethargie | 69 | 2 | 3 | 68 | 3 | 4 |
| | | | Juckreiz / Ausschlag | 69 | 2 | 3 | 68 | 2 | 3 |
| | | | Abszess im Bauchraum | 69 | 1 | 1 | 68 | 0 | 0 |
| | | | Brustkrebs | 69 | 1 | 1 | 68 | 0 | 0 |
| | | | beidseitige Sehstörung | 69 | 1 | 1 | 68 | 0 | 0 |
| | | | vaginale Trockenheit oder Atrophie | 69 | 1 | 1 | 68 | 2 | 3 |
| | | | Stürze | 69 | 1 | 1 | 68 | 4 | 6 |
| | | | Gürtelrose | 69 | 0 | 0 | 68 | 1 | 1 |
| | | | übermäßiger Durst | 69 | 0 | 0 | 68 | 1 | 1 |
| | | | Typ II Diabetes | 69 | 0 | 0 | 68 | 1 | 1 |
| | | | Routineoperationen | 69 | 0 | 0 | 68 | 4 | 6 |
| | | | Migräne | 69 | 0 | 0 | 68 | 1 | 1 |
| Cb-Präparat vs. Cb-Präparat | | | | | | | | | |
| Salinas-Casado 2020 | Manosar® vs. PAC | 12 | Durchfall | 90 | 5 | 5,6 | 94 | 8 | 8,5 |
| | | | Kopfschmerzen | 90 | 4 | 4,4 | 94 | 6 | 6,8 |
| | | | vaginale Beschwerden | 90 | 4 | 4,4 | 94 | 5 | 5,3 |
| | | | Übelkeit | 90 | 3 | 3,3 | 94 | 4 | 4,3 |
| | | | Hautausschlag | 90 | 1 | 1,1 | 94 | 2 | 2,1 |
| <p>a: In dieser Studie wurden nur unerwünschte Ereignisse berichtet, die bei mehr als 5 % der Patientinnen pro Studienarm aufgetreten sind. Cb: Cranberry; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PAC: Proanthocyanidine; UZ: Urozystitis</p> | | | | | | | | | |

Tabelle 27: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse – berichtete schwere unerwünschte Ereignisse

| Studie | Betrachteter Vergleich | Zeitpunkt (Mon.) | Schweres unerwünschtes Ereignis | Intervention | | | Vergleich | | |
|---|------------------------|------------------|---|--------------|------------------------------|------------------|-----------|------------------------------|------------------|
| | | | | N | Patientinnen mit Ereignissen | | N | Patientinnen mit Ereignissen | |
| | | | | | n | % | | n | % |
| Cb-Präparat vs. Placebo | | | | | | | | | |
| Bruyere 2019 | DUAB® vs. Placebo | 6 | Divertikulitis | 42 | 1 | 2,4 ^a | 43 | 0 | 0 |
| | | | akute Pyelonephritis | 42 | 1 | 2,4 ^a | 43 | 0 | 0 |
| | | | Hallux-valgus-Operation | 42 | 1 | 2,4 ^a | 43 | 0 | 0 |
| | | | Gallensteine | 42 | 0 | 0 | 43 | 1 | 2,3 ^a |
| Maki 2016 | Cb-Saft vs. Placebo | 6 | Brustschmerzen | 185 | 1 | 0,5 ^a | 188 | 0 | 0 |
| | | | Ischämische Kolitis und septischer Schock | 185 | 0 | 0 | 188 | 1 | 0,5 ^a |
| | | | Fehlgeburt | 185 | 0 | 0 | 188 | 1 | 0,5 ^a |
| | | | Blinddarmentzündung (Hospitalisierung) | 185 | 0 | 0 | 188 | 1 | 0,5 ^a |
| | | | Operation wegen Rektumprolaps | 185 | 0 | 0 | 188 | 1 | 0,5 ^a |
| Andere PT vs. Placebo | | | | | | | | | |
| Albrecht 2007 | Angocin® vs. Placebo | 6 | Kopfwunde und Gehirnerschütterung | 84 | 1 | 1,2 ^a | 90 | 0 | 0 |
| | | | Duodenalkarzinom | 84 | 0 | 0 | 90 | 1 | 1,1 ^a |
| | | | Arterielle Hypertonie, Tachykardie (Hospitalisierung) | 84 | 0 | 0 | 90 | 1 | 1,1 ^a |
| a: Wert wurde selbst berechnet. | | | | | | | | | |
| Cb: Cranberry; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: Phytotherapie | | | | | | | | | |

Tabelle 28: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse – berichtete unerwünschte Ereignisse in der Studie Albrecht 2007

| Studie | Berichtete unerwünschte Ereignisse ^a | |
|--|---|----------------------------------|
| Andere PT vs. Placebo | | |
| Albrecht 2007 | Übelkeit | Hyperhidrose |
| | Blähungen | erhöhte Leberenzyme |
| | Dysurie | Allergie gegen Studienmedikation |
| | Schwindel | Lebensmittelallergie |
| | Ödeme | Kehlkopfentzündung |
| a: Es wurden keine Angaben zu den Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse und dazu, in welchem Studienarm sie aufgetreten sind, gemacht. | | |

A3.3.8 Mortalität

Die untersuchten Präparate haben sehr wenige Nebenwirkungen und sowohl die indikationsspezifische Mortalität als auch die Hintergrundmortalität in den Studienpopulationen sind sehr gering. Daher kann davon ausgegangen werden, dass in den Studien Mortalität nicht als relevanter Endpunkt betrachtet wurde.

Ergebnisse zu Mortalität

Daten zur Mortalität wurden nur in einer Studie (Koradia 2019) explizit berichtet. Hier wurden in beiden Studienarmen (BKPro-Cyan® vs. Placebo) 0 Todesfälle berichtet.

A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

A4.1 Bestimmung der Interventionskosten

In Tabelle 29 werden die Kosten der Prüfindervention und der Vergleichsinterventionen pro Anwendung dargestellt. Aufgrund der Vielfalt der teilweise als Arzneimittel und teilweise als Nahrungsergänzungsmittel oder Lebensmittel eingestuftes Präparate wird hier nur eine Auswahl an Produkten mit ihren Preisen dargestellt. Diese Auswahl wurde ausgehend von jenen Interventionen getroffen, die in den eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung untersucht wurden. Tabelle 29 stellt zur Orientierung auch die in diesen Studien berichteten Anwendungsdauern dar. Für die Darstellung in den restlichen Tabellen inkl. der zusammenführenden Tabelle 32 wurde mangels einer standardisierten Empfehlung, insbesondere für die PT, in Rücksprache mit einem klinischen Experten eine einheitliche Interventionsdauer von 6 Monaten für die Rezidivprophylaxe herangezogen.

Tabelle 29: Kosten der Prüfindervention und der Vergleichsinterventionen

| Bezeichnung der Patienten-gruppe | Patientinnen mit wiederkehrender UZ | | | | | | | | |
|--|---|---|-----------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| | Bezeichnung der Intervention | Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog | | Kosten pro Anwendung in € | | | Therapiedauer in Tagen ^{aa} | Begründung (Quelle) Bezugsjahr | Erstattungs-fähigkeit |
| Präparatname | | Einstufung laut Lauer-Taxe bzw. laut Produkt-beschreibung (Website) | Einheit | Einheiten pro Tag ^a | Kosten pro Einheit ^b | Kosten pro Tag | | | |
| Cranberry | | | | | | | | | |
| 500 mg Cranberry-Konzentrat (7,2 % PAC) | Cran-Max [®] 500 mg ^c | Lebensmittel (Nahrungsergänzungsmittel) | Kapsel | 1,00 ^d | 0,48 | 0,48 | 182,5 ^e | Versandhandel ^d | Nein |
| | | | | 2,00 ^f | | 0,97 | | | |
| 500 mg Cranberry-Konzentrat (PAC: k.A.) | Cranactiv | Lebensmittel (Nahrungsergänzungsmittel) | Kapsel | 1,00 ^d | 0,47 | 0,47 | 182,5 ^e | Lauer-Taxe (Stand 15.5.2021) | Nein |
| | | | | 2,00 ^f | | 0,93 | | | |
| Saft mit 27% Cranberrysaftkonzentrat (und Wasser, Aroma, Sucralose) ^g | Cranberry Classic [®] Fruchtsaftgetränk Light ^h | Lebensmittel | Flasche/Packung | 0,12 ⁱ | 2,69 | 0,32 | 182,5 ⁱ | Versandhandel ^k | Nein |
| | | | | 0,24 ⁱ | | 0,65 | | | |
| 1800 mg Cranberry-Konzentrat (18 mg PAC) | Cranberola [®] Cys-Control | Lebensmittel (Nahrungsergänzungsmittel) | Beutel | 1,00 ^l | 1,05 | 1,05 | Keine Information | Lauer-Taxe (Stand 15.5.2021) | Nein |
| Cranberry in Kombination mit anderen Mitteln | | | | | | | | | |
| 400 mg Propolis + 600 mg Cranberry-Extrakt + 5 mg Zink (Angabe für 4 Kapseln) | Duab [®] 60 Kapseln | Lebensmittel (Nahrungsergänzungsmittel) | Kapsel | 2,00 ^m | 0,41 | 0,81 | 182,5 ^m | Versandhandel ⁿ | Nein |

| | | | | | | | | | |
|--|---|--|----------|-------------------|------|------|------------------|------------------------------|-------------------|
| 36 mg Cranberry-Extrakt + 500 mg D-Mannose | Cistiflux® A Plus 36+D (14 Beutel) ^o | Lebensmittel (Nahrungsergänzungsmittel) | Beutel | 1,00 ^p | 1,49 | 1,49 | 84 ^p | Versandhandel ^q | Nein |
| Cranberry-Extrakt (18 mg PAC) + Lactobacillus acidophilus PXN 35 + Lactobacillus plantarum PXN 47 + Vitamin A | Bio-Kult® Pro-Cyan 45 Kapseln | Lebensmittel | Kapsel | 2,00 ^r | 0,42 | 0,85 | 180 ^r | Versandhandel ^s | Nein |
| 2 g D-Mannose + 350 mg Cranberry-Extrakt (140 mg PAC) + 7,98 mg Ursolsäure + 0,8 mg Vitamin A + 80 mg Vitamin C + 12 mg Vitamin E + 10 mg Zink | Manosar ^{oo} | Lebensmittel (Nahrungsergänzungsmittel) ^t | Beutel | 1,00 ^u | 1,28 | 1,28 | 168 ^u | Versandhandel ^v | Nein |
| Andere pflanzliche Mittel | | | | | | | | | |
| 200 mg Merrettichwurzel + 80 mg Kapuzinerkresse | ANGOCIN® Anti Infekt N Filmtabletten | Arzneimittel | Tablette | 4,00 ^w | 0,16 | 0,64 | 90 ^w | Lauer-Taxe (Stand 15.5.2021) | Nein ^x |
| 18 mg Tausendgüldenkraut-Pulver + 18 mg Liebstöckelwurzel-Pulver + 18 mg Rosmarinblätter-Pulver | Canephron® N Dragees | Arzneimittel | Dragee | 6,00 ^y | 0,29 | 1,74 | 90 ^y | Lauer-Taxe (Stand 15.5.2021) | Nein ^x |
| Antibiotika | | | | | | | | | |
| 480 mg Cotrimoxazol (80 mg Trimethoprim + 400 mg Sulfamethoxazol) | Cotrim-ratiopharm® 400 mg/80 mg Tabletten | Arzneimittel | Tablette | 2,00 ^z | 0,25 | 0,50 | 365 ^f | Lauer-Taxe (Stand 15.5.2021) | ja |
| | Cotrimoxazol AL | | | | 0,24 | 0,49 | | | |

| | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------|--------------|----------|-------------------|------|------|--------------------|---------------------------------|----|
| 100 mg Trimethoprim | InfectoTrimet® Tabletten | Arzneimittel | Tablette | 1,00 ^y | 0,44 | 0,44 | 182,5 ^y | Lauer-Taxe (Stand 15.5.2021) | ja |
| <p>a: Die Tagesdosis wurde den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien entnommen. Bei Vorliegen einer Fachinformation mit von dieser Dosis abweichender Anwendungsempfehlung wurden die klinischen Expert(inn)en um ihre Einschätzung gebeten.</p> <p>b: bei in der Lauer-Taxe geführten Produkten: entspricht dem Apothekenverkaufspreis / unverbindlichen Verkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für die Packungsgröße N3, bei erstattungsfähigen Präparaten abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke (so wie in der Lauer Taxe angeführt); bei Preisen aus dem Versandhandel: entspricht dem Preis inkl. Mehrwertsteuer ohne Versandkosten – wenn mehrere (Preis-)Angebote gefunden wurden, ist dies als Fußnote vermerkt</p> <p>c: erhältlich in unterschiedlicher Aufmachung und Beschreibung bei mehreren Anbietern (zu unterschiedlichen Preisen) – hier Auswahl eines Präparates, das den PAC-Gehalt aufschlüsselt und aus Europa versendet wird.</p> <p>d: https://www.supersmart.com/de/boutique/prostata-urinkomfort/cran-max-erganzung-0061 [Zugriff am 12.5.2021]</p> <p>e: McMurdo 2009</p> <p>f: Beerepoot 2011</p> <p>g: http://www.oceanspray.de/Produkte/Safte-und-Getranke-auf-Cranberry-Basis/Das-Classic-Sortiment-/Cranberry-Classic-Fruchtsaftgetrank-Light.aspx [Zugriff am 12.5.2021]</p> <p>h: erhältlich zu unterschiedlichen Preisen je nach Anbieter</p> <p>i: Stapleton 2012</p> <p>j: Maki 2016</p> <p>k: https://www.supermarkt24h.de/ocean-spray-cranberry-classic-light-1l/a-1349512813/ [Zugriff am 20.5.2021]</p> <p>l: http://www.cranberola.com/de/cys-control.php [Zugriff am 12.5.2021]</p> <p>m: Bruyere 2019</p> <p>n: https://www.cocooncenter.de/granions-duab-60-kapseln/23477.html [Zugriff am 12.5.2021]</p> <p>o: erhältlich zu unterschiedlichen Preisen je nach Anbieter</p> <p>p: Genovese 2018</p> <p>q: https://www.farmae.de/cistiflux-a-plus-36-d-14-beutel.html [Zugriff am 12.5.2021]</p> <p>r: Koradia 2019</p> <p>s: https://www.vitamedesk.eu/nl/product-bio+kult+pro+cyan+45+capsules-8934 [Zugriff am 12.5.2021]</p> <p>t: https://www.naturitas.de/p/erganzungen/compounding-erganzungen/manosar-30-einheiten-a-626g-arafarma?gclid=EAlaIqobChMIzbeurlaK8AIVg91RChOwlwcBEAUYASABEgKgy_D_BwE [Zugriff am 12.5.2021]</p> <p>u: Salinas-Casado 2020</p> <p>v: https://www.amazon.de/Arafarma-MANOSAR-30-SOBRES/dp/B01EHSNG1K/ref=sr_1_2?dchild=1&keywords=Arafarma&qid=1618826544&sr=8-2 [Zugriff am 12.5.2021]</p> | | | | | | | | | |

w: Albrecht 2007

x: Erstattung eventuell fallweise als Satzungsleistung möglich

y: Sabadash 2017

z: im RCT (Beerepoot 2011) 1 Tablette pro Tag, in der Fachinformation ([53]) werden – für die Langzeit-Rezidivprophylaxe – jedoch 1,5-2 Tabletten empfohlen; in Absprache mit dem klinischen Experten wurde eine Dosis von 2 Tabletten pro Tag herangezogen.

aa: Hier werden zur Orientierung die in den RCTs berichteten Anwendungsdauern dargestellt. Für die Darstellung in den restlichen Tabellen wurde mangels einer standardisierten Empfehlung, insbesondere für die PT, in Rücksprache mit einem klinischen Experten eine einheitliche Interventionsdauer von 6 Monaten für die Rezidivprophylaxe angenommen.

k.A.: keine Angabe; mg: Milligramm; PAC: Proanthocyanidine; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UZ: Urozystitis

In Tabelle 30 werden erstattungsfähige Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) zusätzlich erforderlich sind (z. B. regelmäßige Kontrolluntersuchungen oder medikamentöse Begleittherapien).

Tabelle 30: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)

| Bezeichnung der Patientengruppe | Patientinnen mit wiederkehrender UZ | | | | | |
|--|-------------------------------------|---|---|--------------------|------------------------|---|
| | Bezeichnung der Intervention | Leistung | Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog | Einheit | Preis pro Einheit in € | Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Jahr |
| Cotrim-ratiopharm® 400 mg/80 mg Tabletten / Cotrimoxazol AL | Arztbesuch (mit Blutabnahme) | 03000 Versicherten- pauschale | Leistung | 15,31 ^a | 2 ^b | EBM (Stand: 2. Quartal 2021), |
| | Labor Blutbild | 32122 Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren | Leistung | 1,10 | 5,2 ^b | EBM (Stand: 2. Quartal 2021) |
| <p>a: Die Pauschale ist im EBM nach Altersgruppen differenziert und wurde daher mit den publizierten Zahlen des Statistischen Bundesamts als gewichteter Mittelwert berechnet (weibliche Bevölkerung in Deutschland über 18 Jahre, Stichtag 31.12.2019)</p> <p>b: nach Experteneinschätzung alle 4-6 Wochen notwendig, Annahme eines Intervalls von 5 Wochen und einer einheitlichen Therapiedauer von 6 Monaten, Verrechnung der Versichertenpauschale einmal pro Kalendervierteljahr</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab ; UZ: Urozystitis</p> | | | | | | |

In Tabelle 31 werden die Zuzahlungen dargestellt, die mit der Erbringung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) sowie den zusätzlich erforderlichen Leistungen verbunden sind.

Tabelle 31: Zuzahlungen

| Bezeichnung der Patientengruppe | Patientinnen mit wiederkehrender UZ | | | |
|--|-------------------------------------|---------|----------------------------|---------------------------------|
| | Bezeichnung der Zuzahlung | Einheit | Zuzahlung pro Einheit in € | Einheiten pro Jahr |
| Patientenzuzahlung Cotrim- ratiopharm® | Tablette | 0,1 | 365 ^a | Lauer-Taxe (Stand 15.5.2021) |

| | | | | |
|---|----------|-----|--------------------|---------------------------------|
| 400 mg/80 mg Tabletten | | | | |
| Patientenzahlung Cotrimoxazol AL | | | | |
| Patientenzahlung InfectoTrimet® Tabletten | Tablette | 0,1 | 182,5 ^a | Lauer-Taxe (Stand 15.5.2021) |
| a: bei Annahme einer einheitlichen Therapiedauer von 6 Monaten UZ: Urozystitis | | | | |

In Tabelle 32 werden die Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Jahr durch Zusammenführung der Angaben in Tabelle 29 bis Tabelle 31 dargestellt. Dabei wurde, in Absprache mit einem klinischen Experten, die Interventionsdauer der Rezidivprophylaxe zur besseren Vergleichbarkeit auf ein halbes Jahr vereinheitlicht.

Tabelle 32: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Jahr

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin und Jahr in € ^a |
|---|---|---|
| Cranberry | | |
| 500 mg Cranberry-Konzentrat (7,2 % PAC) | (Summe) nicht erstattungsfähige Kosten (= Kosten der Intervention) | 88,21 ^b – 176,42 ^c |
| 500 mg Cranberry-Konzentrat (PAC: k. A.) | (Summe) nicht erstattungsfähige Kosten (= Kosten der Intervention) | 84,86 ^b – 169,73 ^c |
| Saft mit 27% Cranberrysaftkonzentrat (und Wasser, Aroma, Sucralose) ^f | (Summe) nicht erstattungsfähige Kosten (= Kosten der Intervention) | 58,91 ^d – 117,82 ^e |
| 1800 mg Cranberry- Konzentrat (18 mg PAC) | (Summe) nicht erstattungsfähige Kosten (= Kosten der Intervention) | 191,17 |
| Cranberry in Kombination mit anderen Mitteln | | |
| 400 mg Propolis + 600 mg Cranberry-Extrakt + 5 mg Zink (Angabe für 4 Kapseln) | (Summe) nicht erstattungsfähige Kosten (= Kosten der Intervention) | 147,83 |
| 36 mg Cranberry- Extrakt + 500 mg D-Mannose | (Summe) nicht erstattungsfähige Kosten (= Kosten der Intervention) | 272,45 |
| Cranberry-Extrakt (18 mg PAC) + Lactobacillus acidophilus PXN 35 + Lactobacillus plantarum PXN 47 + Vitamin A | (Summe) nicht erstattungsfähige Kosten (= Kosten der Intervention) | 154,27 |
| 2 g D-Mannose + 350 mg Cranberry-Extrakt (140 mg PAC) + 7,98 mg Ursolsäure + 0,8 mg Vitamin A + 80 mg | (Summe) nicht erstattungsfähige Kosten (= Kosten der Intervention) | 233,90 |

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin und Jahr in € ^a |
|---|---|---|
| Vitamin C + 12 mg Vitamin E + 10 mg Zink | | |
| Andere pflanzliche Mittel | | |
| 200 mg Merrettichwurzel + 80 mg Kapuzinerkresse | (Summe) nicht erstattungsfähige Kosten (= Kosten der Intervention) | 116,76 |
| 18 mg Tausendgüldenkraut-Pulver + 18 mg Liebstöckelwurzel-Pulver + 18 mg Rosmarinblätter-Pulver | (Summe) nicht erstattungsfähige Kosten (= Kosten der Intervention) | 317,28 |
| Antibiotika | | |
| 480 mg Cotrimoxazol (80 mg Trimethoprim + 40 mg Sulfamethoxazol) | Erstattungsfähige Kosten | |
| | Kosten Vergleichsintervention | 52,63 ^f – 55,12 ^g |
| | Arztbesuch (mit Blutabnahme) | 30,63 |
| | Labor Blutbild | 5,72 |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 88,98 ^f – 91,46 ^g |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | |
| | Patientenzuzahlung | 36,5 |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 36,5 |
| | Summe gesamt | 125,48 ^f – 127,96 ^g |
| 100 mg Trimethoprim | Erstattungsfähige Kosten | |
| | Kosten Vergleichsintervention | 62,78 |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 62,78 |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | |
| | Patientenzuzahlung | 18,25 |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 18,25 |
| | Summe gesamt | 81,03 |
| <p>a: bei Annahme einer Therapiedauer von 6 Monaten b: 1 Tablette pro Tag, vgl. Tabelle 29 c: 2 Tabletten pro Tag, vgl. Tabelle 29 d: 120 ml pro Tag, vgl. Tabelle 29 e: 240 ml pro Tag, vgl. Tabelle 29 f: Cotrimoxazol AL g: Cotrim-ratiopharm® 400 mg/80 mg Tabletten k. A.: keine Angabe; mg: Milligramm; PAC: Proanthocyanidine</p> | | |

A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 5 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.2. Die letzte Suche fand am 27.11.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.2.2.

