

Zelltherapie bei Belastungsinkontinenz

Systematischer Review –
1. Update 2012



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 06/Update 2012
ISSN-online: 1998-0469

Zelltherapie bei Belastungsinkontinenz

Systematischer Review –
1. Update 2012



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Februar 2012

Projektteam

Projektbearbeitung: PD Dr. Claudia Wild
Projektleitung: PD Dr. Claudia Wild

Projektbeteiligung:

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA (Hons)
Interne Begutachtung: Dr. Marisa Warmuth, MIPH
Rechtliche Konsultation: Dr. Ilona Reischl, AGES Pharmed
MR. Dr. Johann Kurz, BMG

Korrespondenz: PD Dr. Claudia Wild, claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden: Wild, C.: Zelltherapie bei Belastungsinkontinenz – Systematischer Review – Update 01/2012, Decision Support Document 06; 2008. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

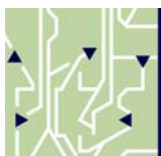
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstraße 64, 6. Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 06/Update 2012

ISSN-online: 1998-0469

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Zelltherapie bei Belastungsinkontinenz	5
1.1 Hintergrund	5
Belastungsinkontinenz bei Frauen	5
Belastungsinkontinenz bei Männern.....	6
1.2 Beschreibung der Leistung	7
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	8
2 Exkurs: Regulierung von Advanced Therapies	9
3 Zusammenfassung der Ergebnisse 2008 VOR Widerruf der Publikationen.....	11
Sicherheit und Mortalität: Urocell® (Myoblasten/Fibroblastentransfer).....	11
4 Update 2012.....	13
4.1 Literatursuche und -auswahl.....	13
4.2 Darstellung der Studienergebnisse	15
4.3 Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit	15
4.4 Qualität der Evidenz	15
4.5 Diskussion.....	16
4.6 Empfehlung.....	18
5 Literaturverzeichnis.....	19
6 Anhang.....	23

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	14
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1-1 Einschlusskriterien	13
Tabelle 4.5-1: In www.clinicaltrials.gov angeführte Studien:.....	17
Tabelle 4.6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage.....	18

1 Zelltherapie bei Belastungsinkontinenz

1.1 Hintergrund

Weltweit leiden rund 30% aller Frauen sowie 15% aller Männer über 60 Jahren an den Symptomen einer Harninkontinenz, die sich in eine Belastungsinkontinenz (49%), eine Dranginkontinenz (22%) und eine Mischinkontinenz (29%) unterteilen lässt [1, 2]. Die Belastungsinkontinenz ist durch einen insuffizienten Harnröhrenverschluss gekennzeichnet, wodurch es zu einem unwillentlichen Harnverlust bei intraabdomineller Drucksteigerung (z.B. Husten, Niesen, Lachen) kommt.

**insuffizienter
Harnröhren-Verschluss**

Belastungsinkontinenz bei Frauen

Zwei Faktoren können bei Frauen zur Belastungsinkontinenz führen: einerseits eine Hypermobilität des Blasenhalses, andererseits eine Schädigung des urethralen Rhabdosphinkters. Heute ist es akzeptiert, dass beide Faktoren, wenngleich in individuell unterschiedlichem Ausmaß, an der Entwicklung einer Belastungsinkontinenz beteiligt sind. Wichtige Risikofaktoren sind mechanische Traumata durch Geburten, Alter und Übergewicht.

**Blasenhals-
Hypermobilität und
Schädigung des
Rhabdosphinkters**

Konservativ wird mit Beckenbodentraining behandelt, resp. mit einer Kombinationstherapie konservativ-medikamentös (Duloxetin) und Beckenbodentraining.

**konservativ: Duloxetin,
Beckenbodentraining**

Höhergradige Inkontinenz lässt sich allerdings nur unbefriedigend konservativ behandeln, deshalb wird bei ausgeprägten Fällen eine chirurgische Therapie empfohlen. Aber auch die chirurgischen Eingriffe haben keine 100%ige Heilungsrate:

Chirurgischer Goldstandard war lange Zeit die retropubische Kolposuspension (Burch), bei der der Blasenhals angehoben und fixiert wird. Die „failure rate“ nach Kolposuspension wird mit 11-43% bei 1-Jahres follow-up angegeben [3].

Burch-Kolposuspension

In den letzten Jahren hat sich immer mehr der Einsatz der spannungsfreien, transvaginal eingebrachten, retropubischen, midurethralen Schlinge (TVT) durchgesetzt und die Kolposuspension als Goldstandard vielerorts abgelöst, u.a. wegen der kürzeren Eingriffsdauer und des kürzeren Spitalsaufenthaltes. TVT zeigen eine „failure rate“ von 10-28% bei bis zu 5-Jahres follow-up [3].

midurethrale Schlingen

Zwischenzeitlich entwickelten sich weitere Modifikationen der midurethralen Schlingenmethode, in Hinblick auf den Zugangsweg, wie z.B. den transobturatorischen Zugang (TOT), die verwendeten Instrumente und die eingesetzten Materialien. Obwohl Schlingen aus synthetischen Materialien eine höhere Rate an Erosionen und Infektionen zeigen [4], haben sie eine Reihe an Vorteilen gegenüber autologen Schlingen, u.a. durch einfach modifizierbare Größe und lange Haltbarkeit. Die verschiedenen Modifikationen der Schlingenmethode dürften laut einem kanadischen HTA-Report (2006) [5] sehr ähnliche Heilungsraten wie TVT erzielen. Die „failure rate“ wird mit 10-19% bei bis zu 5-Jahres follow-up angegeben [3].

**Modifikationen der
TVT-Schlingen**

bulking agents Ferner werden aufgrund der vergleichsweise niedrigeren Komplikationsraten und der minimalen Invasivität auch noch submuköse Infiltrationen mit verschiedenen bulking agents durchgeführt. Die bulking agents führen zu einem Anstieg des urethralen Widerstands, die Wirkung hält aber üblicherweise nur relativ kurz an.

artifizieller Harnröhrensphinkter Nicht zuletzt ist – in schweren Fällen - auch die Implantation eines artifiziellen Harnröhrensphinkters möglich, wenngleich nur sehr selten erforderlich.

Belastungsinkontinenz bei Männern

Sphinkterschädigung nach Prostata-OP bei Männern Bei Männern tritt eine Belastungsinkontinenz fast ausschließlich nach Prostata-OP, v.a. nach radikaler Prostatektomie, auf und ist Folge einer Rhabdosphinkterschädigung und/oder einer Detrusorinstabilität. Während eine Detrusorinstabilität medikamentös behandelt werden kann, muss eine ausgeprägte Rhabdosphinkterschädigung zumeist chirurgisch behandelt werden. Die Inzidenz einer Belastungsinkontinenz nach radikaler Prostatektomie beträgt zwischen 5 und 48% [6]. Wenn eine ausgeprägte Belastungsinkontinenz durch Rhabdosphinkterschädigung auch noch nach 6-12 Monaten trotz konservativer Therapie mittels Beckenboden- und Blasentraining besteht, wird eine chirurgische Therapie empfohlen.

Goldstandard artifizieller Sphinkter Goldstandard in schweren Fällen ist die Implantation eines artifiziellen Sphinkters. Die Heilungsrate liegt bei 60-92% [6], allerdings ist die hohe Erfolgsrate eingeschränkt durch eine hohe Komplikationsrate (u.a. mechanisches Versagen 25-32%, Infektionen und Erosionen 4%-17%).

bulking agents und Schlingen Submuköse Infiltrationstherapie mit bulking agents zeigt ähnliche Heilungsraten (um 60-67%, [6]), und hat eine deutlich niedrigere Komplikationsrate, kann problemlos wiederholt werden, zeigt aber meist nur kurzfristige Erfolge. Seit einiger Zeit werden auch bei Männern verschiedene bulbourethrale und perineale Schlingen mit autologem- und Fremdmaterial eingesetzt. Sie zeigen etwas niedrigere (lt. Literatur 60-82%) [6] Heilungsraten als der artifizielle Sphinkter, und eignen sich speziell für weniger schwere Fälle von Belastungsinkontinenz. Die Eingriffe benötigen weniger Zeit, sind weniger invasiv und die implantierten Schlingen können bei Versagen zumeist einfach wieder entfernt werden. Problematisch speziell bei den Schlingen aus Fremdmaterial sind aber die potentielle Gefahr einer Überkorrektur mit Harnverhalt oder einer Unterkorrektur mit weiterem Harnverlust bei postoperativ nicht adjustierbaren Schlingen, eine hohe Rate an Patienten mit perinealen Schmerzen oder Taubheit sowie eine hohe Rate an Erosionen und Infektionen [6].

1.2 Beschreibung der Leistung

Im Gegensatz zu den konkurrierenden chirurgischen Verfahren

- ❖ suburethrale Schlingen (TVT, TVT-O)
- ❖ Suspensions-Operationen, z.B. Burch, Daszizenzügelplastik, Marshal-Marchetti-Krantz
- ❖ intrasphinctäre, paraurethrale Injektion von bulking agents
- ❖ Implantation von adjustierbaren Inkontinenzsystemen (artifiziieller Harnröhrensphinkter),

welche die Symptome, nicht aber die Ursachen beseitigen können, ist die Zelltherapie eine an den Ursachen (Regeneration der Beckenbodenmuskulatur) ansetzende Therapieform. Aus diesem Grund werden hohe Erwartungen an die Zelltherapie geknüpft. In zahlreichen Tierversuchs- sowie präklinischen Studien werden (seit etwa 2000 bis dato) unterschiedliche (adulte Stamm-) Zellkulturen eingesetzt [7-9]:

- ❖ BMSC (bone-marrow mesenchymal stem cells): aus Knochenmark gewonnene Stammzellen
- ❖ UCBSC (umbilical cord blood stem cells): aus der Nabelschnur gewonnene Stammzellen
- ❖ MDSC (muscle-derived stem cells): aus der Muskulatur gewonnene Stammzellen
- ❖ ADSC (adipose-derived stem cells): aus Fettgewebe gewonnene Stammzellen

Da die Methode der Zellentnahme vor Kultivierung für den Aufwand nicht unbedeutend ist, kommen in jüngster Zeit eher Versuche mit aus Muskeln sowie aus Fettgewebe gewonnene Stammzellen zum Einsatz [10-17].

Seit ca. 2007 (erstmalig von der österreichischen Forschungsgruppe um Strasser/ Mitterberger) werden auch klinische Studien an Menschen durchgeführt [18-22]. Letztere beiden Studien wurden wegen wissenschaftlicher Unregelmäßigkeiten nachträglich rückgängig gemacht, d.h. von den Zeitschriften widerrufen. Während die österreichischen Studien von einer kompletten Heilungsrate (Kontinenz) von 80-90% (Frauen) und 65% (Männer) berichteten, berichten kleinere Vorher-Nachher Studien (8 PatientInnen [23], 39 PatientInnen [24], 2 Patienten[25], 12 PatientInnen [26] von deutlich geringeren Erfolgen: Verbesserungen bei (nur) etwa der Hälfte der PatientInnen.