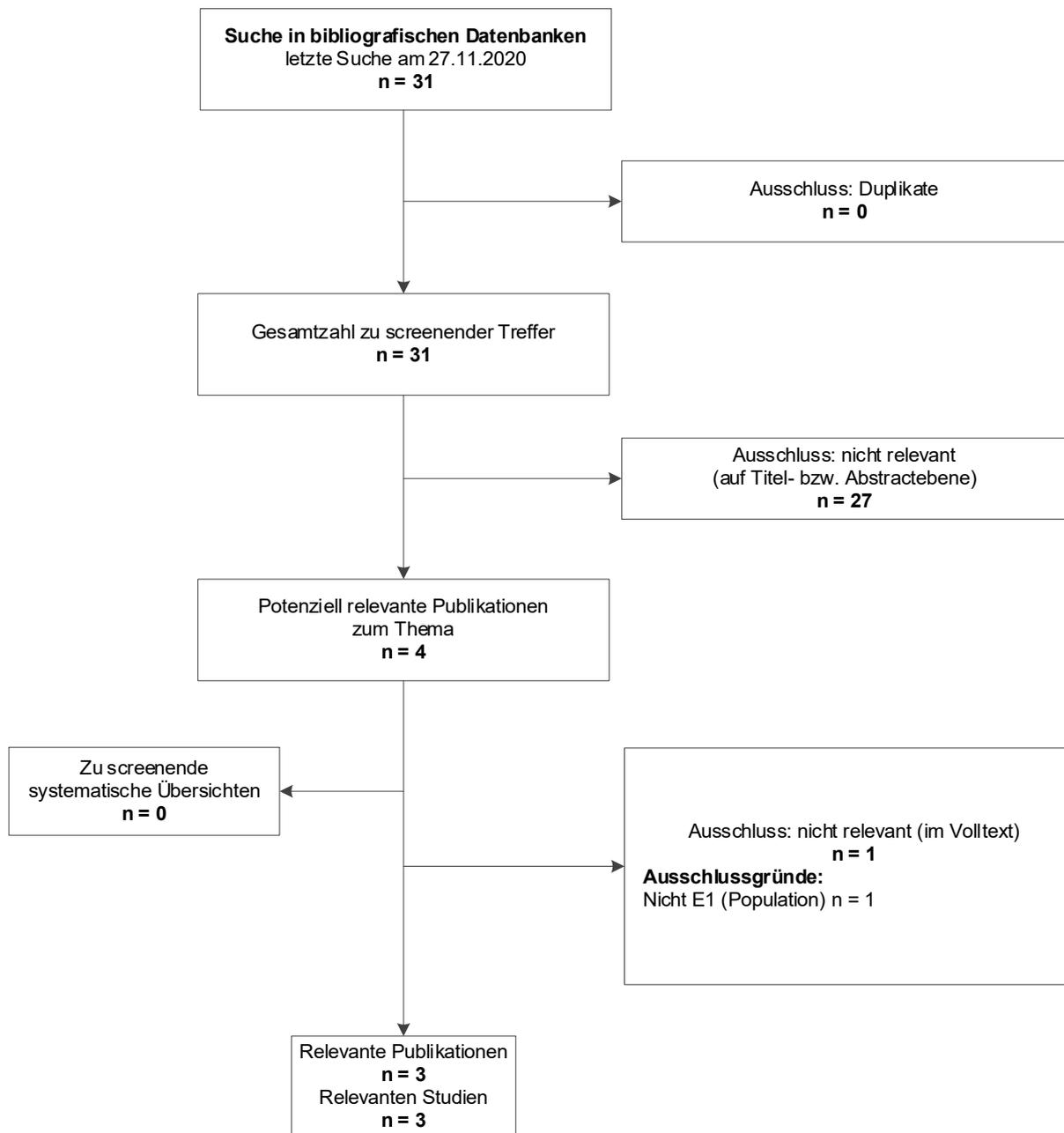


Abbildung 5: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.2.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A4.2.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 33).

Tabelle 33: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung

| Studie | Verfügbare Dokumente [Zitat] |
|---------------|-------------------------------------|
| Bosmans 2014 | [50] |
| Eells 2014 | [49] |
| Stothers 2002 | [42] |

A4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A4.2.2.1 Studiendesign

In Tabelle 34 werden Studiencharakteristika der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien dargestellt.

Tabelle 34: Studiencharakteristika

| Studie | Studiendesign und Vorgehensweise | Studienpopulation relevante Charakteristika | Strategien | | Land und Versorgungskontext | Endpunkt Kosteneffektivität | Studienfinanzierung |
|--------------|--|--|--|--|-----------------------------|---|--|
| | | | Prüfintervention | Vergleichsintervention | | | |
| Bosmans 2014 | Kosten-Wirksamkeits- und Kosten-Nutzwert-Analyse, begleitende ges.ök. Evaluation | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidivierende UZ ohne akute Symptome ▪ Alter: CB: Median 34,8 (IQR 22,8–44,4), TS: Median 36,1 (IQR 26,9–46,3) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1x tägl. (abends) 1 Pb-Tablette und 2x täglich 1 Kapsel mit 500 mg Cb-Extrakt^a über 12 Monate | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1x tägl. (abends) Tablette mit 480 mg TS und 2x täglich 1 Pb-Kapsel über 12 Monate | Niederlande, ambulant | Kosten pro verhinderte UZ, Kosten pro gewonnenes QALY | Finanzierung: finanzielle Unterstützung (Grant Nr. 62000017) von ZonMw (The Netherlands Organization for Health Research and Development). Interessenskonflikt: keine |
| Eells 2014 | Kosten-Nutzwert-Analyse, entscheidungs-analytische Modellierung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidivierende UZ ohne akute Symptome ▪ Erwachsene nichtschwängere Frauen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tägl. Einnahme von Cb-Tabletten^b | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monatliche Akupunktur^b ▪ Östrogen-Prophylaxe^b ▪ 1x tägl. 100 mg Nitrofurantoin ▪ (Keine Prophylaxe und) symptomatische Selbstmedikation (bei Pilzinfektion)^b | USA, ambulant | Kosten pro verhinderte UZ, Kosten pro gewonnenes QALY | Finanzierung: finanzielle Unterstützung (Grant Nr. K23AI0183) von NIH (National Institutes of Health) Interessenskonflikt: keine |

| Studie | Studiendesign und Vorgehensweise | Studienpopulation relevante Charakteristika | Strategien | | Land und Versorgungskontext | Endpunkt Kosteneffektivität | Studienfinanzierung |
|---|---|--|--|---|-----------------------------|-----------------------------|--|
| | | | Prüfintervention | Vergleichsintervention | | | |
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> Keine Prophylaxe | | | |
| Stothers 2002 | Kosten-Wirksamkeits-Analyse, begleitende ges.ök. Evaluation | <ul style="list-style-type: none"> Rezidivierende UZ ohne akute Symptome Alter: Ø 42 (Range 21-72) | <ul style="list-style-type: none"> 2x tägl. 1 Tablette konz. Cb-Saft und 3x täglich 250 ml Pb-Saft über 12 Monate 2x täglich 1 Pb-Tablette und 3x täglich 250 ml ungesüßter, unverdünnter Cb-Saft über 12 Monate | <ul style="list-style-type: none"> 2x tägl. 1 Pb-Tablette und 3x täglich 250 ml Pb-Saft über 12 Monate | Kanada, ambulant | Kosten pro verhinderte UZ | Finanzierung: k. A. Interessenskonflikt: k. A. |
| <p>a: Cb-Extrakt enthielt 9,1 mg/g Typ A Proanthocyanidine b: Die zugrunde gelegte Menge/Dosis wird nicht genauer berichtet. bzw.: beziehungsweise; Cb: Cranberry; ges.ök.: gesundheitsökonomisch; ICER: Incremental Cost-effectiveness Ratio; IQR: Interquartile Range; k. A.: keine Angaben; konz.: konzentriert; mg: Milligramm; ml: Milliliter; n: Anzahl der zugrundeliegenden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; Pb: Placebo; QALY: Quality-adjusted Life Year; QALYG: Quality-adjusted Life Year Gained; tägl.: täglich; TS: Trimethoprim-Sulfamethoxazol; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; UZ: Urozystitis</p> | | | | | | | |

In Tabelle 35 werden die Charakteristika der begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation dargestellt.

Tabelle 35: Studiencharakteristika begleitende gesundheitsökonomische Evaluation

| Studie | Studientyp | Einschlusskriterien | Randomisierungsverfahren | Studiendauer | Umgang mit Unsicherheit |
|------------------|------------|--|--|------------------------|---|
| Bosmans 2014 | RCT | Keine akute UZ, ≥ 3 symptomatische UZ im vorhergehenden Jahr | Computerunterstützte Blockrandomisierung | 12 Monate | Bootstrapping (5 000 Iterationen) für Kostendifferenzen und Kostenwirksamkeit/Kostennutzwert, 2 Szenarioanalysen zum Einschluss zusätzlicher Kosten |
| Stothers 2002 | RCT | Keine akute UZ, ≥ 2 symptomatische UZ im vorhergehenden Kalenderjahr | Blockrandomisierung, keine weiteren Angaben | 12 Monate ^a | Keine Sensitivitätsanalyse berichtet |

a: Etwas unklar, ob nach den 12 Monaten ein Follow-Up erfolgt ist.
bzw. = beziehungsweise; CB: Cranberry; ges.ök.: gesundheitsökonomisch; k. A.: keine Angaben; konz.: konzentriert n: Anzahl der zugrundeliegenden
Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; Pb: Placebo; QALY: Quality-adjusted Life Year; QALYG: Quality-adjusted Life Year Gained; RCT: randomisierte
kontrollierte Studie; TS: Trimethoprim-Sulfamethoxazol; UZ: Urozystitis

In Tabelle 36 werden die Parameter der zugrunde liegenden Modellierung dargestellt.

Tabelle 36: Modell

| Studie | Modellierungs- technik | Anzahl und Art der Gesundheitszustände / Ereignisse | Zykluslänge (bei Markov- Modellen) / Zeithorizont | Annahmen | Umgang mit Unsicherheit/ Aussagen zur Modellvalidierung |
|---------------|---------------------------|--|--|--|--|
| Eells 2014 | Markov-Modell | Symptomatisch / nicht symptomatisch, UZ / Pyelonephritis / sexuell übertragbare Infektion / Vaginitis ^a | Zykluslänge: 1 Tag / Zeithorizont: 1 Jahr | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pat. ohne UZ-Prophylaxe haben ein durchschnittl. Risiko von 3 UZ/Jahr. ▪ 4 % der sympt. Pat. haben eine Pyelonephritis. ▪ Die restlichen Pat. werden auf Zystitis untersucht. ▪ Ein Teil davon wird wegen vermuteter oder mit Harntest festgestellter UZ behandelt, bei den | Monte Carlo Simulation, univariate Sensitivitätsanalysen für alle Kostenparameter, Übergangswahrscheinlichkeiten und Nutzenwerte |

| Studie | Modellierungs- technik | Anzahl und Art der Gesundheitszustände / Ereignisse | Zykluslänge (bei Markov- Modellen) / Zeithorizont | Annahmen | Umgang mit Unsicherheit/ Aussagen zur Modellvalidierung |
|---|---------------------------|---|--|--|---|
| | | | | übrigen wird keine UZ, eine sexuell übertragbare Infektion oder eine Vaginitis festgestellt. ▪ Pat. mit UZ erhalten 7 Tage Ciprofloxazin, 6 % davon müssen anschließend weiterbehandelt werden (Pyelonephritis oder persistierende UZ). | |
| a: Anzahl der Gesundheitszustände nicht detailliert berichtet. bzw.: beziehungsweise; durchschnittl.: durchschnittlich; ges.ök.: gesundheitsökonomisch; k. A.: keine Angaben; konz.: konzentriert n: Anzahl der zugrundeliegenden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; Pat.: Patientinnen; Pb: Placebo; QALY: Quality-adjusted Life Year; QALYG: Quality-adjusted Life Year Gained; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sympt.: symptomatisch; UZ: Urozystitis | | | | | |

A4.2.2.2 Inputparameter

In Tabelle 37 werden die in die Analyse eingehenden Daten zum Nutzen dargestellt.

Tabelle 37: Daten zum Nutzen

| Studie | primäre klinische Endpunkte <Effektmaß> | Nutzenparameter im Modell | Quellen [Zitat] |
|--|--|--|--|
| Bosmans 2014 | Anzahl UZ (Rezidive) im Studienzeitraum | Verhinderte UZ, gewonnene QALYs, Patientenzufriedenheit ^a | 1 RCT (Beerepot 2011, Bosmans 2014) |
| Eells 2014 | Anzahl UZ (Rezidive) pro Jahr | Verhinderte UZ, gewonnene QALDs | Systematische Übersicht und Berechnungen im Modell (Eells 2014) ^b |
| Stothers 2002 | Anzahl UZ (Rezidive) pro Jahr ^c | Verhinderte UZ | 1 RCT (Stothers 2002) |
| a: Zufriedenheit mit der prophylaktischen Behandlung, gemessen auf einer visuellen Analogskala | | | |

| Studie | primäre klinische Endpunkte <Effektmaß> | Nutzenparameter im Modell | Quellen [Zitat] |
|--|--|---------------------------|-----------------|
| b: Einschlusskriterien für den systematischen Review: erwachsene nichtschwangere Frauen, ≥ 3 UZ pro Jahr, kontrollierte Interventionsstudie mit einer Kontrollgruppe ohne Prophylaxe-Behandlung oder mit einem Vorher-Nachher-Vergleich der UZ-Inzidenz; Berechnung der Risikoreduktion und gewichteter Durchschnitte aus 2 Studien zu Akupunktur, 4 zu CB, 5 zu Östrogen, 6 zu Antibiotika, 3 zu Selbstmedikation. c: Formulierung in der Publikation etwas unklar, siehe auch Tabelle 35) bzw.: beziehungsweise; ges.ök.: gesundheitsökonomisch; k. A.: keine Angaben; konz.: konzentriert n: Anzahl der zugrundeliegenden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; Pb: Placebo; QALY: Quality-adjusted Life Year; QALD: Quality-adjusted Life Day; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sympt.: symptomatisch; UZ: Urozystitis | | | |

In Tabelle 38 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Nutzwerten dargestellt.

Tabelle 38: Daten zu Nutzwerten

| Studie | Erhebungsinstrument (gegebenenfalls Tarif) | Quellen [Zitat] |
|---|--|--------------------------------|
| Bosmans 2014 | SF-36 zu Baseline, 6 Monate und 12 Monate; SF-6D-Tarif | Eigene Erhebung (Bosmans 2014) |
| Eells 2014 | QALDs wurden für „bedeutsame Outcomes“ (z. B. Tage mit UZ-Symptomen, eingeschränkte Aktivität, Bettlägerigkeit, Akupunkturbehandlung) anhand von Werten aus der Literatur geschätzt ^a | Sekundärliteratur ^b |
| Stothers 2002 | n. r. | - |
| a: keine vollständige Aufzählung oder genauere methodische Beschreibung in der Publikation b: Kaplan RM, Atkins CJ, Timms R. Validity of a quality of well-being scale as an outcome measure in chronic obstructive pulmonary disease. J Chronic Dis 1984; 37:85–95, zitiert in Eells 2014. bzw.: beziehungsweise; CB: Cranberry; ges.ök.: gesundheitsökonomisch; k. A.: keine Angaben; konz.: konzentriert n: Anzahl der zugrundeliegenden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; n. r.: nicht relevant; Pb: Placebo; QALY: Quality-adjusted Life Year; QALD: Quality-adjusted Life Day; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SF-6D: Short Form – 6 Dimensions; UZ: Urozystitis | | |

In Tabelle 39 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Kosten dargestellt.

Tabelle 39: Daten zu Kosten

| Studie | Währung (Indexjahr) | Diskontrate | Perspektive | Kostenarten | Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise) |
|---|------------------------------|---|--|--|--|
| Bosmans 2014 | € (2009) | Keine Diskontierung wegen Studiendauer | Nicht explizit genannt | Direkte medizinische und nicht medizinische Kosten ^a ohne Kosten von Nebenwirkungen, indirekte Kosten und Nebenwirkungskosten in 2 Szenarioanalysen inkludiert | Visiten: Haus- und Facharzt, Krankenpflege, Ambulanz, Komplementärtherapie; Ultraschall, Röntgen und CT des Abdomens; Zytoskopie, urodynamischer Test, Harnanalyse und -kultur, Bluttest; Krankenhausaufenthalte; bezahlte Hilfskraft, informelle Pflege, weitere Patientenkosten (nicht aufgeschlüsselt); Arbeitsausfälle; Interventionskosten ^b Quellen: monatliche Fragebögen zur Mengenerfassung, Bewertung (größtenteils) anhand eines niederländischen Manuals ^c |
| Eells 2014 | US \$ (2010) | Nicht berichtet | Öffentliche Kostenträger und Patienten (getrennte Analyse) | Direkte medizinische und nicht medizinische Kosten (erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige) | Krankenhausaufenthalte, Arztvisiten, Antibiotika, Harnanalyse und -kultur, Vaginalabstrich, Test auf sexuell übertragbare Krankheiten, CB-Tabletten, Akupunktur, Östrogen, Antimykotika Quellen: Literatur, American Hospital Association, Arzt-Honorarkataloge der Centers for Medicare and Medicaid Services, Durchschnittskosten mehrerer privater und öffentlicher Labore, Preiserhebung von antimykotischen OTC-Medikamenten in 3 Apotheken und von CB-Produkten in 8 Apotheken, Durchschnittskosten aus 30 Akupunkturkliniken, Annahmen zu Patientenzuzahlungen |
| Stothers 2002 | CAD \$ (k. A. ^d) | Keine Diskontierung | Nicht explizit genannt | Direkte medizinische und nicht medizinische Kosten (erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige) | Arztvisiten, CB-Saft und -Tabletten, Antibiotika, abgefülltes Wasser, verlorene Arbeitszeit und Lohnverluste der Patientinnen, Taxi-/Parkgebühren ^e Quellen: Rechnungen, Interviews, Patientenakte ^e |
| a: keine Angabe oder Aufschlüsselung zu erstattungsfähige versus nicht erstattungsfähige Kosten | | | | | |
| b: nicht näher beschrieben | | | | | |

| Studie | Währung (Indexjahr) | Diskontrate | Perspektive | Kostenarten | Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise) |
|--|------------------------|-------------|-------------|-------------|---|
| <p>c: Hakkaart-van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CAM (2011) Handleiding voor kostenonderzoek: Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Geactualiseerde versie 2010. [Dutch manual for costing in economic evaluations]. Diemen: College voor zorgverzekeringen (CVZ), zitiert in Bosmans 2014.</p> <p>d: Da die Publikation zur Studie vom Journal im April 2002 akzeptiert worden war, wurde für die Inflationsanpassung (siehe nächster Abschnitt) als Kostenjahr 2001 angenommen.</p> <p>e: keine weiteren Angaben, keine vollständige und genaue Aufschlüsselung von Kostendaten und -quellen in der Publikation</p> <p>bzw.: beziehungsweise; CB: Cranberry; ges.ök.: gesundheitsökonomisch; CT: Computertomographie; k. A.: keine Angaben; konz.: konzentriert n: Anzahl der zugrundeliegenden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; OTC: over-the-counter; Pb: Placebo; QALY: Quality-adjusted Life Year; QALYG: Quality-adjusted Life Year Gained; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UZ: Urozystitis</p> | | | | | |

A4.2.3 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 40 dargestellt. Die ermittelten Kosten pro Patientin bzw. Patient und / oder die inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisse werden jeweils entsprechend der in der Studie dargestellten Währung und dem entsprechenden Indexjahr angegeben. Um die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien vergleichen zu können, werden die Kostenangaben zusätzlich (sofern notwendig) mittels der publizierten Euro-Referenzkurse der Europäischen Zentralbank in € konvertiert und mittels des aktuellen Harmonisierten Verbraucherpreisindex (HVPI) des Statistischen Bundesamts inflationiert.