In den präklinischen wie klinischen Studien zeigen sich Unterschiede bei den Testserien: Die Einbringung der Zellkulturen wird an verschiedenen Stellen der Harnröhre erprobt [8, 9, 27]:

- ❖ Transurethrale Injektionen des Zellmaterials (am häufigsten in klinischen Studien)
- ❖ Periurethrale Injektionen des Zellmaterials (am häufigsten in präklinischen Studien),

symptomatische vs. kausale Therapie

Zelltherapie:

Ziel: Regeneration der Muskulatur

Zellgewinnung aus unterschiedlichen Quellen

klinische Studien an Menschen erst seit 2007

österreichische Studien (zum Teil zurückgezogen): 80-90% Heilung,

kleinere Studien: Verbesserung bei Hälfte der PatientInnen

transurethrale/ periurethrale Applikation

Zelldosierungen	in unterschiedlichen Dosierungen [8, 28]: <ul style="list-style-type: none">✿ zwischen 20 und 128 Mio. Zellen (autolog), bis zu 400 Mio. (allogen),
Kombinations-therapien	in Kombination mit anderen Interventionen <ul style="list-style-type: none">✿ Ko-Injektionen mit unterschiedlichen Zellkulturen✿ mit bulking agents✿ mit transvaginaler Elektrostimulation und Sphinktertraining.
Einsatz bei Insuffizienz des Rhabdosphinkters	<p>Beschreibung von Urocell®: Transfer autologer MDSC Stammzellen (Myoblasten/Fibroblasten) bei Frauen und Männern</p> <p>In einer Reihe von experimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass aus Skelettmuskulatur gewonnene, adulte Stammzellen in der Lage sind, sowohl postmitotische, mehrkernige Myotubuli, als auch Muskelfasern zu bilden, die im Wirts-Muskel auch Anschluss an die Innervation gewinnen können [29]. Bei der Urocell®-Methode wird den PatientInnen eine Muskelbiopsie am Oberarm (M. biceps brachii oder M. pectoralis) in Lokalanästhesie entnommen. Daraus werden in Folge über mehrere Wochen autologe Myoblasten- und Fibroblastenkulturen gezüchtet. Bei Erreichen der gewünschten Zellzahl werden im ersten Schritt die Fibroblasten mit ca. 2ml Kollagen als Trägermaterial gemischt, um eine Migration der Fibroblasten nach Injektion zu verhindern. Im zweiten Schritt werden diese Fibroblasten unter Ultraschallkontrolle an mehreren Stellen in die Submukosa der Harnröhre injiziert, um Atrophien der Urethralschleimhaut auszugleichen und eine Zunahme der Urethradicke zu erreichen (bulking effect). Dann werden die kultivierten Myoblasten in mehreren Portionen wiederum unter Ultraschallkontrolle in den Rhabdosphinkter appliziert, mit dem Ziel den Muskel zu rekonstruieren und funktionelle Defekte auszugleichen. Nach der Implantation müssen die PatientInnen über mehrere Wochen ein gezieltes Sphinktertraining sowie eine transrektale bzw. transvaginale Elektrostimulation durchführen, um das Einwachsen und Integrieren der injizierten Zellen zu fördern. Die Methode ist prinzipiell geeignet für PatientInnen, bei denen eine Schädigung oder Dysfunktion des urethralen Rhabdosphinkters die Hauptursache des Harnverlustes darstellt [20].</p>
Zellentnahme durch Muskelbiopsie am Oberarm	
Fibroblastenkultur-Züchtung	
Injektion in Submukosa der Harnröhre	

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Wiederherstellung der Kontinenz	Alle beschriebenen Interventionen kommen bei einer Belastungsinkontinenz nach Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten zum Einsatz. Therapeutisches Ziel ist eine Wiederherstellung der Kontinenz.
--	---

2 Exkurs: Regulierung von Advanced Therapies

Gewebezüchtung und –regeneration sind dynamische Forschungsgebiete: Forschungen und Anwendungen der regenerativen Medizin (zu denen die Zelltherapien gehören) waren lange Zeit gänzlich unregelt und unterliegen nun aber seit 30.12. 2008 den Regelungen für „Advanced Therapies (neuartige Therapien)“. Auch Advanced Therapies müssen inzwischen - entsprechend den Zulassungsbedingungen für Arzneimitteln - klinische Studien, die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit belegen, vor Zulassung vorlegen (der Phasenverlauf wird weniger strikt eingehalten: auch Phase I/II oder II/III werden vorgelegt).

Die Zulassung erfolgt zentral bei der EMA/ European Medicines Agency unter Einbeziehung des CAT/ Committee for Advanced Therapies nach den Auflagen der ATMP/ Advanced Therapy Medicinal Products-Regulation 1394/2007. Zu den ATMPs zählen Gentherapie, somatische Zelltherapie und Tissue Engineering sowie Kombinationsprodukte. Tissue Engineering ist wie folgt definiert [30]:

„Ein „biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ ist ein Produkt, das biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe enthält oder aus ihnen besteht und dem Eigenschaften zur Regeneration, Wiederherstellung oder zum Ersatz menschlichen Gewebes zugeschrieben werden oder das zu diesem Zweck verwendet oder Menschen verabreicht wird. Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt kann Zellen oder Gewebe menschlichen oder tierischen Ursprungs enthalten. Die Zellen oder Gewebe können lebensfähig oder nicht lebensfähig sein. Es kann außerdem weitere Stoffe enthalten wie Zellprodukte, Biomoleküle, Biomaterial, chemische Stoffe und Zellträger wie Gerüst-oder Bindesubstanzen.“

Das österreichische AMG/ Arzneimittelgesetz wurde dementsprechend 2009 angepasst. Für bereits am Markt befindliche Tissue Engineering Produkte wurden Übergangsfristen bis Ende 2012 eingeräumt. Für Zell- und Gentherapien war das Ende bereits 2011. Die Ausnahme der „hospital exemption“ ist ein bewilligungspflichtiges Verfahren unter definierten Rahmenbedingungen: „Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, die nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes auf individuelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels verwendet werden“ [31].

Unter der ATMP Regulation gibt es derzeit nur *ein* von der EMA zugelassenes Produkt, das Chondrozytenpräparat ChondroCelectEC®. Der Prozess der Zulassung des Produkts nach GMP-Herstellungsrichtlinien und die CE-Zertifizierung des Injektors und Marketing Authorization innerhalb der EU sind dabei unterschiedliche Prozesse: Bei Urocell® (Hersteller: Innovacell Biotechnologie AG, Innsbruck, Österreich) handelt es sich also um ein legal am Markt befindliches Produkt, das in die Übergangsregelung fällt. Mit Ende der Übergangsfrist müssen derartige Produkte der ATMP Regulation entsprechen und benötigen eine Marketing Authorization, um am Markt zu bleiben, sofern nicht eine „hospital exemption“ bewilligt wurde. Für die Marketing Authorization ist die Vorlage klinischer Studien essentiell, die

Anwendungen der regenerativen Medizin lange Zeit unregelt

seit 2008 unter Advanced Therapy Medicinal Products/ATMP-Regulation

Definition von TE/ tissue engineering

Anpassung nationaler Gesetze: AMG 2009

unter ATMP Regulation bislang nur ChondroCelectEC® zugelassen

für Urocell® müssen klinische Studien bei EMA vorgelegt werden

die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Produktes bestätigt.

Auf der Innovacell® Website (www.innovacell.at/) steht zu lesen: Beim Produkt Urocell® handelt es sich um eine "individualized cell therapy for the treatment of incontinence as a fully clinical tested and approved product by a regulatory agency"¹ UND "Innovacell® will start the Phase III clinical trial, first results will be available in Q3/2012. Marketing authorization in the EU is expected to be available in 2013."

**Übergangsfrist für TE
bis 2012, davor legal,
danach muss EU-
marketing
authorization vorliegen**

Innovacell® hat also derzeit keine (zentrale) Zulassung, das ursprüngliche Produkt Urocell® war legal in Österreich am Markt und die Übergangsfrist für Gewebetherapie läuft bis Dezember 2012. Nach Ende der Übergangszeit braucht Urocell® eine zentrale Zulassung. Derzeit liegt eine Phase IIb (Dosisfindungsstudie) in unveröffentlichter Form vor.

Eine MEL-Evaluierung (2014 oder 2015) zur Refundierung der Zelltherapie wird erst nach deren zentraler Zulassung durch die EMA empfohlen.

¹ Gemeint muss sein, dass nationale Behörden die Bewilligung für klinische Studien ausgesprochen haben, da das Produkt in Entwicklung, nicht aber zugelassen ist.

3 Zusammenfassung der Ergebnisse 2008 VOR Widerruf der Publikationen

Wirksamkeit: Urocell® Myoblasten/Fibroblastentransfer

Die Urocell®-Methode besitzt ein GMP-Zertifikat, dies bedeutet die Herstellung der Myoblasten- bzw. Fibroblastenkulturen ist ausreichend standardisiert und kontrolliert. 2008 lagen nur klinische Studien von einem einzigen Zentrum vor. Entsprechend den publizierten Studien wurden bisher 165 Frauen und 63 Männer mit dieser Methode behandelt (lt. Herstellerhomepage mittlerweile 400 Patienten). Bei einer [22] der 3 [18, 20] eingeschlossenen Studien (vgl. http://eprints.hta.lbg.ac.at/763/1/DSD_06.pdf) handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit 63 Frauen, bei der Kollagen als bulking agent in der Vergleichsgruppe eingesetzt wurde. In dieser Studie zeigte sich eine Heilungsrate von 91% unter Urocell® versus 10% unter Kollageninjektion nach 1 Jahr. Die Autoren haben vermutlich Kollagen als Komparator gewählt um zu zeigen, dass nicht ausschließlich das bei Urocell® mitverwendete Kollagen für den Effekt verantwortlich ist. Allerdings ist bekannt, dass Kollagen eine noch kürzere und niedrigere Erfolgsrate hat als andere bulking agents (z.B. Macroplastique) [32]. Kollagen ist daher als Komparator bezüglich 1-Jahres-Outcome nicht wirklich überzeugend. In der eingeschlossenen Studie mit Männern zeigte sich eine Heilungsrate von 65% nach 1 Jahr. Bei allen 3 Studien kam es bei den erfolgreich behandelten PatientInnen zu einer Zunahme der Dicke sowie der Kontraktilität des Rhabdosphinkters. In einem Review von Furuta et al (2007) [33] wird darauf hingewiesen, dass derzeit bei Urocell® noch unklar ist, welchen Anteil am Effekt jeweils Myoblasten, Fibroblasten bzw. Kollagen haben. Darüber hinaus ist diese Methode prinzipiell nur für jene PatientInnen geeignet, bei denen eine Sphinkterstörung die Ursache der Belastungsinkontinenz darstellt, d.h. für Frauen, bei denen eine Hypermobilität des Blasenhalses im Vordergrund steht, ist sie nicht geeignet. Langzeitergebnisse wurden bisher noch nicht publiziert, somit ist derzeit unklar, wie lange die Wirkung anhält.

hohe 1-Jahres-
Heilungsrate bei
Frauen, unklare
Langzeitwirkung

Sicherheit und Mortalität: Urocell® (Myoblasten/Fibroblastentransfer)

Derzeit verfügbare lokal applizierbare bulking agents zeigen relativ häufig akute lokale Komplikationen, wie vorübergehende Hämaturie, Harnverhalt, sowie de-novo Dranginkontinenz. In den Studien von Strasser und Mitterberger [18, 20, 22] wird hingegen lediglich über postoperativen Harnverhalt bei 7% der PatientInnen berichtet. Zudem wurden bisher keinerlei Komplikationen während der follow-up-Perioden beschrieben.

unbekanntes
Langzeitrisiko

Kritisch zu sehen ist aber möglicherweise der Einsatz der Fibroblasten bei der Urocell®-Methode, da experimentelle Untersuchungen darauf hinweisen, dass das behandelte Gewebe weniger nachgiebig wird und somit der bulking effect je nach verwendetem Zellvolumen der Fibroblasten und je nach Applikationsort auch zu Obstruktion führen kann, was bei reinem Myoblastentransfer offenbar nicht eintritt.

Fibroblasten-
Applikation als
Sicherheitsrisiko?