Tabelle 40: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität

| Studie | Kosten bzw. Kostendifferenzen der Interventionen pro Patientin (Maß der Unsicherheit sofern angegeben) [€ (2020)] ^a | Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patientin (Maß der Unsicherheit sofern angegeben) | inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin | Schwellenwert | Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen | Schlussfolgerungen der Autoren |
|--------------|--|--|---|--|---|---|
| Bosmans 2014 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamte jährliche direkte Kosten CB-Kapsel: 627 € [724 €] (SE: 96 [111]) ▪ Gesamte jährliche direkte Kosten TS: 378 € [437 €] (SE: 42 [49]) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jährliche UZ CB-Kapsel: 4,3 (SE: 0,84) ▪ Jährliche UZ TS: 2,7 (SE: 0,5) ▪ Patientenzufriedenheit (12-Monats-Follow-up, VAS) CB- Kapsel: 59 (SE: 4) ▪ Patientenzufriedenheit (12-Monats-Follow-up, VAS) TS: 68 (SE: 3) ▪ QALYs CB- Kapsel: 0,76 (SE: 0,03) ▪ QALYs TS: 0,80 (SE: 0,02) | alle Outcomes: CB dominiert von TS | n. r. | CB wird auch in den beiden Szenarioanalysen dominiert. | UZ-Prophylaxe mit CB ist bei Frauen mit rezidivierenden UZ nicht kosteneffektiv (weniger wirksam und gleichzeitig teurer) im Vergleich zur Prophylaxe mit TS. Allerdings ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses Vorsicht geboten, wegen des hohen Anteils an Drop-outs ^b . Kosten durch erhöhte Antibiotikaresistenz konnten nicht berücksichtigt werden. Dosierung von CB-Extrakt wurde aufgrund der bis dato verfügbaren Evidenz gewählt (Dosisfindung noch in Gang). |
| Eells 2014 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamte jährliche direkte Kosten keine Prophylaxe: 771 US \$ [664 €]^d / 139 US \$ [120 €]^e | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jährliche UZ keine Prophylaxe: 3,0^c ▪ Jährliche UZ CB-Tabletten: 1,1 ▪ Jährliche UZ Akupunktur: 0,7 | Aus Perspektive der öffentlichen Kostenträger für Outcome jährliche UZ: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CB dominant vgl. zu keiner Prophylaxe | Schwellenwert des NICE wird als Referenz zitiert | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einflussreiche Parameter: Östrogen- und Antibiotika-Prophylaxe-Kosten bei | Tägliche Antibiotika-Einnahme war die effektivste Prophylaxe, neben CB, Östrogen und Akupunktur. Symptomatische Selbstmedikation erzielte (unter beiden |

| Studie | Kosten bzw. Kostendifferenzen der Interventionen pro Patientin (Maß der Unsicherheit sofern angegeben) [€ (2020)] ^a | Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patientin (Maß der Unsicherheit sofern angegeben) | inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin | Schwellenwert | Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen | Schlussfolgerungen der Autoren |
|--------|---|--|--|---------------|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamte jährliche direkte Kosten CB-Tabletten: 444 US \$ [382 €]^d / n. b. ▪ Gesamte jährliche direkte Kosten Akupunktur: 269 US \$ [232 €]^d / 946 US \$ [814 €]^e ▪ Gesamte jährliche direkte Kosten Östrogen-Prophylaxe: 452 US \$ [389 €]^d / n. b. ▪ Gesamte jährliche direkte Kosten Nitrofurantoin: 821 US \$ [707 €]^d / 140 US \$ [121 €]^e ▪ Gesamte jährliche direkte Kosten Selbstmedikation: 350 US \$ [301 €]^d / 69 US \$ [59 €]^e | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jährliche UZ Östrogen-Prophylaxe: 1,1 ▪ Jährliche UZ Nitrofurantoin: 0,4 ▪ Jährliche UZ Selbstmedikation: 3,0 ▪ QALD pro Jahr keine Prophylaxe: 353 ▪ QALD pro Jahr CB-Tabletten: 360 ▪ QALD pro Jahr Akupunktur: 362 ▪ QALD pro Jahr Östrogen-Prophylaxe: 361 ▪ QALD pro Jahr Nitrofurantoin: 363 ▪ QALD pro Jahr Selbstmedikation: 355 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei CB 49 US \$ [43 €] pro verhinderte UZ vgl. zu Selbstmedikation^g ▪ CB kostensparend vgl. zu Östrogen-Prophylaxe (gleiche Wirksamkeit) ▪ CB dominiert von Akupunktur ▪ Bei Nitrofurantoin 539 US \$ [464 €] pro verhinderte UZ vgl. zu CB <p>Ergebnisse aus Patientenperspektive n. b.</p> | | <p>Kostenträgerperspektive, CB- und Akupunktur-Prophylaxe-Kosten bei Patientenperspektive, Wahrscheinlichkeit für UZ und für Pyelonephritis, Wirksamkeit der Fluoroquilone-Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Basisrisiko von 8 statt 3 UZ pro Jahr: ähnliche Ergebnisse, aber auch Nitrofurantoin wird kostensparend verglichen zu keiner Prophylaxe | <p>Kostenperspektiven) das beste Ergebnis (vgl. zu keiner Prophylaxe) in Bezug auf Kosten pro gewonnenes QALY. Diese Ergebnisse können in der klinischen Entscheidungspraxis helfen.</p> |

| Studie | Kosten bzw. Kostendifferenzen der Interventionen pro Patientin (Maß der Unsicherheit sofern angegeben) [€ (2020)] ^a | Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patientin (Maß der Unsicherheit sofern angegeben) | inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin | Schwellenwert | Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen | Schlussfolgerungen der Autoren |
|--|--|---|---|---------------|--------------------------------------|---|
| Stothers 2002 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jährliche Interventionskosten CB-Saft: 1 400 CAD \$ [1329 €] ▪ Jährliche Interventionskosten CB-Tabletten: 624 CAD \$ [592 €] | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jährliche UZ Pb: 0,72 ▪ Jährliche UZ CB-Saft: 0,30 (p < 0.05) ▪ Jährliche UZ CB-Tabletten: 0,39 (p < 0.05). | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CB-Saft: 3 333 CAD \$ [2869 €] pro verhinderte UZ (vgl. zu Pb) ▪ CB-Tabletten: 1 890 CAD \$ [1627 €] pro verhinderte UZ (vgl. zu Pb) | n. r. | n. r. | Die Kosten pro verhinderte UZ waren relativ hoch. Das könnte jedoch mit Quantität und Qualität (und daher hohen Kosten) des unverdünnten CB-Saftes zusammenhängen. Die erforderliche Quantität/Dosierung von Saft und Tabletten sollte in weiteren Studien untersucht werden. |
| <p>a: Währungskonversion: Euro-Referenzkurse der Europäischen Zentralbank, Inflationsanpassung: Harmonisierter Verbraucherpreisindex des Statistischen Bundesamts</p> <p>b: Alle 12 monatlichen Fragebögen wurden von 38 % in der CB-Gruppe und von 46 % in der TS-Gruppe retourniert. Fehlende Daten wurden mit multipler Imputation berechnet.</p> <p>c: Modellannahme</p> <p>d: aus Perspektive der öffentlichen Kostenträger</p> <p>e: aus Perspektive der Patientinnen</p> <p>f: keine weiteren Angaben zu den Ergebnissen aus Patientenperspektive (dazugehöriges Supplement war nicht erhältlich), keine Angaben zu den Ergebnissen aus der zusammengefassten Perspektive (öffentliche Kostenträger und Patienten)</p> <p>g: eigene Berechnung</p> <p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CB: Cranberry; ges.ök.: gesundheitsökonomisch; k. A.: keine Angaben; konz.: konzentriert n: Anzahl der zugrundeliegenden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; n. b.: nicht berichtet; n. r.: nicht relevant; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; Pb: Placebo; QALY: Quality-adjusted Life Year; QALD: Quality-adjusted Life Day; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; TS: Trimethoprim-Sulfamethoxazol; UZ: Urozystitis; VAS: visuelle Analogskala; vgl.: verglichen</p> | | | | | | |

A4.2.4 Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit**A4.2.4.1 Bewertung der Berichtsqualität**

In Tabelle 41 werden die Ergebnisse der Bewertung der Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 41: Bewertung der Berichtsqualität

| Kriterium | | Bosmans 2014 | | Ells 2014 | | Stothers 2002 | |
|--------------------|--|------------------|------------------------|-----------|------------------------|------------------|------------------------|
| | | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a |
| Hintergrund | | | | | | | |
| 1 | Hintergrund der Studie und Präzisierung der Studienfrage | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Methoden | | | | | | | |
| 2 | Charakterisierung der Studienpopulation und der Subgruppen | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein |
| 3 | Interventionsalternativen | Ja | Ja | Ja | Nein | Ja | Nein |
| 4 | Entscheidungs-/ Versorgungskontext | Ja | nicht zutreffend | Ja | nicht zutreffend | Ja | nicht zutreffend |
| 5 | Wahl der Perspektive | Nein | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein |
| 6 | Zeithorizont | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja ^b | Nein |
| 7 | Schwellenwert | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Ja | Nein | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 8 | Nutzenparameter / klinische Parameter | | | | | | |
| 8a | Auswahl der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja ^c | Nein |
| 8b | Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter | Ja | nicht zutreffend | Ja | Nein | Ja | nicht zutreffend |
| 8c | Qualität der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter | Ja | nicht zutreffend | Nein | nicht zutreffend | Ja | nicht zutreffend |

| Kriterium | | Bosmans 2014 | | Eells 2014 | | Stothers 2002 | |
|-----------|---|------------------------|------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a |
| 9 | Nutzwerte | | | | | | |
| 9a | Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzwerte | Ja | nicht zutreffend | Ja | Nein | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 9b | Erhebungsmethode und Referenzkollektiv der Nutzwerte | Ja | Ja | Nein | Nein | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 10 | Ressourcenverbrauch und Kosten | | | | | | |
| 10a | Vollständigkeit der eingehenden Ressourcen und Kostenparameter (unter Berücksichtigung der gewählten Perspektive) | Unklar | nicht zutreffend | Unklar ^d | nicht zutreffend | Unklar | nicht zutreffend |
| 10b | Quellen der in die Analyse eingehenden Ressourcenverbräuche und Preise | Teilweise ^e | Nein | Teilweise | Nein | Teilweise ^g | Nein |
| 10c | Erhebungsmethode der Ressourcen und Kostenparameter | Teilweise ^e | Nein | Ja ^f | Nein | Ja ^g | Nein |
| 10d | Währung (inkl. Umrechnung) und Indexjahr (inkl. Inflation) | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein ^h | Nein |
| 11 | Modelle (sofern zutreffend) | | | | | | |
| 11a | Wahl der Modellierungstechnik | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Ja | Nein | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 11b | Darstellung der Modellstruktur | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Teilweise | Nein | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 11c | Zykluslänge | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Ja | Nein | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 11d | In das Modell einfließende Daten | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Teilweise | Teilweise | nicht zutreffend | nicht zutreffend |

| Kriterium | | Bosmans 2014 | | Eells 2014 | | Stothers 2002 | |
|-----------|---|------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|------------------------|
| | | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a |
| | (z. B. Übergangswahrscheinlichkeiten, Verteilungen) | | | | | | |
| 11e | Annahmen | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Ja | Nein | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 11f | Modellvalidierung | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 12 | Diskontierung Kosten und Nutzen | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 13 | Statistische Verfahren | | | | | | |
| 13a | Methoden zur Analyse der Unsicherheit (z. B. Sensitivitätsanalysen) | Ja | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein |
| 13b | Weitere analytische Methoden (z. B. Datensynthese, Umgang mit unterschiedlichen Datenverteilungen, fehlenden/zensierten Daten, Extrapolationen) | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| 14 | Ergebnisse | | | | | | |
| 14a | Ergebnisse der Analyse/ Modellierung für jede Intervention absolut und inkrementell | Ja | nicht zutreffend | Teilweise | nicht zutreffend | Nein | nicht zutreffend |
| 14b | Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen (uni-/ multivariat, probabilistisch) | Ja | nicht zutreffend | Ja | nicht zutreffend | Nein | nicht zutreffend |
| 14c | Heterogenität/ Subgruppen mit unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. Kosten, Nutzenparameter oder Kosteneffektivität | Nein | nicht zutreffend | Nein | nicht zutreffend | Nein | nicht zutreffend |

| Kriterium | | Bosmans 2014 | | Eells 2014 | | Stothers 2002 | |
|-----------|---|--------------|------------------------|------------|------------------------|-------------------|------------------------|
| | | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a |
| 15 | Diskussion | | | | | | |
| 15a | Diskussion der Ergebnisse und Limitationen | Ja | Ja | Ja | Ja | Teilweise | Ja |
| 15b | Diskussion der Übertragbarkeit | Teilweise | Teilweise | Teilweise | Teilweise | Nein | nicht zutreffend |
| 15c | Schlussfolgerungen | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein ⁱ | Nein |
| 16 | Weiteres | | | | | | |
| 16a | Interessenkonflikte und Studienfinanzierung | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein | nicht zutreffend |

a: Die Studie enthält zum jeweiligen Kriterium eine kurze Erläuterung oder eine Quellenangabe.
b: nicht ganz klar, ob ein Follow-Up durchgeführt wurde
c: Beschreibung etwas unklar
d: Die Kosten-Inputs für das Modell werden nicht getrennt nach Kostenträger- und Patientenperspektive dargestellt.
e: Quellen und Erhebung der Interventionskosten werden nicht (vollständig) beschrieben.
f: mit Ausnahme der Östrogen-therapie
g: Quellen/Erhebungsmethode werden genannt, aber nicht sehr genau beschrieben
h: kein Indexjahr angegeben
i: Abschnitt „Conclusions“ bezieht sich nur auf die Effektivität.

A4.2.4.2 Übertragbarkeit

In Tabelle 42 werden die Ergebnisse der Bewertung der Übertragbarkeit der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 42: Bewertung der Übertragbarkeit

| Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext | Bosmans 2014 | Eells 2014 | Stothers 2002 |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Ja Nein Teilweise Unklar | Ja Nein Teilweise Unklar | Ja Nein Teilweise Unklar |
| Bildet die Fragestellung der Studie exakt die Fragestellung des HTA-Berichts ab? | Teilweise ^a | Teilweise ^a | Teilweise ^a |
| Entspricht die Studienpopulation in der Publikation der Population der Fragestellung des HTA-Berichts? (Bezugspunkte: Patientenselektion, Baselinecharakteristika) | Teilweise ^b | Teilweise ^b | Teilweise ^b |
| Werden die für die Fragestellung des HTA-Berichts relevanten Endpunkte in der Studienpublikation berichtet? | Ja | Teilweise ^c | Teilweise ^d |
| Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Daten für die Effekte übertragbar auf die Fragestellung des HTA-Berichts? | Ja | Teilweise ^e | Ja |
| Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Kosten übertragbar auf das deutsche Gesundheitssystem (Perspektive, Versorgungskontext, Empfehlungen in Leitlinien, zusätzlich erforderliche Leistungen etc.)? | Nein | Nein | Nein |
| Sind epidemiologische, demographische und sozioökonomische Parameter (Prävalenz und Inzidenz, genetische Varianten, Lebenserwartung, Patientenpräferenzen) übertragbar auf die Studienpopulation im HTA-Bericht? | Unklar | Unklar | Unklar |
| Ist die Modellstruktur übertragbar auf die zu untersuchende Fragestellung des HTA-Berichts? | Nicht zutreffend | Teilweise | Nicht zutreffend |
| Gibt es weitere relevante Aspekte, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung des HTA-Berichts haben? | Nein | Nein | Nein |
| a: Intervention auf (bestimmte) Cranberry(-Darreichungsformen) beschränkt. b: nur Patientinnen ohne akute UZ | | | |

c: unerwünschte Ereignisse nur teilweise berücksichtigt

d: gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben

e: von den 4 bei Eells 2014 eingeschlossenen RCTs zu Cranberry wurden im vorliegenden HTA 2 Studien ausgeschlossen (vgl. A8.1.2); Eells 2014 schlossen darüber hinaus nur Studien ein, die mit Placebo oder keiner Behandlung verglichen

A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

A5.1 Ethische Aspekte

A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Nach ethischen Aspekten wurde im Rahmen einer orientierenden Recherche in den Datenbanken ETHMED (Ethik in der Medizin), Ethicsweb sowie MEDLINE gesucht. Diese Datenbanksuche wurde ergänzt durch eine Handsuche in Google / Google Scholar sowie die Durchforstung weiterer relevanter Informationsquellen im Schneeballsystem. Sie umfasste ebenso Angaben aus Richtlinien, interessenabhängige Informationsquellen wie Websites von Interessenvertretern sowie in die Nutzenbewertung und in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien und darüber hinaus das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen.

Die Ergebnisse aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherche wurden von einem Reviewer auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Um die Qualität der ethischen Analyse zu unterstützen, wurde darüber hinaus ‚Reflective Thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische und soziale Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt.

Fragen der Gesundheitsversorgung, der Einführung von neuen Technologien u.ä., die oftmals Gegenstand von HTA sind, werfen eine breite Palette heterogener moralischer Fragen auf, die je nach Themenstellung unterschiedliche Komplexitätsgrade aufweisen. Für die Analyse ethischer Fragestellungen in der modernen Biomedizin und Forschung im Gesundheitsbereich hat der prinzipienorientierte Ansatz besondere Bedeutung erlangt. Insbesondere die 4 Prinzipien, Nichtschaden (nonmaleficence), Wohltun (beneficence), Respekt vor der Autonomie der Person (respect for autonomy) und Gerechtigkeit (justice), die Ende der siebziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts von den amerikanischen Bioethikern Tom L. Beauchamp und James F. Childress eingeführt wurden, haben breite Beachtung gefunden. Diese Prima-facie-Prinzipien gehen nicht von einer allgemeinen ethischen Theorie aus, sondern basieren auf anerkannten Prinzipien mittlerer Ebenen, die im Kontext konkreter Fragestellungen spezifiziert und gegeneinander abgewogen werden müssen [29].

Neben dem prinzipienethischen Ansatz wird die ethische Reflexion durch ausgewählte Leitfragen ergänzt, die von Hofmann et al. für eine ethische Reflexion im Rahmen eines „pragmatischen HTA“ entwickelt wurden. Hofmann et al. bezeichnen ihre Fragensammlung selbst als „eklektisch“ und streichen den Vorteil heraus, dass damit ein breiterer Bereich der

normativen Moraltheorie (z. B. konsequentialistischer Ansatz, Prinzipienethik, Deontologie, Kasuistik, Tugendethik) abgedeckt werden kann [30].

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.1.

A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte

In Tabelle 43 und Tabelle 44 sind die identifizierten ethischen Aspekte dargestellt.

Tabelle 43: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten

| Prinzipien nach Beauchamp und Childress | Identifizierte Aspekte und Erläuterung | Quellenangabe |
|--|--|---|
| Wohltun Dieses Prinzip umfasst die Verpflichtung ein, Gutes zu tun sowie Nutzen und Risiken gegeneinander abzuwägen. | Frauen würden gern auf Antibiotika verzichten bzw. den Antibiotikaeinsatz hinausschieben, wenn sie auf alternative Behandlungsmöglichkeiten hingewiesen werden. | [59,63,67] Betroffeneninterviews |
| Nichtschaden Dieses Prinzip schließt ein, Risiken zu erkennen und zu vermeiden. | Antibiotikaresistenzen stellen ein individuelles und gesellschaftliches Problem dar. Insbesondere in ausgewählten medizinischen Fachzeitschriften wird darauf hingewiesen, dass alternative Heilmittel in die Behandlung einbezogen werden sollten, für deren Nutzen eine klare Evidenz vorliegt, um die Nachhaltigkeit der antibiotischen Therapie auf individueller und gesellschaftlicher Ebene zu sichern. | [1,55,59,68] |
| | Nutzerinnen und Nutzer von pflanzlichen Heilmitteln haben zumeist wenig Wissen zur Wechselwirkung mit anderen Medikamenten. Verbesserung der Kenntnisse und Fähigkeiten der Leistungserbringer bezüglich pflanzlicher Heilmittel fördern die Patientensicherheit. | [66] |
| Autonomie Dieses Prinzip umfasst die Verpflichtung, selbstbestimmte Entscheidungen von Individuen zu respektieren und die Fähigkeit der Selbstbestimmung zu unterstützen. | In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie wird eine partizipative Entscheidungsfindung im Rahmen der Therapie einer akuten Blasenentzündung nahegelegt. Voraussetzung dafür ist eine adäquate Aufklärung über alternative Behandlungsmöglichkeiten und das Eingehen auf Patientenpräferenzen | [1] |
| | Der Einsatz von pflanzlichen Heilmitteln entspricht dem persönlichen Verständnis der Nutzerinnen und Nutzer von Gesundheit und Krankheit und ihrem Bedürfnis nach Autonomie und Selbstfürsorge. | [65] |
| | Um eine Selbstbestimmte Entscheidungsfindung zu unterstützen ist ein sensibles Eingehen auf Präferenzen der Patientinnen (siehe Prinzip | [1,59,63,64,67,68] Betroffeneninterviews |

| | | |
|---|---|-------------------------------|
| | Wohltun) und eine gemeinsame Entscheidungsfindung bezüglich der therapeutischen Möglichkeiten unabdinglich. Als integraler Bestandteil bei der Behandlung und Prävention von unkomplizierten unteren Harnwegsinfekten sind pflanzliche Alternativen miteinzubeziehen. | |
| Gerechtigkeit Dieses Prinzip umfasst die Verpflichtung, für einen gerechten Zugang zu Gesundheitsleistungen und deren gerechte Verteilung und für Generationengerechtigkeit zu sorgen. | Die Kosten für pflanzliche Heilmittel werden von den Betroffenen zumeist privat getragen. (§ 34 des Sozialgesetzbuches V). | [59] Betroffeneninterviews |
| | Generationengerechtigkeit hinsichtlich der Vermeidung von Antibiotikaresistenzen verlangt nach einem sparsamen und reflektieren Einsatz von Antibiotika. | [62] |

Tabelle 44: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten: Leitfragen von Hofmann et al.

| Bereich | Identifizierte Aspekte: Erläuterungen | Quellenangabe |
|--|---|---|
| F24 Gibt es moralisch relevante Fragen im Zusammenhang mit der Auswahl der Endpunkte für die Bewertung? | Wiederkehrende Blasenentzündungen können bei den Betroffenen mit vielen persönlichen Belastungen einhergehen. Dennoch wurden zum Endpunkt Lebensqualität nur in einer einzigen der 15 Studien Ergebnisse berichtet. | [56-58,69,70] und Ergebnisse dieses HTA |
| F25 Gibt es moralisch relevante Fragen im Zusammenhang mit der Auswahl der Studien, die in das HTA einbezogen werden sollen? | In diesem Zusammenhang kann die Frage gestellt werden, ob die für viele PT unzureichende Evidenzlage zur Wirksamkeit darin begründet ist, dass Anreize und Finanzierungen für entsprechende Forschungstätigkeiten fehlen. | [102] und Einschätzung des Autorenteam |
| | „Fehlen von bewiesenem Nutzen“ und „Fehlen von Nutzen“ sind zwei unterschiedliche Sachverhalte. Das gilt auch für viele pflanzliche Wirkstoffe. | [103] und Einschätzung des Autorenteam |
| F27 Gibt es moralisch relevante Aspekte im Hinblick auf den Grad der Verallgemeinerung? | Die Verfügbarkeit von Produkten in Deutschland, die mit den in klinischen Studien untersuchten Präparaten vergleichbar sind, lässt sich nicht abschließend beurteilen. | Einschätzung des Autorenteam |

A5.2 Soziale Aspekte

A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Nach sozialen Aspekten wurde im Rahmen einer orientierenden Recherche in den Datenbanken MEDLINE gesucht, zudem durch eine Handsuche in Google / Google Scholar sowie durch die Durchforstung weiterer relevanter Informationsquellen im Schneeballsystem.

Die orientierende Recherche umfasste ebenso Angaben aus Richtlinien, interessenabhängige Informationsquellen wie Websites von Interessenvertretern sowie in die Nutzenbewertung und in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien und darüber hinaus das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen.

Soziale und ethische Aspekte sind nicht immer trennscharf zu unterscheiden, vielmehr überschneiden sie sich oftmals, insbesondere wenn es um das Prinzip der Gerechtigkeit geht. Deshalb werden in diesem Abschnitt nur mehr jene Aspekte behandelt, die nicht in Abschnitt A5.1. behandelt wurden.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.1.

A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte

In Tabelle 45 sind die identifizierten sozialen Aspekte dargestellt.

Tabelle 45: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten

| Bereich | Identifizierte Aspekte: Erläuterungen | Quellenangabe |
|---|--|--|
| Persönliche und gesellschaftliche Belastungen | Einer angemessenen Prophylaxe kommt im Hinblick auf persönliche und gesellschaftliche Belastungen eine hohe Bedeutung zu. Dass in diesem Zusammenhang phytotherapeutische Präparationen erwogen werden können, wird in unterschiedlichen Fachpublikationen angesprochen. | [1,55,57,59] |
| Zugang und Leistbarkeit | Der Gebrauch von pflanzlichen Heilmitteln ist in Deutschland zwar höher als in manchen anderen Ländern, aber die Inanspruchnahmen konzentriert sich auf Personen, die sich unter anderem durch folgende Charakteristika auszeichnen: weiblich, hoch gebildet, privat versichert und in Beschäftigung stehend. | [66] |
| Selbstmanagement | Frauen, die von rezidivierender Blasenentzündung betroffen sind, sind mitunter bereit, verschiedenste Möglichkeiten zum Management von rezidivierenden Blasenentzündungen auszuprobieren und greifen dabei auf Informationen von Ärztinnen und Ärzten und Apotheken aber auch aus dem Freundes- und Familienkreis und aus dem Internet zurück. | Ergebnisse der Betroffenenbefragung (siehe Abschnitt A6) |
| | Produkte, die Wirkstoffe enthalten, die bei einem Harnwegsinfekt lindern sein können, sind sehr unterschiedlich kategorisiert, wie beispielsweise als Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel oder Lebensmittel. Dementsprechend sind Aufmachung, Bewerbung und Informationsgehalt (zB bezüglich Inhaltsstoffe und Wirkung) sehr | [75] Einschätzung des Autorenteam |

| | | |
|--|---|------------|
| | unterschiedlich. Damit ist es für Betroffene schwer, sich gehaltvolle Informationen zu beschaffen. Umso wichtiger wäre es, wenn bei derartigen Produkten Informationen über Internetseiten wie abrufbar wären. | |
| | In einer US-amerikanischen Studie wurde festgestellt, dass Frauen, die an einer unkomplizierten Blasenentzündung leiden und im ländlichen Raum wohnen, mit großer Wahrscheinlichkeit mit einer unangemessen langen Antibiotikagabe konfrontiert sind. | [104] |
| | Eine wichtige Voraussetzung bei der Unterstützung des Selbstmanagements sind gute Kommunikation und Aufklärung und die Verfügbarkeit eines Arztes. | [59,64,68] |

A5.3 Rechtliche Aspekte

A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Auswahl relevanter Publikationen zu rechtlichen Aspekten, die neben allgemeinen Publikationen Monographien, Projektberichte, Gesetze, Verordnungen, Leitlinien, Berufsbilder oder Handlungsempfehlungen umfassen, musste entsprechend der Fragestellung der Bezug zu erwachsenen Patientinnen in Deutschland gegeben sein und es musste der rechtliche Rahmen für die Verwendung von Phytotherapie bei Urozystitis adressiert werden.

Die orientierende Recherche ergab nach diesen Kriterien 19 Dokumente und andere Quellen zu rechtlichen Aspekten des Einsatzes der Phytotherapie in Deutschland. Diese Dokumente wurden ausschließlich über die Handsuche in Quellen außerhalb von MEDLINE identifiziert. Tabelle 46 gibt einen nach Dokumenttyp strukturierten Überblick.

Tabelle 46: Einbezogene Dokumente – rechtliche Aspekte

| Studie / Quelle | Gesetz, Verordnung | Richtlinie, Leitlinie | Publikation, Broschüre, Sonstiges |
|--|--------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Arzneimittelgesetz (AMG) | ja [71] | nein | nein |
| Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL | nein | ja [78] | nein |
| Broschüre Sachleistungen Bundesverband der pharmazeutischen Industrie | nein | nein | ja [73,105] |
| Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV) | Ja [106] | nein | nein |

| | | | |
|--|---------|--------|----------|
| Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV) | ja [76] | nein | nein |
| Noble 2017 | nein | nein | ja [107] |
| S3-Leitlinie | nein | ja [1] | nein |
| Stofflisten des Bundes und der Bundesländer | nein | nein | ja [108] |
| Position der Verbraucherzentralen zu Nahrungsergänzungsmitteln | nein | nein | ja [81] |
| Veit 2014 | nein | nein | ja [72] |
| Roth 2019 | nein | nein | ja [109] |
| Blasius 2017 | nein | nein | Ja [75] |
| Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des europäischen Parlament und des Rates | ja [77] | nein | nein |
| Blasius 2014 | nein | nein | ja [74] |
| EMA 2016 | nein | nein | ja [110] |
| Jütte 2017 | nein | nein | ja [111] |
| Vieths 2017 | nein | nein | ja [82] |

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.2.

A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

In Tabelle 47 sind die durch die orientierende Recherche identifizierten rechtlichen Implikationen des Einsatzes von Phytotherapie in Deutschland bei erwachsenen Patientinnen mit Urozystitis in Anlehnung an Brönneke 2016 [93] überblickshaft dargestellt. Im Bericht werden die darin zusammengefassten Aspekte zudem textlich beschrieben und dabei weiter erläutert.

Tabelle 47: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten

| Bereich | Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe |
|---------------------------------------|---|
| Rechtlicher Rahmen und Marktzulassung | <p>Phytotherapeutika zur Behandlung von Urozystitis sind sowohl in Form von Arzneimitteln als auch in Form von Nahrungs-(ergänzungsmitteln) erhältlich, daher wird nachfolgend für beide Bereiche der rechtliche Rahmen abgesteckt.</p> <p>Phytotherapeutika als Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In § 2 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) ist definiert, was unter die Kategorie Arzneimittel fällt [71]. ▪ Die Herstellererlaubnis ist in § 13 Absatz 1 AMG geregelt [71]. |

| Bereich | Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe |
|----------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die gesetzliche Grundlage der Zulassung von Arzneimitteln in Deutschland ist in §21 Abs.1 AMG festgehalten, wobei die Anforderungen an die Zulassungsunterlagen in den §§22 bis 24 beschreiben sind [71]. ▪ Es gibt verschiedene Zulassungsvarianten[71,72,111]: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Einreichung eines vollständigen Dossiers, analog zu synthetischen Arzneimitteln ▫ Sonderform des Zulassungsantrags nach § 22 Absatz 3 Nummer 1 AMG, die sogenannte bibliographische Zulassung. ▫ Registrierung als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach §39a AMG. Diese Möglichkeit wurde im Rahmen der 14. AMG-Novelle, welche die Richtlinie 2004/24/EG umsetzte, geschaffen. ▪ Relevante Kommissionen [72,111]: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfARM) sitzt die für den Bereich der pflanzlichen Arzneimittel eingerichtete Kommission E. Für die traditionellen Arzneimittel gibt es zudem laut § 109a Abs. 3 AMG eine eigene Kommission. ▫ Auf EU-Ebene gibt es einen Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC), welcher an der EMA angesiedelt ist und der wissenschaftlichen Beurteilungen durchführt. <p>Phytotherapeutika als Nahrungsergänzungsmittel</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Als Lebensmittel gelten für die Nahrungsergänzungsmittel die entsprechenden allgemeinen Vorschriften des Lebensmittelrechts, wobei sich die wichtigste Regelung in Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 (Basis-VO) befindet [77]. ▪ Danach müssen alle Lebensmittel, die in den Verkehr gebracht werden sollen, sicher und somit gesundheitlich unbedenklich sein. Gemäß Art. 17 Basis-VO ist primär der Lebensmittelunternehmer für die Gewährleistung der Sicherheit des Lebensmittels verantwortlich. Eine Zulassungspflicht mit einer entsprechenden Nutzen-Risiko-Abschätzung wie bei Arzneimitteln gibt es bei Nahrungsergänzungsmitteln jedoch nicht [77]. ▪ spezifische Rechtsvorschriften für Nahrungsergänzungsmittel sind in der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV) enthalten, welche die EU-Richtlinie 2002/46/EG in deutsches Recht umsetzt. Die Verordnung enthält Vorschriften über die in Nahrungsergänzungsmitteln erlaubten Vitamine, Mineralstoffe und deren Verbindungen, die Anzeigepflicht sowie Vorschriften zur Kennzeichnung [76,107]. ▪ Für Nahrungsergänzungsmittel dürfen bei der Werbung keine Aussagen zur Beseitigung, Linderung, Verhütung von Krankheiten gemacht werden, zudem darf nicht der Anschein eines Arzneimittels gegeben werden. In der Praxis ist dies jedoch nicht immer der Fall [81,82]. |
| Kostenerstattung & Nutzung | <p>Erstattung von Phytotherapeutika als Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (sogenannte OTC-Präparate) sowie nicht apothekenpflichtige Arzneimittel sind seit dem 1. Januar 2004 grundsätzlich von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV ausgeschlossen (AMG B §4)[71,106]. Dies trifft somit auch auf eine Vielzahl der pflanzlichen Arzneimittel bei Urozystitis zu, da diese abgesehen von einigen wenigen Ausnahmen nicht verschreibungspflichtig sind und auch zum Teil nicht apothekenpflichtig. ▪ Im Rahmen freiwilliger Leistungen (Satzungsleistungen nach § 11 Absatz 6 SGB V) ist es den gesetzlichen Krankenkassen möglich, nicht verschreibungspflichtige apothekenpflichtige Arzneimittel in einem selbstgewählten Rahmen zu erstatten, also auch pflanzliche Arzneimittel [73]. ▪ Laut Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) erstatten 2021 rund 70 gesetzliche Krankenkassen rezeptfreie Arzneimittel, die Mehrzahl fokussiert sich dabei |

| Bereich | Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe |
|--|--|
| | <p>auf pflanzliche, homöopathische und anthroposophische OTC-Arzneimittel und haben die Erstattung auf ein festgelegtes Budget pro Jahr begrenzt [105].</p> <p>Erstattung pflanzlicher Stoffe als Nahrungsergänzungsmittel</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nahrungsergänzungsmittel sind von der Versorgung ausgeschlossen, werden somit grundsätzlich nicht von der Krankenkasse übernommen und sind selbst von der Patientin bzw. dem Patienten zu bezahlen (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL §6) [78]. |
| <p>§: Paragraph; Abs.: Absatz; Nr.: Nummer; AMG: Arzneimittelgesetz; SGB: Sozialgesetzbuch; BfARM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; EMA: europäische Arzneimittelagentur</p> | |

A5.4 Organisatorische Aspekte

A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Auswahl relevanter Publikationen zu organisatorischen Aspekten, die neben allgemeinen Publikationen Monographien, Projektberichte, Leitlinien, Berufsbilder oder Handlungsempfehlungen umfassen, musste entsprechend der Fragestellung der Bezug auf erwachsene Patientinnen, auf Deutschland und auf die Intervention Phytotherapie gegeben sein.

Die orientierende Recherche ergab nach diesen Kriterien 6 Dokumente und andere Quellen zu organisatorischen Aspekten des Einsatzes von Phytotherapeutika bei erwachsenen Patientinnen in Deutschland. Diese wurden ausschließlich über Handsuche in Quellen außerhalb von MEDLINE identifiziert.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.3.

A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

In Tabelle 48 sind die identifizierten organisatorischen Implikationen des Einsatzes von Phytotherapeutika in Deutschland bei erwachsenen Patientinnen mit (rezidivierender) Urozystitis entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [94] dargestellt. Im Bericht werden die darin zusammengefassten Aspekte zudem textlich beschrieben und dabei weiter erläutert.

Tabelle 48: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten

| | Bereich | Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe |
|--|---|--|
| Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung | Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auswirkungen in Bezug auf eine Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung bei Patientinnen mit Urozystitis sind nicht zu erwarten ▪ Die Einnahme von pflanzlichen Arzneimitteln bzw. Nahrungsergänzungsmittel bei Urozystitis findet mittels Tabletten, Kapseln, Säften oder Tee statt und kann von den Patientinnen eigenständig zu Hause durchgeführt werden |

| | Bereich | Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe |
|--|--|--|
| | Änderungen der Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal | <ul style="list-style-type: none"> ▪ In Deutschland dürfen Ärztinnen und Ärzte bzw. Heilpraktikerinnen und Heilpraktiker ihre Patientinnen und Patienten mittels Heilpflanzenkunde bzw. Phytotherapie therapieren [112]. ▪ Im Rahmen einer ärztlichen Behandlung können somit Phytotherapeutika empfohlen werden, nicht verschreibungspflichtige pflanzliche Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel können daraufhin frei am Markt gekauft werden. In Bezug auf diese Empfehlung gibt es somit keine gesonderten Qualitätsanforderungen hinsichtlich der Leistungserbringer. ▪ Für den Bereich der Phytotherapie gibt es grundsätzlich verschiedene Weiterbildungen, welche jedoch keine Voraussetzung für eine Empfehlung pflanzlicher Arzneimittel sind. |
| Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung | Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspekte zu Änderungen in der Strukturqualität konnten durch die Literatursuche nicht identifiziert werden und sind aufgrund der Darreichungsform und selbständigen Einnahme der Patientinnen analog zur Antibiotikatherapie nicht zu erwarten. |
| Einfluss auf Prozesse | Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine erhöhte Nutzung von pflanzlichen Mitteln zur Behandlung von Urozystitis könnte zu einem Rückgang der Antibiotikaeinnahme führen. ▪ Eine Nutzung weiterer Gesundheitsleistungen oder Ressourcen ist nicht zu erwarten, da vor dem Einsatz pflanzlicher Arzneimittel dieselben Schritte zur ärztlichen Abklärung der Urozystitis notwendig sind. |
| | Kommunikations- und Kooperationsformen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Im Hinblick auf Kooperationsformen ist mit keiner Änderung zu rechnen ▪ Möglicherweise ist bei der Empfehlung von Phytotherapeutika bei Urozystitis im Arzt-Patienten Gespräch etwas mehr Kommunikation notwendig, um die Alternativen zu erläutern. Auch gibt es Hinweise darauf, dass manche Patientinnen sich ohne Antibiotika nicht ernst genommen fühlen [59]. |
| Weitere Aspekte | Interessengruppen | Behandelnde Ärztinnen und Ärzte, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Urologen und Urologinnen ▫ Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmediziner Hersteller von pflanzlichen Arzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verbände/Gesellschaften: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesellschaft für Phytotherapie ▫ Deutscher Naturheilbund ▫ Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde |
| | Akzeptanz | Patientinnen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Man kann davon ausgehen, dass die Akzeptanz für Phytotherapie bei Patientinnen in Deutschland allgemein als hoch einzustufen ist [66]. ▪ Frauen mit Urozystitis möchten häufig eine Antibiotikaeinnahme vermeiden und sind dementsprechend interessiert an alternativen Behandlungsmöglichkeiten [59,63]. |

| | Bereich | Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe |
|--|---------|---|
| | | <p>Ärztinnen und Ärzte:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Es konnten nur Hinweise zur Einstellung zu bzw. Verwendung von pflanzlichen Arzneimitteln unter behandelten Ärztinnen und Ärzten identifiziert werden, diese waren nicht spezifisch auf Urozystitis bezogen.▪ 1 Studie zeigte, dass 33 % der befragten Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmediziner (n=319) mehr als 4-mal pro Monat pflanzliche Arzneimittel empfehlen, 44 % taten dies täglich [79]. Eine systematische Übersicht zur Verwendung von Naturheilverfahren kam zum Schluss, dass diese insbesondere bei Hausärzten häufig Verwendung finden und Phytotherapie dabei eine wichtige Rolle spielt [79,80]. |

A6 Details der Ergebnisse: Betroffenenbefragung

Zur Diskussion patientenrelevanter Endpunkte sowie relevanter ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte wurden im Oktober 2020 Interviews mit 5 Betroffenen durchgeführt. Die Voraussetzungen für die Teilnahme an der Befragung waren:

- weibliches Geschlecht,
- vollendetes 18. Lebensjahr,
- wiederkehrende Blasenentzündung (2 oder mehr Erkrankungen in den letzten 6 Monaten oder 3 oder mehr Erkrankungen in den letzten 12 Monaten),
- Abwesenheit von komplizierenden Faktoren (z.B. Operationen, Krebserkrankungen, Nieren- oder Leberkrankheiten, anatomische Besonderheiten),
- keine interstitielle Zystitis.

Die Interviews wurden mit einer Aufwandentschädigung vergütet. Zur Rekrutierung der Betroffenen wurden Flyer mit einer Kurzbeschreibung des Projekts, der Interviewbedingungen und der Voraussetzungen für die Teilnahme an der Befragung, sowie einer Kontaktadresse in mehreren Apotheken und gynäkologischen Praxen in Wien, Österreich ausgelegt. Interessierte Personen meldeten sich selbstständig telefonische oder per E-Mail und wurden zunächst kurz befragt, um abzuklären, ob sie die Voraussetzungen erfüllen. Vor den Interviews unterzeichneten die Betroffenen eine Einwilligungserklärung zur Erhebung und Verarbeitung personenbezogener Interviewdaten. Die Interviews wurden persönlich oder per Videokonferenz mit einer der Autorinnen dieses Berichts im Beisein einer weiteren, für die Protokollführung zuständigen Person geführt. Jedes der 5 Interviews wurde anhand des vorab erstellten Interviewleitfadens geführt (siehe Abschnitt A6.1). Die Antworten wurden stichwortartig protokolliert und sind in Tabelle 49 zusammengefasst.

A6.1 Interviewleitfaden

Einleitung

Wir haben Sie für ein Interview angefragt, weil wir Erfahrungen von Personen einholen möchten, die eine Blasenentzündung mit pflanzlichen Mitteln behandelt haben. Entscheidungen für oder gegen bestimmte Therapien sind mitunter eine komplexe Sache, daher möchten wir gern mit Ihnen ein wenig darüber ins Gespräch kommen.