**Fibroblasten-
Applikation als
Sicherheitsrisiko?
Langzeitergebnisse
noch nicht publiziert**

In jedem Fall sind für eine derartige tissue-engineering Methode Langzeitergebnisse über mehrere Jahre nötig, um eine ausführliche Nutzen-Risikoabschätzung durchführen zu können, u.a. auch wegen des potentiellen Risikos einer Tumorneogenese in den transferierten Zellen. Ergebnisse über das erste Jahr hinaus wurden bisher nicht publiziert, obwohl es Daten über 3-5 Jahre von den bisher behandelten PatientInnen geben muss.

Zitiert aus: LBI-HTA/ Pramesberger, C., Adlbrecht, C., Guba, B. und Felder-Puig, R. (2008): Neue minimal-invasive Methoden bei Belastungsinkontinenz. Systematischer Review. Decision Support Document 06. http://eprints.hta.lbg.ac.at/763/1/DSD_06.pdf

4 Update 2012

4.1 Literatursuche und -auswahl

Fragestellung

Ist die Zelltherapie (u.a. mit Urocell®) bei PatientInnen mit Belastungsinkontinenz und nach Ausschöpfung konservativer Behandlungsmöglichkeiten (medikamentöse Behandlung und Beckenbodentraining) eine wirksame und sichere Alternativen zu etablierten chirurgischen Therapieoptionen?

PIKO-Frage

Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 4.1-1 Einschlusskriterien

Population	Frauen mit Belastungsinkontinenz bzw. Männer mit Post-Prostatektomie (Belastungs)-Inkontinenz, die auf konservative Therapie nicht angesprochen haben
Intervention	Zelltherapie bei Inkontinenz
Kontrollinterventionen	Frauen: 1. Kolposuspension, 2. TVT, TVT-O (spannungsfreie Schlinge); 3. submuköse Injektionstherapie (bulking agents) Männer: 1. submuköse Injektionstherapie (bulking agents), 2. artifizieller Sphinkter
Outcomes (Zielvariablen)	Kontinenz/Trockenheit (subjektiv und objektiv; Vorlagenzählung, Stresstest, Urodynamik), Lebensqualität, Komplikationen während oder nach dem Eingriff, Mortalität
Studiendesign	Alle prospektiven-kontrollierten Studien mit mindestens 1 Jahr Follow-up und mindestens 10 eingeschlossenen PatientInnen

Literatursuche- und -auswahl

Die systematische Literatursuche wurde am 08.01.2012 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ Cochrane Central Register of Controlled Trials
- ✿ CRD (DARE, NHS EED, HTA)

**systematische
Literatursuche in
Datenbanken und
Websites**

Darüber hinaus wurde am 09. 01. 2012 auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)

- ❖ NIHR Health Technology Assessment programme, (<http://www.hta.ac.uk/>)
- ❖ NHS Institute for Health and Clinical Excellence, (<http://www.nice.org.uk/>)
- ❖ WHO Health Evidence Network, (<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/health-evidence-network-hen>)

Literatursuche
eingeschränkt auf
Zeitraum 2007 bis 2012
& Handsuche
insgesamt 203 Arbeiten
identifiziert

Die systematische Suche wurde auf den Zeitraum 2007 bis 2012 eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 195 bibliographische Zitate vor. Durch Handsuche wurden zusätzlich 8 Arbeiten identifiziert, sodass insgesamt 203 Zitate zur Literatursuche zur Verfügung standen. Die genaue Suchstrategie der systematischen Literatursuche befindet sich im Anhang.

Literatursuche

Der Auswahlprozess ist in Abb. 4.1-1 dargestellt:

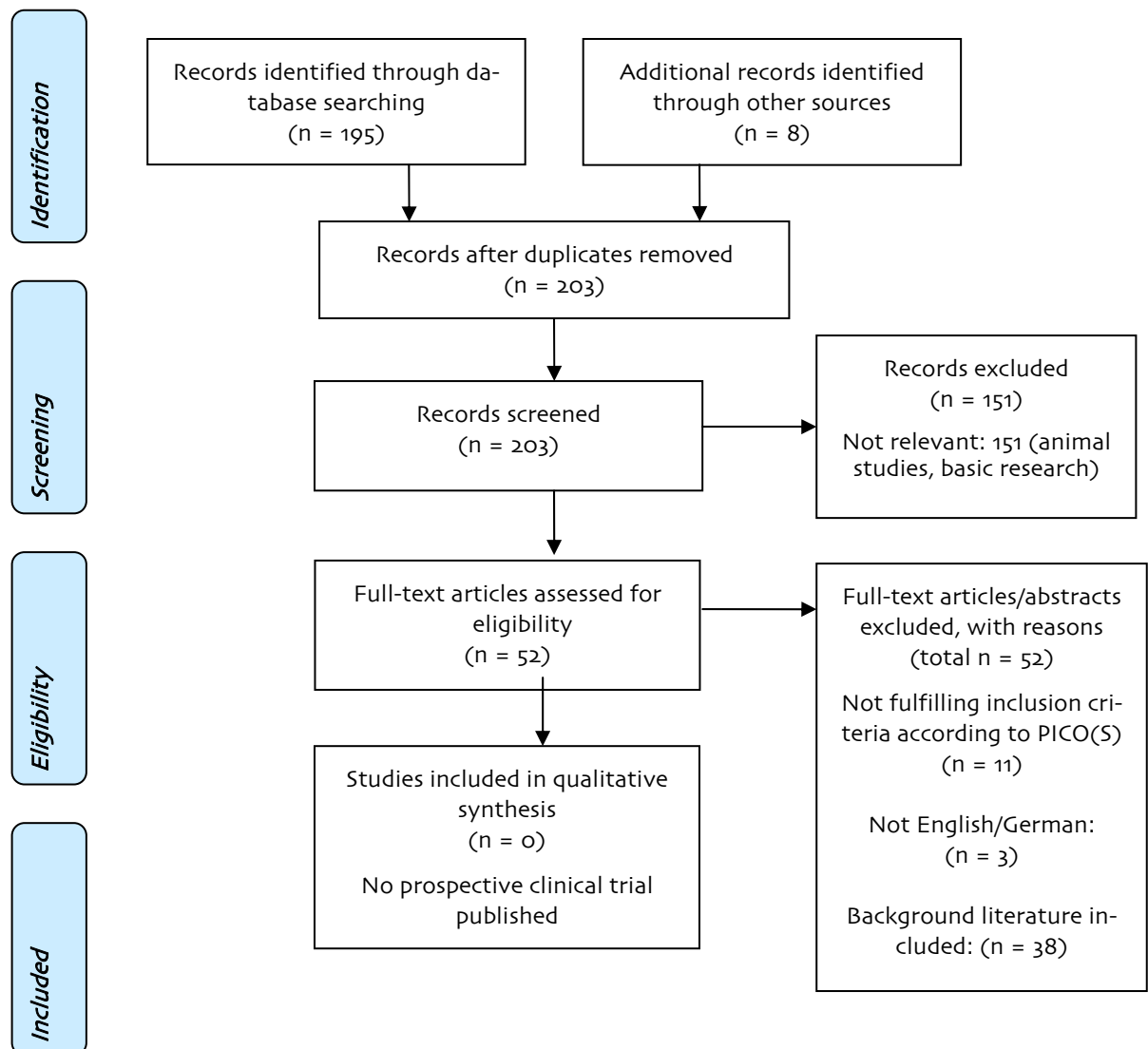


Abbildung 4.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

4.2 Darstellung der Studienergebnisse

Es konnte keine einzige prospektive kontrollierte Studie, die den PIKO-Fragestellungen

- ✦ Zelltherapie vs. Kolposuspension ODER vs. TVT, TVT-O (spannungsfreie Schlinge) ODER vs. submuköse Injektionstherapie (bulking agents) bei Frauen sowie
- ✦ Zelltherapie vs. submuköse Injektionstherapie (bulking agents) ODER vs. artifizieller Sphinkter bei Männer

entspricht, identifiziert werden.

Jene 2008 publizierte prospektive kontrollierte (randomisierte) Studie, die wegen wissenschaftlicher Unregelmäßigkeiten widerrufen wurde [34], findet keine Berücksichtigung (weder hier, noch in anderen systematischen Reviews [35]).

Es liegt lediglich eine nicht-publizierte Phase IIb Studie (Dosisfindungsstudie von Innovacell[®]) an Patientinnen mit intrinsischer Sphinkterdefizienz und moderatem Schweregrad vor. Die Kontrollgruppe erhielt Duloxetine (also 1st line Standardtherapie).

**keine einzige
prospektive
kontrollierte Studie mit
2nd line Therapie
Komparator**

4.3 Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit

Da keine Studien vorliegen, kann eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit nicht erfolgen.

4.4 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet². GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ✦ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✦ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

**Qualität der Evidenz
nach GRADE**

² Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64:383-94. Available from: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0895-4356/PIIS0895435610003306.pdf> [Accessed on 27 February 2012].

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist nicht möglich, da für den Vergleich zwischen Zelltherapie und anderen chirurgischen Interventionen keine Evidenz entsprechend PIKO (Tabelle 4.1-1) vorliegt.

4.5 Diskussion

Die Zelltherapie ist - in der Urologie ebenso wie in anderen Fachgebieten des Tissue Engineering - weiterhin ein experimentelles Forschungsfeld, in dem noch viele Unklarheiten herrschen [36]: Weder

- ✧ die Wahl der Stammzellen (Entnahmeort: Muskeln, Fettgewebe etc.),
- ✧ noch Applikationstechniken und -mengen (X Mio. Zellen), und Häufigkeit der Behandlungen/ Injektionen,
- ✧ noch der Einbringungsort (transurethral oder/und periurethral),
- ✧ noch ein Verständnis der Mechanismen reparativer Effekte (da die Effekte zwischen 1 und 6 Monaten NACH der initialen Injektion) auftreten,
- ✧ noch Kenntnisse über Sub-Gruppen von PatientInnen, die von der Therapie profitieren könnten,

sind spezifiziert.

Was bislang an Erkenntnissen vorliegt, sind Machbarkeits- und „Proof of Concept“ Studien. Da es sich bei Inkontinenz um sehr große PatientInnen-Populationen handelt, muss die Wirksamkeit von großen verblindeten randomisierten Studien mit realistischem Komparator abgesichert sein.

Eine derartige Studie (NCT01382602; cookmyosite) befindet sich derzeit im Stadium des „recruiting“, eine weitere ist von Innovacell® angekündigt.

Tabelle 4.5-1: In www.clinicaltrials.gov angeführte Studien:

Identifier	Title	Sponsors/ primary Investigator	Studie- design	Status/Completion Date
NCT01008943	A Canadian Prospective Non-randomized Study of Autologous Cell Therapy for Female Stress Urinary Incontinence	www.cookmyosite.com/ Lesley K. Carr/ Canada	Non RCT	Active, non-recruiting, October 2011 Conference abstract & publ. [23, 27]
NCT00847535	Muscle Cell Mediated Therapy for Stress Urinary Incontinence: An Investigation of the Safety of 4 Different Doses of Autologous Muscle Derived Cells.	www.cookmyosite.com/ Kenneth Peters/ USA	Dosis- findung	Active, non-recruiting, De- cember 2011 Conference abstract [37]
NCT01382602	A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Effectiveness of Cook MyoSite Incorporated AMDC in Female Patients With Stress Urinary Incontinence	www.cookmyosite.com/ Lesley K. Carr/ Canada	multicenter RCT	Recruiting, End: 2014 (?)
NCT00472069	Evaluation of a new therapeutic strategy for urethral sphincter insufficiency based on the intraurethral implantation of autologous myofibers with their satellite cells	Public sponsor René Yiou/ France	Phase I	Completed, 2007-2011 no publication (yet)
NCT01355133	Safety and Efficacy Study of Intraspinal Autologous Myoblast Injection to Treat Stress Urinary Incontinence	Public & www.innovacell.at Adolf Lukanovič/ Slovenia	Phase I/II	Completed, 2009-Feb. 2011 Conference abstract [38]