- 1) Vorstellung: Können Sie sich zu Beginn kurz vorstellen, damit ich mir ein Bild von Ihnen machen kann, zum Beispiel ihre Lebenssituation?
- 2) Die letzte Blasenentzündung: Ich habe ja schon erwähnt, wir sind an ihren Erfahrungen mit der Behandlung einer Blasenentzündung interessiert. Können Sie mir davon erzählen, wie das war, als sie zum letzten Mal eine Blasenentzündung hatten? Also von dem Moment an, als sie zum ersten Mal etwas bemerkt haben, bis dahin, dass sie das Gefühl

hatten, jetzt ist es vorbei? Alles, was ihnen dazu in den Sinn kommt, ich frage später gern nach.

Krankengeschichte:

- 3) Auswirkungen auf den Alltag: Wie wirkt sich die Erkrankung auf ihren Alltag aus? Bitte schildern Sie hier sowohl Auswirkungen auf Ihren beruflichen als auch Ihren privaten Alltag, also zum Beispiel auch auf die Freizeitgestaltung oder das Beziehungsleben.
- 4) Ort der Hilfesuche und Verhaltensänderung: Haben Sie sich bei Ihrer letzten Blasenentzündung professionelle Hilfe geholt, z. B. beim Hausarzt, bei einem Facharzt oder in einer Apotheke?
 - a) Haben Sie das auch bei den früheren Blasenentzündungen schon so gemacht, also sich an dieselben Stellen gewendet, oder haben Sie hier Ihr Verhalten geändert?
- 5) Erkrankungsdauer: Können Sie uns ungefähr sagen, wie lange Sie schon an der wiederkehrenden Blasenentzündung leiden und wie oft Sie schon eine Blasenentzündung bzw. typische Beschwerden einer Blasenentzündung hatten?
- 6) Tests beim Arzt: Wissen Sie, ob bei Ihren bisherigen Blasenentzündungen Tests durchgeführt wurden, um zu bestimmen, ob Bakterien für die Entzündung verantwortlich sind?
- 7) Wissen über Wirkung und Nebenwirkungen: Wissen Sie über die verschiedenen Wirkungen und Nebenwirkungen von antibiotischen und pflanzlichen Mitteln Bescheid?

Erfahrungen:

- 8) Bisher eingesetzte Therapieformen: Bitte erzählen Sie uns, welche Therapieformen Sie bisher verwendet haben, wenn Sie eine Blasenentzündung hatten – also z. B. Antibiotika, pflanzliche Mittel oder anderen Therapieformen. Sie können uns auch gerne die genauen Mittel oder Inhaltsstoffe nennen.
 - a) Gleichzeitig eingesetzte Mittel: Haben Sie auch schon einmal verschiedene Therapieformen gleichzeitig eingesetzt, z. B. Antibiotika und pflanzliche Mittel?
 - b) Informationsquellen: Woher wussten Sie, dass es diese Mittel gibt? Waren das z. B. Empfehlungen von Ärzten, Apothekern, Bekannten oder haben Sie diese in einer Werbung gesehen?
 - c) Kostenübernahme: Haben Sie diese Mittel über die Versicherung bekommen oder privat bezahlt?
 - d) Zugang: War es für Sie unterschiedlich einfach oder schwierig Zugang zu verschiedenen Therapieformen oder Mitteln zu bekommen?
- 9) Vorbeugung: Welche Erfahrungen haben Sie gemacht, wenn es darum geht, vorbeugend etwas gegen Blasenentzündungen zu tun?

10) Wirkung und Nebenwirkungen: Bitte erzählen Sie uns auch, wie zufrieden oder unzufrieden Sie bisher mit den Mitteln waren, die sie verwendet haben. Hatten die Mittel die gewünschte Wirkung? Hatten die Mittel auch Nebenwirkungen und wenn ja, welche?

11) Weiterempfehlung: Würden sie die verwendeten Mittel auch anderen Frauen empfehlen?

Outcomes und Präferenzen

12) Präferenzen: Bitte beschreiben Sie, welche Aspekte für Sie bei der Behandlung der Blasenentzündungen eine wichtige Rolle spielen. Also was erwarten oder wünschen Sie sich von einer Therapie z. B. in Bezug auf die Wirkungen und Nebenwirkungen, die Anwendung, die Kosten oder die Beschaffung.

a) Können sie uns außerdem noch sagen, welche Bedeutung die folgenden Aspekte für Sie haben: Symptombefreiheit, Einnahmezyklus, Einnahmedauer, natürlich / chemisch, Art der Einnahme, Nebenwirkungen, Häufigkeit des Wiederauftretens der Blasenentzündung, Vermeidung von Komplikationen, Möglichkeit der Selbstmedikation, Verträglichkeit, „Natürliche“ Behandlungsmethode

13) Erwartungshaltung: Haben Sie unterschiedliche Erwartungen an pflanzliche Therapien als an andere?

14) Gefühl, informiert zu sein: Wie gut fühlen Sie sich darüber informiert, wie die Blasenentzündung behandelt bzw. ihr vorgebeugt werden kann?

15) Wunsch nach Information: Wünschen sie sich mehr fundierte Informationen über Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungsoptionen?

16) Sonstiges: Gibt es sonst noch etwas, das Ihnen zu diesem Thema besonders wichtig ist?

A6.2 Zusammenfassung der Antworten

Tabelle 49: Antworten der 5 befragten Betroffenen (stichwortartige Kurzfassung, Produktnamen wurden durch Angaben zu Inhaltsstoffen und Arzneiform ersetzt)

| Frage Nr. | Thema | Person 1 | Person 2 | Person 3 | Person 4 | Person 5 |
|-----------|-------------|--|--|--|---|--|
| 1 | Vorstellung | 37 Jahre alt, hat eine Tochter, wohnt in Wien. Sie hat die Interview-Einladung über den Frauenarzt erhalten. Blasenentzündungen monatlich, im Winter liegen manchmal nur ein paar Tage dazwischen. | 1960 geboren, seit der Jugend Blasenentzündungen. Inzwischen nicht so häufig. Sie hat gelernt, damit umzugehen. In Stressphasen hat sie häufiger Blasenentzündungen. | 28 Jahre alt, Blasenentzündungen seit sie 17 ist. Sie hat die Blasenentzündungen nicht alle 2 Monate aber schon in regelmäßigen Abständen. Die Blasenentzündung kommt, wenn sie kommt, innerhalb eines Monats öfters, danach hat sie wieder ein paar Monate keine Beschwerden. In den letzten 10-11 Jahren hatte sie schon mehrmals im Jahr eine Blasenentzündung. | 24 Jahre alt, aus Köln, häufig Blasenentzündungen seit dem Alter von 21 Jahren; berufstätig (Marketing) | Sie leidet seit ihrem 17. Lebensjahr unter immer wiederkehrenden Blasenentzündungen, für ein Jahr lang traten diese sogar monatlich auf. Sie ging immer wieder zu ihrer Hausärztin, die ihr jedes Mal ein Antibiotikum verschrieb und nie erwähnte, dass es auch eine Alternative gibt. Sie erzählt, dass sie sich damals noch nicht auskannte, und das Antibiotikum immer wieder einnahm. Als dieses jedoch nach einiger Zeit keine Wirkung mehr zeigte, beschloss sie auf eigene Faust, bei einer Urologin Hilfe einzuholen. Diese machte eine Blasenspiegelung und gab ihr die Empfehlung, eine Schluckimpfung (3 |

| | | | | | | |
|---------------------------------|------------------------------------|--|--|--|---|--|
| | | | | | | <p>Monate) zu machen. Durch die Schluckimpfung hatte sie für ca. ein halbes Jahr Ruhe von den Blasenentzündungen, aber danach sind sie wieder aufgetreten. Daraufhin begann sie selbst zu recherchieren und fand dadurch einen guten Weg.</p> |
| 2 | <p>Die letzte Blasenentzündung</p> | <p>Vor 2 Monaten, Kribbeln und Brennen beim WC-Gang. Sie hat sofort Hausmittel eingesetzt (Cranberry Saft, viel trinken, Tabletten).</p> | <p>Krampfartige Zustände beim Harnlassen, Blut im Harn, zum Teil sehr schmerzhaft.</p> | <p>Die Blasenentzündung beginnt oft mit sehr kalten Füßen und leichten Schmerzen. Die Schmerzen sind zu Beginn nicht beim Toilettengang, sondern eher Unterbauschmerzen- Die Ursache für die Blasenentzündung ist vermutlich familiär bedingt. Wenn man empfindlich auf die Blasenentzündung ist, gibt man mehr Acht auf bestimmte Verhaltensweisen.</p> | <p>Manchmal war sie nicht sicher, ob es wirklich eine Entzündung war, weil sie beim ersten Gefühl einer Blasenentzündung (am Ende vom Wasserlassen), bzw. wenn sie nach dem Wasserlassen immer noch das Gefühl hatte, dass sie aufs Klo muss, immer gleich pflanzliche Mittel eingenommen hat. Danach war es besser (keine Schmerzen, weniger häufig Wasserlassen),</p> | <p>Die letzte Blasenentzündung war vor etwa 4 Monaten. Sie bekommt heutzutage immer noch 3- bis 4-mal im Jahr eine Blasenentzündung, jedoch geht es ihr damit bereits um einiges besser als früher. Als erstes Symptom nennt sie ein „Brennen“ beim Urinieren, nach diesem sie direkt eingreift.</p> |
| <p>Krankengeschichte</p> | | | | | | |

| | | | | | | |
|------|---|---|---|--|---|---|
| 3 | Auswirkungen auf den Alltag | In ihrem Büro keine Toilette in der Nähe, daher geht viel Zeit geht für Toilettengänge verloren. Sie empfindet das als starke Belastung. Auch der lange Arbeitsweg ist eine Belastung. Die Blasenentzündungen bedeuten eine sehr starke Einschränkung im Beruf. | Sie muss immer wieder in Krankenstand gehen. In der Akutphase kann sie eigentlich nichts machen, sie muss ständig zur Toilette. Inzwischen schafft sie es, die Entzündung abzufangen. Arbeiten geht sie dann schon, auch zu Hause kann sie alles machen. Nach der Akutphase schont sie sich, mit Medikamenten geht sie auch arbeiten. Für Sport hat sie keine Lust. | Wenn es sehr stark war, konnte sie nicht in die Arbeit oder Schule. Sie kann dann nur noch liegen, das wirkt sich auf den Alltag aus. Auch wenn es nur schwach ist, ist es schon eine Einschränkung, dann fällt es den Kollegen aber vielleicht noch nicht auf. | Blasenentzündungen kommen bei ihr meistens nach Geschlechtsverkehr, daher empfindet sie es einschränkend in diesem Bereich, weil sie unentspannt ist und nur an die Blasenentzündung denkt. Sie hat auch erlebt, dass sie die Blasenentzündung im Sommer nach dem Baden bekommt, achtet aber jetzt darauf, die Badekleidung nachdem Baden sofort zu wechseln. | Die Auswirkungen der wiederkehrenden Blasenentzündungen sind sehr ungut für sie. Durch den ständigen Drang, das WC aufsuchen zu müssen, fällt sie bei in der Arbeit aus. Auch in ihrem Familien- sowie Freundesumkreis weiß jeder Bescheid, wenn sie gerade an einer Blasenentzündung leidet. Abendessen mit Freunden beispielsweise, muss sie dann meistens absagen, die Blasenentzündungen schränken sie also schon sehr ein. |
| 4(a) | Ort der Hilfesuche und Verhaltensänderung | Früher gab ihr der Hausarzt meistens ein Teeaufgusspulver mit Birkenblättern und Riesengoldrutenkraut. Heute geht sie nur zum Arzt wenn die Mittel, die sie selbst anwendet, keine Wirkung haben. Wenn sie zum Arzt geht, dann zum Hausarzt. | Zur Beginn Versuch mit homöopathischen Tropfen, nicht erfolgreich. Auch Blasentees hat sie ausprobiert, diese nimmt sie immer noch. Sie ist immer zum Arzt gegangen (Urologe/ Praktischer Arzt). Mit zunehmendem Alter wurden öfter Antibiotika verschrieben. | Am Anfang war sie immer beim Arzt, weil sie nicht wusste, was man nehmen kann. Über die Jahre hat sie begonnen, immer das gleiche gern zu nehmen. Seitdem sie in der Apotheke arbeitet, holt sie sich dort die notwendigen Mittel. Wenn Sie zum Arzt gegangen ist, war das ein Hausarzt oder ein | Früher ist sie schon immer zum Frauenarzt gegangen; jetzt macht sie das nicht mehr, weil sie sich schon auskennt, wie sie damit umgeht; jetzt nimmt sie immer selbstständig die pflanzlichen Mittel, immer gleich und eher viele (5 Tabletten), und sie hat auch immer ein „one-shot“- | Sie ist über ein halbes Jahr immer wieder zu ihrer Hausärztin gegangen, und hat daraufhin ein Antibiotikum bekommen hat. Die Urologin, die sie später aufsuchte, war für sie jedoch die professionellere Hilfe. Nun würde sie eher wieder zur Urologin, als zur Hausärztin, gehen. Zur Hausärztin ginge sie |

| | | | | | | |
|--------------------|--|--|--|--|---|--|
| | | | Heute geht sie kaum noch zu einem Arzt, eher in die Apotheke. | Gynäkologe. Es waren sowohl Antibiotika als auch Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid und pflanzliche Mittel (Trinkgranulat mit D-Mannose und Cranberry oder Blasen-Nieren-Tee) | Antibiotikum dabei. Sie geht jetzt nur noch zur Frauenärztin, wenn sie Nachschub braucht | eher wegen einer Krankschreibung, bei keiner Besserung ihrer Beschwerden jedoch vorzugsweise zur Urologin. |
| 5 | Erkrankungsdauer | Seit der Kindheit, ihre Mutter ist auch betroffen. | Seit der Jugend. | Seit dem 17. Lebensjahr. | Seit 21 Jahren; kommt jetzt etwa 2-mal im Jahr (bzw. alle 5 Monate) vor, dass sie Antibiotika nehmen muss und/oder viele pflanzliche Tabletten. | Seit dem 17. Lebensjahr. |
| 6 | Tests beim Arzt | Harnproben wurden abgegeben, selten wurde ein Antibiotikum verschrieben. | Harntests, um festzustellen wie der Harn ist. Immer wieder wurde das Keimspektrum angesehen. | Nur Urinproben, sonst nichts. | Harn wurde untersucht, darin wurde Blut gefunden. | Harntest bei der Hausärztin. |
| 7 | Wissen über Wirkung und Nebenwirkungen | Sie hat sich die Nebenwirkungen durchgelesen, kann das aber nicht auswendig sagen. | Kein genaues Wissen, was alles über die Jahre eingenommen wurde. | Ja, aufgrund der Arbeit in der Apotheke. | Sie kennt sich für ihre Situation gut aus, wie hoch sie dosieren kann; sie nimmt immer Magenschutz, wenn sie ein Antibiotikum einnimmt. | Sie hat bereits recht viele Erfahrungen mit verschiedenen Medikamenten gemacht. |
| Erfahrungen | | | | | | |

| | | | | | | |
|----------|--|--|---|--|--|---|
| <p>8</p> | <p>Bisher eingesetzte Therapieformen</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ersatzkleidung beim Schwimmen ▪ beim Skifahren viele Schichten, sie hat immer eine Decke dabei. ▪ Halbjährliche Entgiftungskur mit Säften ▪ Sauna-Gürtel für Wärme ▪ Sitzheizung im Auto | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotika: Viele verschiedene, auch immer wieder neue. Ein Antibiotikum mit dem Wirkstoff Fosfomycin hat nicht geholfen, die Blasenentzündung ist wiedergekommen ▪ Ein Teeaufgusspulver mit Birkenblättern und Riesengoldrutenkraut wurde auch eingesetzt ▪ Früher hat sie Homöopathie verwendet (jetzt nicht mehr). ▪ Am besten helfen ihre Dragees mit dem Wirkstoff Trosipiumchlorid ▪ Sie verwendet außerdem ein Trinkgranulat mit D-Mannose und Cranberry ▪ Reinigungsprodukte für den Intimbereich | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teeaufgusspulver mit Birkenblättern und Riesengoldrutenkraut ▪ Trinkgranulat mit D-Mannose und Cranberry ▪ Preiselbeersaft ist empfohlen worden, hat aber nicht so geholfen. ▪ Wenn sie ein Antibiotikum nimmt, dann immer eines mit dem Wirkstoff Fosfomycin. ▪ Dragees mit dem Wirkstoff Trosipiumchlorid. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotikum mit dem Wirkstoff Fosfomycin ▪ Tabletten mit Goldrute ▪ Dragees mit Rosmarin, Tausendgüldenkraut und Liebstöckel ▪ Bärentraubenpräparat ▪ Bis jetzt hat sie immer Tabletten oder Kapseln genommen, außerdem Tees. Säfte mag sie nicht, Tees schmecken nicht gut, Säfte sind ihr zu schwer und unpraktisch zum Mitnehmen ▪ Außerdem: Wärmeflasche; viel trinken und mit dem Wasserlassen abwarten | <p>Sie hat bereits einige unterschiedliche Therapieformen angewendet, darunter:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wärmeflaschen ▪ Teeaufgusspulver mit Birkenblättern und Riesengoldrutenkraut ▪ Nieren-Blasentee mit Zinnkraut, Brennnesselblättern und Hauhechelwurzel ▪ In der Zeit, in der sie jeden Monat eine Blasenentzündung hatte, hat sie sich 5-mal am Tag gewaschen und nach dem Baden immer sofort ihre Badehose gewechselt. <p>Von ihrer Frauenärztin hat sie außerdem diverse Cremes bekommen, die ihr jedoch nicht geholfen haben. Bezüglich der Antibiotika hat ihr das Antibiotikum mit dem Wirkstoff Nitrofurantoin das sie über eine Woche einnahm, geholfen, das eine Antibiotikum mit dem Wirkstoff Pivmecillinam jedoch gar</p> |
|----------|--|--|---|--|--|---|

| | | | | | | |
|----|---------------------------------|---|---|--|--|--|
| | | | | | | nicht, dieses hat sie lediglich sehr erschöpft. <ul style="list-style-type: none"> Zur Vorbeugung schluckt sie 3- bis 4-mal pro Woche abends eine Tablette mit Preiselbeeren |
| 8a | Gleichzeitig eingesetzte Mittel | Kombination aus Teeaufgusspulver mit Birkenblättern und Riesengoldrutenkraut und Cranberry-Tabletten, außerdem Säfte sowie heiße Bäder. Wenn ein Antibiotikum eingenommen wird, dann nutzt sie außer evtl. einem Tee keine weiteren Therapieformen. | Kombination eines Präparates mit Cranberry und D-Mannose, Preiselbeersaft, Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid und Nieren-Blasentee. Ein Antibiotikum hat sie maximal mit Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid kombiniert. Sonst eher nichts, Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid auch nur wenn notwendig. Maximal Blasentee noch dazu. Summe aller Kombinationen ist wichtig. Wichtig ist ihr auch, alles griffbereit zu Hause zu haben. | Antibiotikum nur wenn es sehr schlimm ist. Kombination aus Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid, einem Trinkgranulat mit D-Mannose und Cranberry und Blasen-Nieren-Tee. Sie wurde mit der Zeit sensibler auf Signale. Beim kleinsten Schmerz beginnt sie schon mit Blasen-Nieren-Tee und abends einem Trinkgranulat mit D-Mannose und Cranberry, so kann man das besser abfangen. | Bis jetzt noch nichts kombiniert; Das Antibiotikum mit dem Wirkstoff Fosfomycin und pflanzliche Mittel lassen sich für sie nicht gut kombinieren, weil bei dem Antibiotikum soll man wenig trinken, bei pflanzlichen Mitteln viel. | Bei einer akuten Blasenentzündung nimmt sie Preiselbeer-Tabletten höher dosiert und D-Mannose oder Ein Präparat mit Cranberry und D-Mannose zusätzlich. Die Preiselbeer-Tabletten findet sie etwas besser. |
| 8b | Informationsquellen | Tee von Hausarzt, Tabletten in der Apotheke, Entgiftungskur durch | Entweder Arzt oder Apotheke, gute Information durch die Pharmazeuten | Am Anfang durch die Ärzte bzw. nachdem die Familie auch darunter leidet, hat sie | Bärentraube wurde von der Mutter empfohlen, hat ihr nicht gefallen wegen | Selbst-Recherche (online) sowie durch Apotheken |

| | | | | | | |
|----|-----------------|---|--|--|---|---|
| | | Freunde, Thermosflasche durch die Mutter (unpraktisch, Saunagürtel wird bevorzugt) | | Empfehlungen aus der Familie bekommen. | Geruch (wegen Thymian, der auch drin ist? Geruch der Packung, Mundgeruch). Sie hat dann einfach in Apotheke nach irgendeinem anderen pflanzlichen Mittel gefragt. | |
| 8c | Kostenübernahme | Privat bezahlt. | Bis auf das Antibiotikum oder Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid alles privat bezahlt. | Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid und Antibiotikum über die Versicherung, der Rest privat. | Antibiotika werden von der Kasse übernommen (privat versichert). Pflanzliche Mittel zahlt sie privat und findet sie sehr teuer. | Privat. |
| 8d | Zugang | - | Bei Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid ist es etwas schwierig, nachdem man das in der Apotheke sagt, bekommt man das aber schon. Antibiotikum nur mit Rezept. Macht auch Sinn, da der Arzt besser weiß was man bekommen soll. | Schwierig bei Antibiotikum Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid, das bekommt man nur beim Arzt. D-Mannose ist auch so in der Apotheke erhältlich. | War einfach für sie, die pflanzlichen Mittel zu bekommen. | Die benötigten Mittel sind für sie immer verfügbar und der Zugang hat noch nie ein Problem dargestellt. |
| 9 | Vorbeugung | Entgiftungskur, keine kurzen Jacken, warme Kleidung, Waschen nach Geschlechtsverkehr (Blasenentzündung) | Nasse Kleidung schnell wechseln, warme Kleidung, außerdem Reinigungsprodukte für den Intimbereich | Mit Bakterien für die Vaginalflora beugt sie vor. Sie hat den Eindruck, dass das schon die eine oder andere | Sie nimmt ein Antibiotikum mit dem Wirkstoff Fosfomycin, das ist nicht so häufig nötig, weil sie eine Fernbeziehung hat; | Preiselbeer-Tabletten. |

| | | | | | | |
|----|----------------------------|---|---|---|---|--|
| | | bessern sich nicht, obwohl seit 7 Jahren derselbe Partner) | | Blasenentzündung verhindert. Ansonsten viel trinken. Auch Vaginalgel setzt sie ein. | ansonsten nimmt sie nichts regelmäßig vorbeugend ein | |
| 10 | Wirkung und Nebenwirkungen | Sie weiß nicht, ob es wirklich hilft, aber sie hat das Gefühl, dass sie weniger Blasenentzündungen hat. Sie findet, die Wirkung hat viel mit dem Kopf zu tun. Nebenwirkungen hat sie bisher nicht erlebt. | Pflanzliche Mittel sind für sie dann hilfreich, wenn sie noch nicht in der Akutphase ist. | <p>Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid retten sie oft, Antibiotika auch, aber das will sie nicht so oft nehmen. Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid helfen ihr, wenn sie vor Schmerzen schon Schweißausbrüche hat. Für sie ist es schwer zu sagen, was wirklich ursächlich für die Wirkung war, weil viele Produkte kombiniert wurden.</p> <p>Antibiotika und Dragees mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid haben immer geholfen, dabei hat sie keine Nebenwirkungen erlebt.</p> <p>Ein Antibiotikum war in den letzten Jahren nicht mehr nötig, ist für sie die letzte</p> | <p>Antibiotika hatten bisher immer die gewünschte Wirkung; bei pflanzlichen Mitteln ist das nicht so, manchmal nimmt sie 10 Tabletten am Tag und bekommt trotzdem eine richtige Entzündung, bei 90% der Fälle wirkt es aber. Pflanzliche Mittel hatten bei ihr keine Nebenwirkungen, Antibiotika machen Verdauungsprobleme.</p> | Bei den diversen Tees hat sie eher keine Wirkung gespürt, bei den Preiselbeer-Tabletten sowie D-Mannose jedoch merkt sie eine Besserung der Beschwerden. Bezüglich Nebenwirkungen hat sie einmal 3 Säckchen Preiselbeere-Dragees zum Auflösen genommen hat, woraufhin sie Durchfall bekommen hat, jedoch war die Dosis hier wahrscheinlich einfach zu hoch. Nach der Einnahme eines Antibiotikums mit dem Wirkstoff Pivmecillinam litt sie unter Kopfweh und Übelkeit, nach dem Antibiotikum mit dem Wirkstoff Nitrofurantoin bekam sie Nierenschmerzen und musste frühzeitig aufhören, dieses Antibiotikum einzunehmen. |

| | | | | | | |
|---------------------------------|------------------|---|--|--|--|--|
| | | | | Option, wenn nichts mehr hilft. | | |
| 11 | Weiterempfehlung | Eigentlich alles würde sie weiterempfehlen. | Ja, aufgrund der Erfahrung. | Ja. | Sie kennt keinen besseren Weg als die pflanzlichen Mittel, Antibiotika findet sie an sich keinen guten Weg. | Sie würde vor allem Preiselbeer-Tabletten sowie D-Mannose (vor allem zusätzlich) weiterempfehlen. |
| Outcomes und Präferenzen | | | | | | |
| 12 (a) | Präferenzen | Am besten Tabletten. Sie frühstückt nicht, deshalb ist die Einnahme in der Früh zum Essen schwieriger. Häufige Einnahme und Einnahme für 4-5 Tage ist kein Problem. Schmerzfreiheit ist wichtiger, als dass der Harndrang weggeht. Eine Jahreskur wäre für sie auch in Ordnung, solange es besser wird. Notwendigkeit eines Rezepts kein Problem, wenn dieses 2-3 Monate gültig ist und sie nicht dauernd zum Arzt muss. Der Preis ist relevant, wenn was hilft zahlt sie aber auch mal mehr. | Das Produkt sollte schnell zu Hause vorhanden sein, Kosten sind ihr eigentlich nicht so wichtig, Wenn man wirklich krank ist, braucht man das. Sie bevorzugt Saft gegenüber einer Tablette, Kaubonbon ist auch ok. „Natürliche“ Produkte findet sie besser, wenn sie die gleiche Wirkung haben. Eine Blasenentzündung soll nicht so bald wiederkommen, deshalb präferiert sie das Antibiotikum mit dem Wirkstoff Fosfomycin nicht. | Eine Besserung soll so schnell wie möglich eintreten. Die Einnahme sollte 1 x am Tag sein, der Preis ist auch relevant (D-Mannose sehr teuer) Ihr ist es egal, ob es pflanzlich oder nicht ist. Ihr ist es egal ob ein Produkt rezeptpflichtig ist, weil sie in Apotheke arbeitet. Aber wenn sie keinen Zugang hätte wäre es nicht so lustig, wenn man jedes Mal zum Arzt muss. Die Rezidiv-Häufigkeit ist schon relevant. Wichtig ist, dass die Einnahme so selten wie möglich ist. An sich sind Tabletten für sie am besten, aber wenn man wie bei Blasenentzündung eh | Kosten sind schon wichtig. Es soll pflanzlich sein, denn sie will eigentlich keine Chemikalien nehmen. Es ist wichtig, dass es keinen Mundgeruch macht. Symptome sollen schnell weggehen. Die Einnahmehäufigkeit ist ihr „mittel wichtig“. Die Einnahmedauer ist in der Prioritätenliste unten, aber natürlich wäre besser, wenn man es einmal einnehmen würde und dann ist es weg; Die Rezidivhäufigkeit ist ihr sehr wichtig. Rezeptfreiheit wird von ihr bevorzugt und ist wichtig, das macht es einfacher, auch weil sie im Ausland ist. Die | Wenn die Wirkung passt, ist sie bereit auch mehr dafür zu zahlen, jedoch würde sie sich wünschen, dass die Krankenkasse die Therapie bezahlen würde. Die Art der Einnahme ist ihr grundsätzlich egal, jedoch nimmt sie eher ungerne Tabletten zum Kauen und bevorzugt bei der Einnahme das Schlucken oder Trinken (welches davon, ist ihr gleich). Ihr wäre eine einmalige tägliche Einnahme am liebsten, um diese nicht zu vergessen. Sie bevorzugt außerdem pflanzliche Mittel gegenüber chemischen, um Nebenwirkungen für den |

| | | | | | | |
|----|----------------------------|---|--|--|--|--|
| | | | | oft zu wenig trinkt, ist ein Granulat auch nicht so schlecht. | Verträglichkeit (z. B. keine Bauchschmerzen) ist auch wichtig, aber Wirkung ist das Wichtigste. | Körper möglichst zu verhindern. |
| 13 | Erwartungshaltung | Antibiotika müssen helfen, pflanzliche Mittel nicht | Nicht die gleiche Erwartungshaltung an die pflanzlichen Mittel (weniger Erwartungen) | Nein, muss gleich gut sein | Bei „chemischen“ erwartet sie, dass sie es weniger nehmen muss; bei pflanzlichen Mitteln geht sie schon davon aus, dass sie mehr nehmen muss, aber sie erwartet dann schon, dass es bei 10 Tabletten dann mal funktioniert. Der Wirkungsanspruch ist bei „chemischen“ Produkten aber auf jeden Fall höher. | Sie hat die Erwartung an pflanzliche Mittel, dass diese weniger Nebenwirkungen haben, ihr helfen und sie nicht so sehr einschränken. |
| 14 | Gefühl, informiert zu sein | Eigene Google-Recherche, da sie vom Hausarzt wenige Informationen bekommen hat. Kein wirkliches Arztgespräch, eher nur um sich Medikamente zu holen. Das Thema ist ihr unangenehm/der Vertrauensaufbau schwer und Ärzte haben oft nicht so viel Zeit. Sprechstunden oft | Denkt, sie ist ausreichend informiert, Man bekommt sehr viel Information | Ja, ausreichend informiert durch Ärzte. Sie konnte das dadurch gut in den Griff bekommen | Sie fühlt sich nicht sehr gut informiert, maximal mittel gut; es gibt z. B. sicher anatomische Gegebenheiten, bei denen sie sich nicht auskennt. Sie hat das Gefühl, dass sie eher akzeptiert hat, dass das halt bei ihr so ist und sich daher gar nicht mehr so zu informieren versucht bzw. | Sie fühlt sich nicht gut informiert. Es habe ihr nie jemand erklärt, warum es sein kann, dass sie unter einer wiederkehrenden Blasenentzündung leidet, wie diese entstehen kann und welche pflanzlichen Alternativen es gibt. Die Urologin hat ihr jedoch bei der Blasenspiegelung alles gut erklärt und ihr |

| | | | | | | |
|----|-------------------------|---|-------|---|--|--|
| | | sehr voll, man sieht den Arzt oft gar nicht. | | | nachfragt. Sie ärgert sich da ein bisschen über ihre eigene Faulheit“. | auch bei der Schluckimpfung viele Informationen dazu gegeben sowie mehrere Möglichkeiten aufgezeigt. Die Urologin hat ihr auch gesagt, dass die Blasenentzündung durch Bakterien verursacht ist. |
| 15 | Wunsch nach Information | Ja. | Nein. | Nein. | Bisschen Info ist immer gut, aber eigentlich ist es kein großes Thema für sie. | Ja. |
| 16 | Sonstiges | Ein Leitfaden, was gut und schlecht ist, wäre gut. Sie kann inzwischen besser mit der Krankheit umgehen und weiß, worauf sie achten muss (Weniger Sitzen, wenn es kalt ist, angemessene Kleidung und sofortiges Eingreifen, wenn erste Symptome auftreten). | - | Erlebnis aus der Apotheke: Die Präparate sind oft sehr teuer, oft würde man 2-3 Präparate empfehlen, das ist aber zu teuer, wodurch sich der Kunde vielleicht nur für das Billigste entscheidet. Wenn eine Blasenentzündung 50 € kostet, überlegt man sich das schon. | - | Sie merkt zusätzlich an, dass sie aufgrund von Medikamenten insgesamt weniger Blasenentzündungen hat. |

A7 Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S3 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.
19. 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.
20. Bender R, Beckmann L. Limitations of the incidence density ratio as approximation of the hazard ratio. *Trials* 2019; 20(1): 485.
21. CDC. Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Third Edition. An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics. [online]. (Lesson 3: Measures of Risk. Section 2: Morbidity Frequency Measures.). URL: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section2.html>.
22. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. URL: <https://www.R-project.org>.
23. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan L, François R et al. Welcome to the Tidyverse. *Journal of Open Source Software* 2019; 4(43): 1686.
24. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health* 2019; 22(4): 153-160.

25. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA, Ebert DD. Doing Meta-Analysis With R: A Hands-On Guide. Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press; 2021. URL: <https://www.routledge.com/Doing-Meta-Analysis-with-R-A-Hands-On-Guide/Harrer-Cuijpers-Furukawa-Ebert/p/book/9780367610074>.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Beauchamp TC, JF. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press; 2013.
30. Hofman B. Towards a procedure for intergrating moral issues in health technology assessment. *International Journal for Technology Assessment in Health Care* 2005; 21 (3): 312-8 2005.
31. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S et al. Recurrent urinary tract infection and urinary Escherichia coli in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings* 2012; 87(2): 143-150.
32. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63(2): 389-395.
33. Genovese C, Davinelli S, Mangano K, Tempera G, Nicolosi D, Corsello S et al. Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Journal of Chemotherapy* 2018; 30(2): 107-114.
34. Sabadash M, Shulyak A. Canephron N in the treatment of recurrent cystitis in women of child-bearing Age: a randomised controlled study. *Clinical Phytoscience* 2017; 3(1): 9.
35. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Archives of Internal Medicine* 2011; 171(14): 1270-1278.

36. Bruyere F, Azzouzi AR, Lavigne JP, Droupy S, Coloby P, Game X et al. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy of a Combination of Propolis and Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) (DUAB R) in Preventing Low Urinary Tract Infection Recurrence in Women Complaining of Recurrent Cystitis. *Urologia Internationalis* 2019; 103(1): 41-48.
37. Albrecht U, Goos KH, Schneider B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (Nasturtium) and *A Armoraciae rusticanae radix* (Horseradish) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(10): 2415-2422.
38. Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Prophylactic effect of UVA-E in women with recurrent cystitis: A preliminary report. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 1993; 53(4): 441-443.
39. Occhipinti A, Germano A, Maffei ME. Prevention of Urinary Tract Infection with Oximacro, A Cranberry Extract with a High Content of A-Type Proanthocyanidins: A Pre-Clinical Double-Blind Controlled Study. *Urology Journal* 2016; 13(2): 2640-2649.
40. Salinas-Casado J, Mendez-Rubio S, Esteban-Fuertes M, Gomez-Rodriguez A, Virseda-Chamorro M, Lujan-Galan M et al. Large study (283 women) on the effectiveness of Manosar R: 2 g of d-mannose + 140 mg of proanthocyanidins (PAC), of prolonged release. *Archivos Espanoles de Urologia* 2020; 73(6): 491-498.
41. Koradia P, Kapadia S, Trivedi Y, Chanchu G, Harper A. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. *Expert Review of Antiinfective Therapy* 2019; 17(9): 733-740.
42. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Canadian Journal of Urology* 2002; 9(3): 1558-1562.
43. Maki KC, Kaspar KL, Khoo C, Derrig LH, Schild AL, Gupta K. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *American Journal of Clinical Nutrition* 2016; 103(6): 1434-1442.
44. Vostalova J, Vidlar A, Simanek V, Galandakova A, Kosina P, Vacek J et al. Are High Proanthocyanidins Key to Cranberry Efficacy in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection? *Phytotherapy Research* 2015; 29(10): 1559-1567.

45. Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, Arakawa S, Tanaka K, Ishikawa K et al. A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. *J Infect Chemother* 2013; 19(1): 112-117.
46. Ware J, Snow KK, Kolinski M, Gandek B. SF36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: 1993.
47. Lauer-Fischer. LAUER-TAXE® Online 4.0 [online]. [Zugriff: 19.05.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> bzw. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>.
48. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2021. Arztgruppen-EBM, Hausarzt [online]. [Zugriff: 19.05.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Hausarzt_20210401_V1.pdf.
49. Eells SJ, Bharadwa K, McKinnell JA, Miller LG. Recurrent urinary tract infections among women: Comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a markov chain monte carlo model. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 58(2): 147-160.
50. Bosmans JE, Beerepoot MA, Prins JM, ter Riet G, Geerlings SE. Cost-effectiveness of cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections in premenopausal women: a randomized clinical trial. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2014; 9(4): e91939.
51. Gelbe Liste. Fachinformation: Canephron® N Drg. [online]. [Zugriff: 19.05.2021]. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Canephron-N-Drg_500117/fachinformation.
52. InfectoPharm. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Infectotrimet® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Tabletten. 2019.
53. Ratiopharm. Fachinformation: Cotrim-ratiopharm®Tabletten, Cotrim forte-ratiopharm®Tabletten. Version 6. 2020.
54. Repha. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). ANGOCIN® Anti-Infekt N. 2020.
55. Zellner M. Phytotherapy of uncomplicated urinary tract infection and overactive bladder: Still a contemporary concept? *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2014; 21(2): 17-20.
56. Eriksson I, Olofsson B, Gustafson Y, Fagerstrom L. Older women's experiences of suffering from urinary tract infections. *J Clin Nurs* 2014; 23(9-10): 1385-1394.
57. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol* 2019; 11: 3-7.
58. Pat JJ, Aart TVD, Steffens MG, Witte LPW, Blanker MH. Assessment and treatment of recurrent urinary tract infections in women: development of a questionnaire based on a qualitative study of patient expectations in secondary care. *BMC Urol* 2020; 20(1): 190.

59. Altwegg O, Weisskopf S, Mattmiller M, Spieler P, Grandinetti T, Hilfiker A et al. Akute Blasenentzündung – Behandlung ohne Antibiotika. *Prim Hosp Care Allg Inn Med* 2020; 20(01): 23-28.
60. Littmann J, Buyx A. Rationaler Antibiotikaeinsatz als ethische Herausforderung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2018; 61(5): 589-594.
61. WHO. Antimicrobial resistance [online]. 13.10.2020 [Zugriff: 20.06.2021]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
62. Leibovici L, Paul M, Ezra O. Ethical dilemmas in antibiotic treatment. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(1): 12-16.
63. Leydon GM, Turner S, Smith H, Little P, team U. Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study. *BMJ* 2010; 340: c279.
64. Gagyor I, Strube-Plaschke S, Rentzsch K, Himmel W. Management of urinary tract infections: what do doctors recommend and patients do? An observational study in German primary care. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 813.
65. Joos S, Glassen K, Musselmann B. Herbal Medicine in Primary Healthcare in Germany: The Patient's Perspective. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 294638.
66. Welz AN, Emberger-Klein A, Menrad K. The importance of herbal medicine use in the German health-care system: prevalence, usage pattern, and influencing factors. *BMC Health Serv Res* 2019; 19(1): 952.
67. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract* 2013; 14: 71.
68. Thalhammer F, Apfalter P, Bellmann-Weiler R, Glehr R, Hanzal E, Klingler C et al. Akute unkomplizierte Zystitis. Stellenwert von Phytopharmaka und NSAR in der Therapie [online]. [Zugriff: 07.04.2021]. URL: https://infektiologie.co.at/wp-content/uploads/2017/08/md_es_akute_Zystitis_11_2019.pdf.
69. Markland A, Chu H, Epperson CN, Nodora J, Shoham D, Smith A et al. Occupation and lower urinary tract symptoms in women: A rapid review and meta-analysis from the PLUS research consortium. *Neurourol Urodyn* 2018; 37(8): 2881-2892.
70. Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S, Zingg D, Naber KG. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017; 18(1): 107-117.
71. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz - Gesetze im Internet. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf.

72. Veit M. Zugelassen oder registriert - Die Möglichkeiten der Verkehrsfähigkeit pflanzlicher Arzneimittel in Deutschland. Deutsche Apotheker Zeitung 2014; (31): 44.
73. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI). Satzungsleistungen Verschreibungsfreie Arzneimittel wieder in der Erstattung [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.bpi.de/de/nachrichten/detail/satzungsleistungen-verschreibungsfreie-arzneimittel-wieder-in-der-erstattung>.
74. Blasius H. Was ist ein Arzneimittel und was ist es nicht? Deutsche Apotheker Zeitung 2014; (18): 58.
75. Blasius H. Verwirrspiel mit Absicht? Deutsche Apotheker Zeitung 2017; (3): 62.
76. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz - Gesetze im Internet. Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV) [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/nemv/NemV.pdf>.
77. Verordnung (EG) Nr. 178/2002. Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit. 2002.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/3/>.
79. Linde K, Friedrichs C, Alscher A, Schneider A. Verwendung komplementärer Therapien und Einsatz von Placebos durch niedergelassene Ärzte in Deutschland. ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin 2015; 91: 6.
80. Linde K, Alscher A, Friedrichs C, Joos S, Schneider A. Die Verwendung von Naturheilverfahren, komplementären und alternativen Therapien in Deutschland - eine systematische Übersicht bundesweiter Erhebungen. Complementary Medicine Research 2014; 21(2): 111-118.
81. Verbraucherzentrale. Nahrungsergänzungsmittel sicher regulieren. Position der Verbraucherzentralen und des Verbraucherzentrale Bundesverbands (vzbv) zu Nahrungsergänzungsmitteln [online]. [Zugriff: 09.04.2021]. URL: https://www.klartext-nahrungsergaenzung.de/sites/default/files/2021-03/21-02-16_positionspapier_vzbv_und_vzn_nem.pdf.
82. Vieths S, Steinberg P. Nahrungsergänzungsmittel: Fluch oder Segen? Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2017; 60(3): 257-259.
83. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (10): CD001321.

84. Luis A, Domingues F, Pereira L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *Journal of Urology* 2017; 198(3): 614-621.
85. Kamalifard M, Abbasalizadeh S, Mirghafourvand M, Bastani P, Gholizadeh Shamasbi S, Khodaei L et al. The effect of *Seidlitzia rosmarinus* (eshnan) on the prevention of recurrent cystitis in women of reproductive age: A randomized, controlled, clinical trial. *Phytotherapy Research* 2020; 34(2): 418-427.
86. Babar A, Moore L, Leblanc V, Dudonné S, Desjardins Y, Lemieux S et al. High dose versus low dose standardized cranberry proanthocyanidin extract for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Urol* 2021; 21(1): 44.
87. 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.
88. 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.
89. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
90. 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.
91. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
92. 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, ethical 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.
93. 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, ethical 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.