4.6 Empfehlung

In Tabelle 4.6-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 4.6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit nicht empfohlen</i> .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

keine Aufnahme in den
Leistungskatalog,
Zulassungsverfahren
abwarten

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *nicht* empfohlen.
Eine MEL-Evaluierung (2014 oder 2015) wird erst nach der zentralen Zulassung durch die EMA empfohlen.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Hunskaar S. Epidemiology of Urinary (UI) and Faecal (FI) Incontinence and Pelvic Organ Prolapse (POP). 4th ed. ed. Plymouth, Mass, USA: Health Publications 2005.
- [2] Madersbacher S. Prävalenz der weiblichen Harninkontinenz: Die Belastungskomponente ist prädominant. *J für Urologie und Urogynäkologie*. 2003;10(1):26-7.
- [3] Ashok K, Wang A. Recurrent urinary stress incontinence: An overview. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2010;36(3):467-73.
- [4] Gomelsky A, R.R. D. Biocompatibility Assessment of Synthetic Sling Materials for Female Stress Urinary Incontinence. *J of Urology*. 2007;178, , (October 2007):1171-81.
- [5] MAS. MAS. Midurethral slings for women with stress urinary incontinence: an evidence-based analysis MoH/ Ontario; 2006.
- [6] Bauer RM, Gozzi C, Hubner W, Nitti VW, Novara G, Peterson A, et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol*. 2011;59(6):985-96.
- [7] Staack A, Rodriguez LV. Stem cells for the treatment of urinary incontinence. *Curr Urol Rep*. 2011 Feb;12(1):41-6.
- [8] Gras S, Lose G. The clinical relevance of cell-based therapy for the treatment of stress urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Aug;90(8):815-24.
- [9] Lin CS, Lue TF. Stem Cell Therapy for Stress Urinary Incontinence: a critical review. *Stem cells and development*. 2012; online first, DOI: 10.1089/scd.2011.0621.
- [10] Wang HJ. Current Status of Tissue Engineering in Stress Urinary Incontinence. *Urological Science*. 2011;22(2):53-7.
- [11] Shokeir AA, Harraz AM, El-Din ABS. Tissue engineering and stem cells: basic principles and applications in urology. *Int J Urol*. 2010 Dec;17(12):964-73.
- [12] Stangel-Wojcikiewicz K, Malgorzata S, Nikolavsky D, Chancellor MB. Cellular therapy for treatment of stress urinary incontinence. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010 Mar;5(1):57-62.
- [13] Roche R, Festy F, Fritel X. Stem cells for stress urinary incontinence: the adipose promise. *J Cell Mol Med*. 2010 Jan;14(1-2):135-42.
- [14] Bae JH, Yoo JJ. Cell-based therapy for urinary incontinence. *Korean Journal of Urology*. 2010;51(1):1-7.
- [15] Lin C-S. Advances in stem cell therapy for the lower urinary tract. *World J Stem Cells*. 2010 Feb 26;2(1):1-4.
- [16] Nikolavasky D, Stangel-Wojcikiewicz K, Stec M, Chancellor MB. Stem cell therapy: a future treatment of stress urinary incontinence. *Semin Reprod Med*. 2011 Jan;29(1):61-70.
- [17] Wang H-J, Chuang Y-C, Chancellor MB. Development of cellular therapy for the treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2011 Sep;22(9):1075-83.
- [18] Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Colleselli D, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: a 1-year follow-up in 123 patients. *BJU Int*. 2007 Nov;100(5):1081-5.

- [19] Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Frauscher F, Ulmer H, et al. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year followup of 63 patients. *J Urol.* 2008 Jan;179(1):226-31.
- [20] Mitterberger M, Pinggera G-M, Marksteiner R, Margreiter E, Fussenegger M, Frauscher F, et al. Adult stem cell therapy of female stress urinary incontinence. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):169-75.
- [21] Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Mitterberger M, Pinggera GM, Frauscher F, et al. Transurethral ultrasonography-guided injection of adult autologous stem cells versus transurethral endoscopic injection of collagen in treatment of urinary incontinence.[Retraction in *World J Urol.* 2010 Oct;28(5):663; PMID: 20499238]. *World J Urol.* 2007 Aug;25(4):385-92.
- [22] Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: a randomised controlled trial.[Erratum appears in *Lancet.* 2008 Feb 9;371(9611):474], [Retraction in Kleinert S, Horton R. *Lancet.* 2008 Sep 6;372(9641):789-90; PMID: 18774408]. *Lancet.* 2007 Jun 30;369(9580):2179-86.
- [23] Carr LK, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R, et al. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008 Jun;19(6):881-3.
- [24] Lee CN, Jang JB, Kim JY, Koh C, Baek JY, Lee KJ. Human cord blood stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence. *J Korean Med Sci.* 2010 Jun;25(6):813-6.
- [25] Yamamoto T, Gotoh M, Hattori R, Toriyama K, Kamei Y, Iwaguro H, et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy: report of two initial cases.[Retraction in *Int J Urol.* 2010 Oct;17(10):896; PMID: 20936755]. *Int J Urol.* 2010 Jan;17(1):75-82.
- [26] Sebe P, Doucet C, Cornu J-N, Ciofu C, Costa P, de Medina SGD, et al. Intrasphincteric injections of autologous muscular cells in women with refractory stress urinary incontinence: a prospective study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2011 Feb;22(2):183-9.
- [27] Carr L, Herschorn S, Birch C, Murphy M, Robert M, Wagner D, et al. Safety of autologous muscle-derived cells (AMDCS) as therapy for stress urinary incontinence (SUI) in a randomized, blinded trial (Abstract number: Podium# 5). *Neurourology and Urodynamics.* 2009(2):152-3.
- [28] Cruz M, Dissaranan C, Cotleur A, Kiedrowski M, Penn M, Damaser M. Pelvic organ distribution of mesenchymal stem cells injected intravenously after simulated childbirth injury in female rats. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:612946.
- [29] Furuta A, Jankowski RJ, Honda M, Pruchnic R, Yoshimura N, Chancellor MB. State of the art of where we are at using stem cells for stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(7):966-71.
- [30] Deutsch E, Lippert HD. *Kommentar zum Arzneimittelgesetz.* Springer Verlag 2010.
- [31] Pühler W, Middel CD, Hübner M. *Praxisleitfaden Gewebegesetz: Grundlagen, Anforderungen, Kommentierungen.* In: Verlag DÄ, ed. 2009.
- [32] Klinger H, Marberger M. Incontinence after radical prostatectomy: surgical treatment options. *Curr Opin Urol.* 2006;16:60-4.