94. 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.
95. ISRCTN registry. ISRCTN50717094 [online]. (Non-antibiotic versus Antibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections). URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN50717094>.
96. ISRCTN registry. ISRCTN13017713 [online]. (Effects of an herbal mixture plus D-mannose on the prevention of recurrent uncomplicated cystitis). URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN13017713>.
97. CTRI Trial Data. A clinical study of Bio-Kult Pro-Cyan probiotic in recurrent urinary tract infections (UTI) in adult females. [online]. [Zugriff: 20.06.2021]. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf_generate.php?trialid=15532&EncHid=&modid=&compid=%27,%2715532det%27.
98. ClinicalTrials.gov. NCT01776021 [online]. (Effects of a Cranberry Beverage on Women With Recent History of Urinary Tract Infections). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776021>.
99. ISRCTN registry. ISRCTN80031108 [online]. (Cranberry product versus low dose trimethoprim in the prevention of recurrent urinary infections in older women: a double blind randomised trial of effectiveness and acceptability). URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN80031108>.
100. ClinicalTrials.gov. NCT00128128 [online]. (Cranberry Juice for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00128128>.
101. UMIN-CTR. A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection [online]. [Zugriff: 20.06.2021]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008520.
102. Falch B, Meier B. Phytotherapie auf dem Prüfstand der Wissenschaft. *Ars Medici* 2005; 12:543-547.
103. Melzig M. EbM in der Phytotherapie. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2016; 6: 52.
104. Clark AW, Durkin MJ, Olsen MA, Keller M, Ma Y, O'Neil CA et al. Rural-urban differences in antibiotic prescribing for uncomplicated urinary tract infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021: 1-8.
105. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI). BPI Liste OTC-Satzungsleistungen der Krankenkassen [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: https://www.bpi.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Publikationen/sonstige/2020-05-19_BPI_Liste_OTC-Satzungsleistungen_der_Krankenkassen.pdf.

106. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz - Gesetze im Internet. Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV) [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/amverkrv/AMVerkRV.pdf>.
107. Noble P. Nahrungsergänzungsmittel. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2017; 60(3): 260-267.
108. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Stofflisten des Bundes und der Bundesländer [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/08_Stoffliste_Bund_Bundeslaender/stofflisten_pflanzen_pflanzenteileVorwort_2_Aufl.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
109. PTAheute. Was sind Heilpflanzen? [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.ptaheute.de/aktuelles/2019/11/07/was-sind-heilpflanzen>.
110. European Medicines Agency. Das Europäische Arzneimittelregulierungssystem (Ein einheitlicher Ansatz für die Zulassung von Arzneimitteln in der Europäischen Union) [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_de.pdf.
111. Jütte R, Heinrich M, Helmstädter A, Langhorst J, Meng G, Niebling W et al. Evidenz und Tradition am Beispiel der Phytopharmaka. ZPT – Zeitschrift für Phytotherapie 2017; (38): 204. 197.
112. Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Was ist ein Phytotherapeut? [online]. [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://phytotherapie.de/de/kontakt/was-ist-ein-phytotherapeut/>.
113. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA Joint Action 2: work package 8; HTA Core Model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 30.07.2019]. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.
114. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf MI et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 6; technical supplement to chapter 4: searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
115. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

116. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A, Kaunelis D, Mensinkai S. Development and testing of search filters to identify economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf.

A8 Topics des EUnetHTA Core Models

Das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ist ein Netzwerk europäischer HTA-Agenturen. EUnetHTA fördert den Austausch von HTA-Informationen zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core-Model [113] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Lesern des vorliegenden HTA-Berichts das Auffinden von Informationen zu den übergeordneten Domänen des EUnetHTA Core Model zu erleichtern, wird in der folgenden Übersicht dargestellt in welchen Abschnitten des vorliegenden HTA-Berichts sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 50). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 50: Domänen des EUnetHTA Core Models

| EUnetHTA-Domäne | Informationen in den Abschnitten |
|---|--|
| Health Problem and Current Use of the Technology (CUR) | Hintergrund Kapitel 1 |
| Description and technical characteristics of technology (TEC) | |
| Safety (SAF) | Nutzenbewertung Abschnitt 3.1; Kapitel 4; Abschnitt A2.1; Abschnitt A3 |
| Clinical Effectiveness (EFF) | |
| Costs and economic evaluation (ECO) | Gesundheitsökonomische Bewertung Abschnitt 3.2; Kapitel 5; Abschnitt A2.2; Kapitel A4 |
| Ethical analysis (ETH) | Ethische Aspekte Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.1; Abschnitt A2.3; Abschnitt A5.1 |
| Patients and Social aspects (SOC) | Soziale Aspekte Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.2; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.2 |
| Legal aspects (LEG) | Rechtliche Aspekte Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.3; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.3 |
| Organisational aspects (ORG) | Organisatorische Aspekte Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.4; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.4 |

A9 Studienlisten

A9.1 Studienlisten Nutzenbewertung

A9.1.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *Journal of Urology* 2019; 202(2): 282-289.
2. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Urology* 2013; 190(6): 1981-1989.
3. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Nutrition* 2017; 147(12): 2282-2288.
4. Gill CM, Hughes MA, LaPlante KL. A Review of Nonantibiotic Agents to Prevent Urinary Tract Infections in Older Women. *Journal of the American Medical Directors Association* 2020; 21(1): 46-54.
5. Jepson RG, Craig JC. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51(6): 738-745.
6. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (2): CD001322.
7. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (10): CD001321.
8. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Review: Cranberry products do not reduce urinary tract infections in susceptible populations. *Annals of Internal Medicine* 2013; 158(10): JC11.
9. Kennedy DA, Hart J, Seely D. Cost effectiveness of natural health products: A systematic review of randomized clinical trials. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2009; 6(3): 297-304.
10. Kranz J, Schmidt S, Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections. *European Urology Focus* 2019; 5(1): 17-19.
11. Luis A, Domingues F, Pereira L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *Journal of Urology* 2017; 198(3): 614-621.
12. Mantzorou M, Giaginis C. Cranberry Consumption Against Urinary Tract Infections: Clinical State-of-the-Art and Future Perspectives. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2018; 19(13): 1049-1063.

13. Masson P, Matheson S, Webster AC, Craig JC. Meta-analyses in Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. *Infectious Disease Clinics of North America* 2009; 23(2): 355-385.
14. Nalliah S, Fong JSH, Yi Thor AY, Lim OH. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-analysis. *Indian Journal of Urology* 2019; 35(2): 147-155.
15. Price JR, Guran LA, Gregory WT, McDonagh MS. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; 215(5): 548-560.
16. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *BMJ Clin Evid* 2008; 07:801.
17. Smith AL, Brown J, Wyman JF, Berry A, Newman DK, Stapleton AE. Treatment and Prevention of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Women: A Rapid Review with Practice Recommendations. *Journal of Urology* 2018; 200(6): 1174-1191.
18. Tambunan MP, Rahardjo HE. Cranberries for women with recurrent urinary tract infection: A meta-analysis. *Medical Journal of Indonesia* 2019; 28(3): 268-275.
19. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine* 2012; 172(13): 988-996.
20. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300(4): 821-828.

A9.1.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht EN1

1. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(1): 23-30.
2. Caljouw MA, van den Hout WB, Putter H, Achterberg WP, Cools HJ, Gussekloo J. Effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infections in vulnerable older persons: a double-blind randomized placebo-controlled trial in long-term care facilities. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014; 62(1): 103-110.
3. Dotis J, Printza N, Stabouli S, Pavlaki A, Samara S, Papachristou F. Efficacy of cranberry capsules to prevent recurrences of urinary tract infections. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2014; 29(9): 1793-1794.
4. Ebbinghaus KD. A 'tea' containing various plant products as adjuvant to chemotherapy of urinary tract infections. [German]. *Therapiewoche* 1985; 35(17): 2041-2051.

5. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322(7302): 1571.
6. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, Phillips G, Crombie IK. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age & Ageing* 2005; 34(3): 256-261.
7. Moore M, Trill J, Simpson C, Webley F, Radford M, Stanton L et al. Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(8): 973-980.
8. Radulescu D, David C, Turcu FL, Spataru DM, Popescu P, Vacaroiu IA. Combination of cranberry extract and D-mannose - possible enhancer of uropathogen sensitivity to antibiotics in acute therapy of urinary tract infections: Results of a pilot study. *Exp Ther Med* 2020; 20(4): 3399-3406.
9. Sengupta K, Alluri KV, Golakoti T, Gottumukkala GV, Raavi J, Kotchrlakota L et al. A randomized, double blind, controlled, dose dependent clinical trial to evaluate the efficacy of a proanthocyanidin standardized whole cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) powder on infections of the urinary tract. *Current Bioactive Compounds* 2011; 7(1): 39-46.
10. Shaheen G, Usmanghani K, Nazar H, Akhtar N. Clinical evaluation of herbal coded formulation Cran-off to Urixin in the treatment of urinary tract infection. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015; 28(2): 557-559.
11. Singh I, Gautam LK, Kaur IR. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic *E. coli*: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(9): 1379-1386.
12. Stange R, Schneider B, Albrecht U, Mueller V, Schnitker J, Michalsen A. Results of a randomized, prospective, double-dummy, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing *Tropaeoli majoris herba* and *Armoraciae rusticanae radix* with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis. *Res Rep Urol* 2017; 9: 43-50.
13. Triezenberg DJ. Can regular intake of either cranberry juice or a drink containing Lactobacillus bacteria prevent urinary tract infection (UTI) recurrence in women after an initial episode? *Journal of Family Practice* 2001; 50(10): 841.
14. Vahlensieck W, Lorenz H, Schumacher-Stimpfl A, Fischer R, Naber KG. Effect of a Herbal Therapy on Clinical Symptoms of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: Secondary Analysis from a Randomized Controlled Trial. *Antibiotics* 2019; 8(4).

15. van den Hout WB, Caljouw MA, Putter H, Cools HJ, Gussekloo J. Cost-effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infection in long-term care facilities: economic evaluation with a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014; 62(1): 111-116.

16. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Holler M, Steindl H, Naber KG. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urologia Internationalis* 2018; 101(3): 327-336.

Nicht EN4

1. Maki KC, Nieman KM, Schild AL, Kaspar KL, Khoo C. The Effect of Cranberry Juice Consumption on the Recurrence of Urinary Tract Infection: Relationship to Baseline Risk Factors. *Journal of the American College of Nutrition* 2018; 37(2): 121-126.

2. Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, Walton RJ, Mickelsen RA, Jr. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *Journal of Family Practice* 1997; 45(2): 167-168.

Nicht EN5

1. Alidjanov JF, Overesch A, Abramov-Sommariva D, Hoeller M, Steindl H, Wagenlehner FM et al. Acute Cystitis Symptom Score questionnaire for measuring patient-reported outcomes in women with acute uncomplicated cystitis: Clinical validation as part of a phase III trial comparing antibiotic and nonantibiotic therapy. *Investigative And Clinical Urology* 2020; 61(5): 498-507.

2. Anonymous. [Urinary tract infections. Combination phytotherapy prevents recurrences]. *MMW Fortschritte der Medizin* 2013; 155(6): 62-63.

3. Anonymous. Cranberries for preventing urinary tract infections (updated review). *Prescriber* 2013; 24(4): 20-20.

4. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *International Urogynecology Journal* 2015; 26(6): 795-804.

5. Bergmann M, Lipsky H, Glawogger F. [An antibiotic from the Indian cress nasturtium in urinary tract infections]. *Medizinische Klinik* 1966; 61(37): 1469-1472.

6. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik SA. A comprehensive review on nettle effect and efficacy profiles, Part I: herba urticae. *Phytomedicine* 2007; 14(6): 423-435.

7. Cunningham E. Do cranberries aid in the treatment of urinary tract infections? *Journal of the American Dietetic Association* 2002; 102(8): 1118.
8. Datta R, Juthani-Mehta M. Antibiotic-sparing agents for uncomplicated cystitis: uva-ursi and ibuprofen not ready for primetime. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(8): 922-924.
9. Eells SJ, McKinnell JA, Miller LG. Daily cranberry prophylaxis to prevent recurrent urinary tract infections may be beneficial in some populations of women. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(11): 1393-1394.
10. Epp A, Larochelle A. No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39(10): e422-e431.
11. Epp A, Larochelle A, Urogynaecology C, Family Physicians Advisory C. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32(11): 1082-1090.
12. Foxman B, Buxton M. Alternative approaches to conventional treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Current Infectious Disease Reports* 2013; 15(2): 124-129.
13. Frumenzio E, Maglia D, Salvini E, Giovannozzi S, Di Biase M, Bini V et al. Role of phytotherapy associated with antibiotic prophylaxis in female patients with recurrent urinary tract infections. *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia* 2013; 85(4): 197-199.
14. Gray M. Are cranberry juice or cranberry products effective in the prevention or management of urinary tract infection? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2002; 29(3): 122-126.
15. Guirguis-Blake J. Cranberry products for treatment of urinary tract infection. *American Family Physician* 2008; 78(3): 332-333.
16. Hackel A. [Containing bacteria naturally]. *MMW Fortschritte der Medizin* 2016; 158(8): 84.
17. Heinz J, Rover C, Furaijat G, Kausner Y, Hummers E, Debray T et al. Strategies to reduce antibiotic use in women with uncomplicated urinary tract infection in primary care: protocol of a systematic review and meta-analysis including individual patient data. *BMJ Open* 2020; 10(10): e035883.
18. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Sao Paulo Medical Journal* 2013; 131(5): 363.
19. Kiel RJ, Nashelsky J, Robbins B, Bondi S. Does cranberry juice prevent or treat urinary tract infection? *Journal of Family Practice* 2003; 52(2): 154-155.

20. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urologia Internationalis* 2018; 100(3): 271-278.
21. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Schmiemann G, Wagenlehner F. Uncomplicated Bacterial Community-Acquired Urinary Tract Infection in Adults. *Deutsches Ärzteblatt International* 2017; 114(50): 866-873.
22. Kuzminski LN. Cranberry juice and urinary tract infections: is there a beneficial relationship? *Nutrition reviews* 1996; 54(11 II): S87-s90.
23. Lowe FC, Fagelman E. Cranberry juice and urinary tract infections: What is the evidence? *Urology* 2001; 57(3): 407-413.
24. Micali S, Isgro G, Bianchi G, Miceli N, Calapai G, Navarra M. Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014; 54(8): 1063-1075.
25. Pulverer G. [Benzyl mustard oil: a broad spectrum antibiotic from the nasturtium]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1968; 93(35): 1642-1649.
26. Regal RE, Pham CQ, Bostwick TR. Urinary tract infections in extended care facilities: preventive management strategies. *Consultant Pharmacist* 2006; 21(5): 400-409.
27. Salvatore S, Salvatore S, Cattoni E, Siesto G, Serati M, Sorice P et al. Urinary tract infections in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156(2): 131-136.
28. Schnell UC, Thelen MJ. [Antibacterial effect of Carito in gynecologic urology]. *MMW Münch Med Wochenschr* 1977; 119(4): 127-128.
29. Schulz V. Combination of nasturtium and horseradish root is effective for the prevention of recurring urinary tract infections. [German]. *KIM - Komplement integr Med* 2009; 50(4): 73-74.
30. Shaheen G, Akram M, Jabeen F, Ali Shah SM, Munir N, Daniyal M et al. Therapeutic potential of medicinal plants for the management of urinary tract infection: A systematic review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2019; 46(7): 613-624.
31. Steurer J. *Praxis* 2017; 106(2): 103-104.
32. Thomas J. Cranberry juice fails to prevent recurring urinary tract infections. *Australian Journal of Pharmacy* 2011; 92(1092): 81.

33. Vogel A. [Management of urinary tract infections using plant extracts]. ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin 1979; 55(5): 343-346.

Nicht EN6

1. De Leo V, Cappelli V, Massaro MG, Tosti C, Morgante G. Evaluation of the effects of a natural dietary supplement with cranberry, noxamicina and d-mannose in recurrent urinary infections in perimenopausal women. Minerva Ginecologica 2017; 69(4): 336-341.

Nicht EN7

1. Berger RE. Cranberries for preventing urinary tract infections. Journal of urology 2005; 173(6): 1988-1990.

2. Wechsler A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. Clinical Evidence 2003; (10): 2210-2218.

A9.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung

A9.2.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Eells SJ, Bharadwa K, McKinnell JA, Miller LG. Recurrent urinary tract infections among women: Comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a markov chain monte carlo model. Clinical Infectious Diseases 2014; 58(2): 147-160.

2. Kennedy DA, Hart J, Seely D. Cost effectiveness of natural health products: A systematic review of randomized clinical trials. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine 2009; 6(3): 297-304.

A9.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen

Nicht EN1

1. van den Hout WB, Caljouw MA, Putter H, Cools HJ, Gussekloo J. Cost-effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infection in long-term care facilities: economic evaluation with a randomized controlled trial. Journal of the American Geriatrics Society 2014; 62(1): 111-116.

A9.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten

A9.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen und sozialen Aspekten

1. Altwegg O, Weisskopf S, Mattmüller M, Spieler P, Grandinetti T, Hilfiger A et al. Akute Blasenentzündung – Behandlung ohne Antibiotika. Prim Hosp Care Allg Inn Med 2020; 20(01): 23-28.

2. Clark AW, Durkin MJ, Olsen MA, Keller M, Ma Y, O'Neil CA et al. Rural-urban differences in antibiotic prescribing for uncomplicated urinary tract infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 1-8.
3. Eriksson I, Olofsson B, Gustafson Y, Fagerstrom L. Older women's experiences of suffering from urinary tract infections. *J Clin Nurs* 2014; 23(9-10): 1385-1394.
4. Falch B, Meier B. Phytotherapie auf dem Prüfstand der Wissenschaft. *Ars Medici* 2005; 12:543-547.
5. Gagyor I, Strube-Plaschke S, Rentzsch K, Himmel W. Management of urinary tract infections: what do doctors recommend and patients do? An observational study in German primary care. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 813.
6. Joos S, Glassen K, Musselmann B. Herbal Medicine in Primary Healthcare in Germany: The Patient's Perspective. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 294638.
7. Leibovici L, Paul M, Ezra O. Ethical dilemmas in antibiotic treatment. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(1): 12-16.
8. Leydon GM, Turner S, Smith H, Little P, team U. Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study. *BMJ* 2010; 340: c279.
9. Littmann J, Buyx A. Rationaler Antibiotikaeinsatz als ethische Herausforderung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2018; 61(5): 589-594.
10. Markland A, Chu H, Epperson CN, Nodora J, Shoham D, Smith A et al. Occupation and lower urinary tract symptoms in women: A rapid review and meta-analysis from the PLUS research consortium. *Neurourol Urodyn* 2018; 37(8): 2881-2892.
11. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol* 2019; 11: 3-7.
12. Melzig M. EbM in der Phytotherapie. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2016; 6: 52.
13. Pat JJ, Aart TVD, Steffens MG, Witte LPW, Blanker MH. Assessment and treatment of recurrent urinary tract infections in women: development of a questionnaire based on a qualitative study of patient expectations in secondary care. *BMC Urol* 2020; 20(1): 190.
14. Thalhammer F, Apfalter P, Bellmann-Weiler R, Glehr R, Hanzal E, Klingler C et al. Akute unkomplizierte Zystitis. Stellenwert von Phytopharmaka und NSAR in der Therapie [online]. [Zugriff: 07.04.2021]. URL: https://infektiologie.co.at/wp-content/uploads/2017/08/md_es_akute_Zystitis_11_2019.pdf.

15. Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S, Zingg D, Naber KG. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017; 18(1): 107-117.
16. Welz AN, Emberger-Klein A, Menrad K. The importance of herbal medicine use in the German health-care system: prevalence, usage pattern, and influencing factors. *BMC Health Serv Res* 2019; 19(1): 952.
17. WHO. Antimicrobial resistance [online]. 13.10.2020 [Zugriff: 20.06.2021]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
18. Zellner M. Phytotherapy of uncomplicated urinary tract infection and overactive bladder: Still a contemporary concept? *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2014; 21(2): 17-20.

A9.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten

1. Blasius H. Was ist ein Arzneimittel und was ist es nicht? *Deutsche Apotheker Zeitung* 2014; (18): 58.
2. Blasius H. Verwirrspiel mit Absicht? *Deutsche Apotheker Zeitung* 2017; (3): 62.
3. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Stofflisten des Bundes und der Bundesländer [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/08_Stoffliste_Bund_Bundeslaender/stofflisten_pflanzen_pflanzenteileVorwort_2_Aufl.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz - Gesetze im Internet. Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV) [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/amverkrv/AMVerkRV.pdf>.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz - Gesetze im Internet. Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV) [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/nemv/NemV.pdf>.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz - Gesetze im Internet. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf.
7. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI). Satzungsleistungen Verschreibungsfreie Arzneimittel wieder in der Erstattung [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.bpi.de/de/nachrichten/detail/satzungsleistungen-verschreibungsfreie-arzneimittel-wieder-in-der-erstattung>.

8. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI). BPI Liste OTC-Satzungsleistungen der Krankenkassen [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: https://www.bpi.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Publikationen/sonstige/2020-05-19_BPI_Liste_OTC-Satzungsleistungen_der_Krankenkassen.pdf.
9. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S3 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/ll/043-044.html>.
10. European Medicines Agency. Das Europäische Arzneimittelregulierungssystem (Ein einheitlicher Ansatz für die Zulassung von Arzneimitteln in der Europäischen Union) [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_de.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/3/>.
12. Jütte R, Heinrich M, Helmstädter A, Langhorst J, Meng G, Niebling W et al. Evidenz und Tradition am Beispiel der Phytopharmaka. ZPT – Zeitschrift für Phytotherapie 2017; (38): 204-197.
13. Noble P. Nahrungsergänzungsmittel. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2017; 60(3): 260-267.
14. PTAheute. Was sind Heilpflanzen? [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.ptaheute.de/aktuelles/2019/11/07/was-sind-heilpflanzen>.
15. Veit M. Zugelassen oder registriert - Die Möglichkeiten der Verkehrsfähigkeit pflanzlicher Arzneimittel in Deutschland. Deutsche Apotheker Zeitung 2014; (31): 44.
16. Verbraucherzentrale. Nahrungsergänzungsmittel sicher regulieren. Position der Verbraucherzentralen und des Verbraucherzentrale Bundesverbands (vzbv) zu Nahrungsergänzungsmitteln [online]. [Zugriff: 09.04.2021]. URL: https://www.klartext-nahrungsergaenzung.de/sites/default/files/2021-03/21-02-16_positionspapier_vzbv_und_vzn_nem.pdf.
17. Verordnung (EG) Nr. 178/2002. Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit. 2002.

18. Verordnung (EG) Nr. 1925/2006. Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln. 2006.

19. Vieths S, Steinberg P. Nahrungsergänzungsmittel: Fluch oder Segen? Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2017; 60(3): 257-259.

A9.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten

1. Altwegg O, Weisskopf S, Mattmüller M, Spieler P, Grandinetti T, Hilfiker A et al. Akute Blasenentzündung – Behandlung ohne Antibiotika. Prim Hosp Care Allg Inn Med 2020; 20(01): 23-28.

2. Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Was ist ein Phytotherapeut? [online]. [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://phytotherapie.de/de/kontakt/was-ist-ein-phytotherapeut/>.

3. Leydon GM, Turner S, Smith H, Little P, team U. Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study. BMJ 2010; 340: c279.

4. Linde K, Alscher A, Friedrichs C, Joos S, Schneider A. Die Verwendung von Naturheilverfahren, komplementären und alternativen Therapien in Deutschland - eine systematische Übersicht bundesweiter Erhebungen. Complementary Medicine Research 2014; 21(2): 111-118.

5. Linde K, Friedrichs C, Alscher A, Schneider A. Verwendung komplementärer Therapien und Einsatz von Placebos durch niedergelassene Ärzte in Deutschland. ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin 2015; 91: 6.

6. Welz AN, Emberger-Klein A, Menrad K. The importance of herbal medicine use in the German health-care system: prevalence, usage pattern, and influencing factors. BMC Health Serv Res 2019; 19(1): 952.

A10 Suchstrategien

A10.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung

A10.1.1 Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 3 2020
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 25, 2020

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [114] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | urinary tract infections/ |
| 2 | ((urinary* adj1 tract* adj1 infection*) or cystitis*).ti,ab. |
| 3 | or/1-2 |
| 4 | exp embryophyta/ |
| 5 | phytotherapy/ |
| 6 | exp plant preparations/ |
| 7 | fruit/ |
| 8 | (herbal* or phytotherap* or (non* adj1 antibiotic*) or nonantibiotic*).ti,ab. |
| 9 | (arborvitae* or ash*2 or bean* or bearberr* or bearsgrape* or birch* or birdweed* or blackcurrant* or burdock* or burdox* or cassis* or cedar* or centaury* or centauries* or chestnut* or coneflower* or couch* or cranberr* or cress* or dandelion* or echinacea* or goldenrod* or hawkweed* or horseflyweed* or horseradish* or horsetail* or indigo* or (java* adj1 tea*) or juniper* or knotgrass* or knotweed* or lovage* or nettle* or orthosiphon* or parsley* or restharrow* or rosemar* or rupturewort* or sandalwood* or silverweed* or strawberr* or turmeric* or willowherb* or woundwort* or yerba*).ti,ab. |
| 10 | (arctostaphylos* or aesculus* or agropyron* or arctium* or (argentina* adj1 anserina*) or armoracia* or baptisia* or betula* or centaurium* or curcuma* or elymus* or epilobium* or equisetum* or fragaria* or fraxinus* or herniaria* or hieracium* or ilex* or juniperus* or levisticum* or nasturtium* or ononis* or orthosiphon* or petroselinum* or pilosella* or polygonum* or potentilla* or ribes* or rosmarinus* or santalum* or solidago* or taraxacum* or thuja* or (urtica* adj1 (dioica* or urens*)) or (uva* adj1 ursi*) or vaccinium*).ti,ab. |
| 11 | or/4-10 |
| 12 | randomized controlled trial.pt. |
| 13 | controlled clinical trial.pt. |
| 14 | (randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab. |
| 15 | drug therapy.fs. |
| 16 | or/12-15 |
| 17 | 16 not (exp animals/ not humans.sh.) |

| # | Searches |
|----|--|
| 18 | cochrane database of systematic reviews.jn. |
| 19 | (search or medline or systematic review).tw. |
| 20 | meta analysis.pt. |
| 21 | or/18-20 |
| 22 | or/17,21 |
| 23 | and/3,11,22 |
| 24 | 23 not (comment or editorial).pt. |
| 25 | 24 and (english or german).lg. |

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to November 25, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print November 25, 2020

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | ((urinary* and tract* and infection*) or cystitis*).ti,ab. |
| 2 | (herbal* or phytotherap* or (non* adj1 antibiotic*) or nonantibiotic*).ti,ab. |
| 3 | (arborvitae* or ash*2 or bean* or bearberr* or bearsgrape* or birch* or birdweed* or blackcurrant* or burdock* or burdox* or cassis* or cedar* or centaury* or centauries* or chestnut* or coneflower* or couch* or cranberr* or cress* or dandelion* or echinacea* or goldenrod* or hawkweed* or horseflyweed* or horseradish* or horsetail* or indigo* or (java* and tea*) or juniper* or knotgrass* or knotweed* or lovage* or nettle* or orthosiphon* or parsley* or restharrow* or rosemar* or rupturewort* or sandalwood* or silverweed* or strawberr* or turmeric* or willowherb* or woundwort* or yerba*).ti,ab. |
| 4 | (arctostaphylos* or aesculus* or agropyron* or arctium* or (argentina* and anserina*) or armoracia* or baptisia* or betula* or centaarium* or curcuma* or elymus* or epilobium* or equisetum* or fragaria* or fraxinus* or herniaria* or hieracium* or ilex* or juniperus* or levisticum* or nasturtium* or ononis* or orthosiphon* or petroselinum* or pilosella* or polygonum* or potentilla* or ribes* or rosmarinus* or santalum* or solidago* or taraxacum* or thuja* or (urtica* and (dioica* or urens*)) or (uva* and ursi*) or vaccinium*).ti,ab. |
| 5 | or/2-4 |
| 6 | (clinical trial* or random* or placebo).ti,ab. |
| 7 | trial.ti. |
| 8 | (search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab. |
| 9 | or/6-8 |
| 10 | and/1,5,9 |
| 11 | 10 not (comment or editorial).pt. |
| 12 | 11 and (english or german).lg. |

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2020 November 25

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [115] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | *urinary tract infection/ |
| 2 | urinary tract infections/ |
| 3 | ((urinary* adj1 tract* adj1 infection*) or cystitis*).ti,ab. |
| 4 | or/1-3 |
| 5 | exp embryophyta/ |
| 6 | exp beverage/ |
| 7 | exp *plant medicinal product/ |
| 8 | phytotherapy/ |
| 9 | (herbal* or phytotherap* or (non* adj1 antibiotic*) or nonantibiotic*).ti,ab. |
| 10 | (arborvitae* or ash*2 or bean* or bearberr* or bearsgrape* or birch* or birdweed* or blackcurrant* or burdock* or burdox* or cassis* or cedar* or centaury* or centauries* or chestnut* or coneflower* or couch* or cranberr* or cress* or dandelion* or echinacea* or goldenrod* or hawkweed* or horseflyweed* or horseradish* or horsetail* or indigo* or (java* adj1 tea*) or juniper* or knotgrass* or knotweed* or lovage* or nettle* or orthosiphon* or parsley* or restharrow* or rosemar* or rupturewort* or sandalwood* or silverweed* or strawberr* or turmeric* or willowherb* or woundwort* or yerba*).ti,ab. |
| 11 | (arctostaphylos* or aesculus* or agropyron* or arctium* or (argentina* adj1 anserina*) or armoracia* or baptisia* or betula* or centaurium* or curcuma* or elymus* or epilobium* or equisetum* or fragaria* or fraxinus* or herniaria* or hieracium* or ilex* or juniperus* or levisticum* or nasturtium* or ononis* or orthosiphon* or petroselinum* or pilosella* or polygonum* or potentilla* or ribes* or rosmarinus* or santalum* or solidago* or taraxacum* or thuja* or (urtica* adj1 (dioica* or urens*)) or (uva* adj1 ursi*) or vaccinium*).ti,ab. |
| 12 | or/5-11 |
| 13 | (random* or double-blind*).tw. |
| 14 | placebo*.mp. |
| 15 | or/13-14 |
| 16 | (meta analysis or systematic review or medline).tw. |
| 17 | or/15-16 |
| 18 | and/4,12,17 |
| 19 | 18 not medline.cr. |
| 20 | 19 not (exp animal/ not exp human/) |
| 21 | 20 not (conference abstract or conference review or editorial).pt. |
| 22 | 21 and (english or german).lg. |

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2020
- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 11 of 12, November 2020

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | [mh ^"urinary tract infections"] |
| 2 | ((urinary* near/1 tract* near/1 infection*) or cystitis*):ti,ab |
| 3 | #1 or #2 |
| 4 | [mh "embryophyta"] |
| 5 | [mh ^"phytotherapy"] |
| 6 | [mh "plant preparations"] |
| 7 | [mh ^"fruit"] |
| 8 | (herbal* or phytotherap* or (non* near/1 antibiotic*) or nonantibiotic*):ti,ab |
| 9 | (arborvitae* or ash* or bean* or bearberr* or bearsgrape* or birch* or birdweed* or blackcurrant* or burdock* or burdox* or cassis* or cedar* or centaury* or centauries* or chestnut* or coneflower* or couch* or cranberr* or cress* or dandelion* or echinacea* or goldenrod* or hawkweed* or horseflyweed* or horseradish* or horsetail* or indigo* or (java* near/1 tea*) or juniper* or knotgrass* or knotweed* or lovage* or nettle* or orthosiphon* or parsley* or restharrow* or rosemar* or rupturewort* or sandalwood* or silverweed* or strawberr* or turmeric* or willowherb* or woundwort* or yerba*):ti,ab |
| 10 | (arctostaphylos* or aesculus* or agropyron* or arctium* or (argentina* near/1 anserina*) or armoracia* or baptisia* or betula* or centaurium* or curcuma* or elymus* or epilobium* or equisetum* or fragaria* or fraxinus* or herniaria* or hieracium* or ilex* or juniperus* or levisticum* or nasturtium* or ononis* or orthosiphon* or petroselinum* or pilosella* or polygonum* or potentilla* or ribes* or rosmarinus* or santalum* or solidago* or taraxacum* or thuja* or (urtica* near/1 (dioica* or urens*)) or (uva* near/1 ursi*) or vaccinium*):ti,ab |
| 11 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 |
| 12 | #3 and #11 |
| 13 | #12 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so |
| 14 | #13 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) |
| 15 | #14 in Trials |
| 16 | #12 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols |

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

| # | Searches |
|---|--------------------------------|
| 1 | "urinary tract infections"[mh] |

| # | Searches |
|----|---|
| 2 | (urinary* and tract* and infection*) or cystitis* |
| 3 | #2 OR #1 |
| 4 | embryophyta[mhe] |
| 5 | phytotherapy[mh] |
| 6 | "plant preparations"[mhe] |
| 7 | fruit[mh] |
| 8 | herbal* or phytotherap* or "non antibiotic" or nonantibiotic* |
| 9 | arborvitae* or ash* or bean* or bearberr* or bearsgrape* or birch* or birdweed* or blackcurrant* or burdock* or burdcox* or cassis* or cedar* or centaury* or centauries* or chestnut* or coneflower* or couch* or cranberr* or cress* or dandelion* or echinacea* or goldenrod* or hawkweed* or horseflyweed* or horseradish* or horsetail* or indigo* or (java* and tea*) or juniper* or knotgrass* or knotweed* or lovage* or nettle* or orthosiphon* or parsley* or restharrow* or rosemar* or rupturewort* or sandalwood* or silverweed* or strawberr* or turmeric* or willowherb* or woundwort* or yerba* |
| 10 | arctostaphylos* or aesculus* or agropyron* or arctium* or (argentina* and anserina*) or armoracia* or baptisia* or betula* or centaurium* or curcuma* or elymus* or epilobium* or equisetum* or fragaria* or fraxinus* or herniaria* or hieracium* or ilex* or juniperus* or levisticum* or nasturtium* or ononis* or orthosiphon* or petroselinum* or pilosella* or polygonum* or potentilla* or ribes* or rosmarinus* or santalum* or solidago* or taraxacum* or thuja* or (urtica* and (dioica* or urens*)) or (uva* and ursi*) or vaccinium* |
| 11 | #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 |
| 12 | #11 AND #3 |

A10.1.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie

(urinary tract infection OR cystitis) AND (herbal OR herb OR phytotherapy OR "non antibiotic" OR nonantibiotic OR cranberry OR uva ursi)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| ((urinary tract infection*) OR cystitis) AND (herb* OR phytotherapy OR "non antibiotic" OR nonantibiotic* OR non-antibiotic* OR cranberry OR (uva ursi) OR uva-ursi) |

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| herb* AND urinary tract infections OR phytotherapy AND urinary tract infections OR non antibiotic* AND urinary tract infections OR nonantibiotic* AND urinary tract infections OR cranberry AND urinary tract infections OR uva ursi AND urinary tract infections OR herb* AND cystitis OR phytotherapy AND cystitis OR non antibiotic* AND cystitis OR nonantibiotic* AND cystitis OR cranberry AND cystitis OR uva ursi AND cystitis |

A10.2 Suchstrategien zur gesundheitsökonomische Bewertung

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 25, 2020

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville [116] – Emory University (Grady)

| # | Searches |
|---|--|
| 1 | urinary tract infections/ |
| 2 | ((urinary* adj1 tract* adj1 infection*) or cystitis*).ti,ab. |
| 3 | or/1-2 |
| 4 | exp embryophyta/ |
| 5 | phytotherapy/ |
| 6 | exp plant preparations/ |
| 7 | fruit/ |
| 8 | (herbal* or phytotherap* or (non* adj1 antibiotic*) or nonantibiotic*).ti,ab. |
| 9 | (arborvitae* or ash*2 or bean* or bearberr* or bearsgrape* or birch* or birdweed* or blackcurrant* or burdock* or burdcox* or cassis* or cedar* or centaury* or centauries* or chestnut* or coneflower* or couch* or cranberr* or cress* or dandelion* or echinacea* or goldenrod* or hawkweed* or horseflyweed* or horseradish* or horsetail* or indigo* or (java* adj1 tea*) or juniper* or knotgrass* or knotweed* or lovage* or nettle* or orthosiphon* or parsley* or restharrow* or rosemar* or rupturewort* or sandalwood* or silverweed* or strawberr* or turmeric* or willowherb* or woundwort* or yerba*).ti,ab. |

| # | Searches |
|----|--|
| 10 | (arctostaphylos* or aesculus* or agropyron* or arctium* or (argentina* adj1 anserina*) or armoracia* or baptisia* or betula* or centaurium* or curcuma* or elymus* or epilobium* or equisetum* or fragaria* or fraxinus* or herniaria* or hieracium* or ilex* or juniperus* or levisticum* or nasturtium* or ononis* or orthosiphon* or petroselinum* or pilosella* or polygonum* or potentilla* or ribes* or rosmarinus* or santalum* or solidago* or taraxacum* or thuja* or (urtica* adj1 (dioica* or urens*)) or (uva* adj1 ursi*) or vaccinium*).ti,ab. |
| 11 | or/4-10 |
| 12 | (economic\$ or cost\$).ti. |
| 13 | cost benefit analysis/ |
| 14 | treatment outcome/ and ec.fs. |
| 15 | or/12-14 |
| 16 | 15 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.) |
| 17 | and/3,11,16 |
| 18 | 17 not (comment or editorial).pt. |
| 19 | 18 and (english or german).lg. |

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2020 November 25

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville [116] – Embase G

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | *urinary tract infection/ |
| 2 | urinary tract infections/ |
| 3 | ((urinary* adj1 tract* adj1 infection*) or cystitis*).ti,ab. |
| 4 | or/1-3 |
| 5 | exp embryophyta/ |
| 6 | exp beverage/ |
| 7 | exp *plant medicinal product/ |
| 8 | phytotherapy/ |
| 9 | (herbal* or phytotherap* or (non* adj1 antibiotic*) or nonantibiotic*).ti,ab. |
| 10 | (arborvitae* or ash*2 or bean* or bearberr* or bearsgrape* or birch* or birdweed* or blackcurrant* or burdock* or burdox* or cassis* or cedar* or centaury* or centauries* or chestnut* or coneflower* or couch* or cranberr* or cress* or dandelion* or echinacea* or goldenrod* or hawkweed* or horseflyweed* or horseradish* or horsetail* or indigo* or (java* adj1 tea*) or juniper* or knotgrass* or knotweed* or lovage* or nettle* or orthosiphon* or parsley* or restharrow* or rosemar* or rupturewort* or sandalwood* or silverweed* or strawberr* or turmeric* or willowherb* or woundwort* or yerba*).ti,ab. |

| # | Searches |
|----|--|
| 11 | (arctostaphylos* or aesculus* or agropyron* or arctium* or (argentina* adj1 anserina*) or armoracia* or baptisia* or betula* or centaurium* or curcuma* or elymus* or epilobium* or equisetum* or fragaria* or fraxinus* or herniaria* or hieracium* or ilex* or juniperus* or levisticum* or nasturtium* or ononis* or orthosiphon* or petroselinum* or pilosella* or polygonum* or potentilla* or ribes* or rosmarinus* or santalum* or solidago* or taraxacum* or thuja* or (urtica* adj1 (dioica* or urens*)) or (uva* adj1 ursi*) or vaccinium*).ti,ab. |
| 12 | or/5-11 |
| 13 | (cost adj effectiveness).ab. |
| 14 | (cost adj effectiveness).ti. |
| 15 | (life adj years).ab. |
| 16 | (life adj year).ab. |
| 17 | qaly.ab. |
| 18 | (cost or costs).ab. and controlled study/ |
| 19 | (cost and costs).ab. |
| 20 | or/13-19 |
| 21 | and/4,12,20 |
| 22 | 21 not medline.cr. |
| 23 | 22 not (exp animal/ not exp human/) |
| 24 | 23 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt. |
| 25 | 24 and (english or german).lg. |

3. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

| # | Searches |
|---|---|
| 1 | "urinary tract infections"[mh] |
| 2 | (urinary* and tract* and infection*) or cystitis* |
| 3 | #2 OR #1 |
| 4 | embryophyta[mhe] |
| 5 | phytotherapy[mh] |
| 6 | "plant preparations"[mhe] |
| 7 | fruit[mh] |
| 8 | herbal* or phytotherap* or "non antibiotic" or nonantibiotic* |
| 9 | arborvitae* or ash* or bean* or bearberr* or bearsgrape* or birch* or birdweed* or blackcurrant* or burdock* or burdiox* or cassis* or cedar* or centaury* or centauries* or chestnut* or coneflower* or couch* or cranberr* or cress* or dandelion* or echinacea* or goldenrod* or hawkweed* or horseflyweed* or horseradish* or horsetail* or indigo* or (java* and tea*) or juniper* or knotgrass* or knotweed* or lovage* or nettle* or orthosiphon* or parsley* or restharrow* or rosemar* or rupturewort* or sandalwood* or silverweed* or strawberr* or turmeric* or willowherb* or woundwort* or yerba* |

| # | Searches |
|----|--|
| 10 | arctostaphylos* or aesculus* or agropyron* or arctium* or (argentina* and anserina*) or armoracia* or baptisia* or betula* or centaurium* or curcuma* or elymus* or epilobium* or equisetum* or fragaria* or fraxinus* or herniaria* or hieracium* or ilex* or juniperus* or levisticum* or nasturtium* or ononis* or orthosiphon* or petroselinum* or pilosella* or polygonum* or potentilla* or ribes* or rosmarinus* or santalum* or solidago* or taraxacum* or thuja* or (urtica* and (dioica* or urens*)) or (uva* and ursi*) or vaccinium* |
| 11 | #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 |
| 12 | #11 AND #3 |

A11 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das aktuelle Formblatt ist unter www.igwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Emprechtinger, Robert | ja | ja | ja | ja | nein | nein | nein |
| Frühwirth, Irmgard | ja | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Laschkolnig, Anja | nein | nein | nein | ja | ja | nein | nein |
| Pentz, Richard | nein | nein | nein | ja | ja | nein | nein |
| Pfabigan, Doris | ja | nein | nein | ja | ja | nein | nein |
| Pleschberger, Sabine | nein | nein | nein | ja | ja | nein | nein |
| Soede, Isabel | ja | ja | nein | ja | ja | nein | nein |
| Stürzlinger, Heidi | nein | nein | nein | ja | ja | nein | nein |
| Witkowski, Marc | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

Reviewer

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Winkler, Roman | ja | nein | nein | ja | ja | nein | nein |

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?