- [33] Furuta A, Jankowski RJ, Pruchnic R, Yoshimura N, Chancellor MB. The promise of stem cell therapy to restore urethral sphincter function. *Curr Urol Rep.* 2007 Sep;8(5):373-8.
- [34] Kleinert S, Horton R. Retraction--autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen [corrected] for treatment of stress urinary incontinence in women: a [corrected] randomised controlled trial.[Erratum appears in *Lancet.* 2008 Oct 11;372(9646):1302]. *Lancet.* 2008 Sep 6;372(9641):789-90.
- [35] Bunyavejchevin S, Manchana T, Suppanimitchareonporn P, Kanoksis P, Intharawisut M, Rujwarodom M, et al. A systematic review of autologous stem cell therapy in female stress urinary incontinence (SUI). *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction.* 2011;22:S1008.
- [36] Dissaranan C, Cruz MA, Couri BM, Goldman HB, Damaser MS. Stem cell therapy for incontinence: where are we now? What is the realistic potential? *Curr Urol Rep.* 2011 Oct;12(5):336-44.
- [37] Peters K, Kaufman M, Dmochowski R, Carr L, Herschorn S, Fischer M, et al. Autologous Muscle derived cell therapy for the treatment of female stress urinary incontinence: A multi-center experience. *J Urol.* 2011;185(4):e535-e6.
- [38] Blaganje M, Lukanovic A. Intrasphincteric autologous myoblast injection for the treatment of stress urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics.* 2011;30(6):822.

6 Anhang

Appendix 1: Systematic search strategy for Cochrane

Search Name:	Zelltherapie bei Harninkontinenz
Comments:	MEL-Update 2012
Save Date:	2012-02-08 14:34:57.08
ID	Search
#1	MeSH descriptor Urinary Incontinence, Stress explode all trees
#2	stress NEAR incontinence
#3	MeSH descriptor Urinary Incontinence explode all trees
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	Urinary Incontinence
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	MeSH descriptor Stem Cell Transplantation explode all trees
#8	MeSH descriptor Transplantation, Autologous explode all trees
#9	MeSH descriptor Stem Cells explode all trees
#10	autologous NEAR (therap* OR treatment* OR intervention* OR transplant*)
#11	cell* NEAR (therap* OR treatment* OR intervention* OR transplant*)
#12	muscle-derived NEAR stem cell*
#13	MeSH descriptor Myoblasts explode all trees
#14	myoblast*
#15	MDSC*
#16	SMDC*
#17	SMC*
#18	Uro-Cell*
#19	Urocell*
#20	(#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)
#21	(#6 AND #20)
#22	(#21), from 2007 to 2012
	32 Hits

Appendix 2: Systematic search strategy for CRD

Zelltherapie bei Harninkontinenz (MEL-Update 2012)
1 MeSH DESCRIPTOR Urinary Incontinence, Stress EXPLODE ALL TREES
2 MeSH DESCRIPTOR Urinary Incontinence EXPLODE ALL TREES
3 stress NEAR incontinence
4 Urinary Incontinence
5 incontinen*
6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7 MeSH DESCRIPTOR Stem Cell Transplantation EXPLODE ALL TREES
8 MeSH DESCRIPTOR Transplantation, Autologous EXPLODE ALL TREES
9 MeSH DESCRIPTOR Stem Cells EXPLODE ALL TREES
10 cell*

11 autologous NEAR (therap* OR treatment* OR intervention* OR trans-
plant*)
12 MeSH DESCRIPTOR Myoblasts EXPLODE ALL TREES
13 myoblast*
14 MDSC*
15 SMDC*
16 SMC*
17 Uro-Cell*
18 Urocell*
19 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
20 #6 AND #19
21 * FROM 2007 TO 2012
22 #20 AND #21
3 Hits
08.02.2012

Appendix 3: Systematic search strategy for Embase

Embase	
Session Results	
No. Query Results	Results
Date	
#22. 'stress incontinence'/exp/mj OR 'urine 2012 incontinence'/exp/mj OR 'urinary incontinence' OR 'urinary stress incontinence' AND ('autologous stem cell transplantation'/mj OR 'autologous stem cell' NEAR/2 (therap* OR treatment* OR intervention*) OR 'autologous stem cells' NEAR/2 (therap* OR treatment* OR intervention*) OR cell* NEAR/1 (therap* OR treatment* OR intervention*) OR 'muscle-derived' NEAR/2 'stem cell' OR 'muscle-derived' NEAR/2 'stem cells' OR 'myoblast'/mj OR 'myoblast transplantation' OR mdsc* OR smdc* OR smc* OR 'uro-cells' OR urocell*) AND [2007-2012]/py	147 8 Feb
#21. 'stress incontinence'/exp/mj OR 'urine 2012 incontinence'/exp/mj OR 'urinary incontinence' OR 'urinary stress incontinence' AND ('autologous stem cell transplantation'/mj OR 'autologous stem cell' NEAR/2 (therap* OR treatment* OR intervention*) OR 'autologous stem cells' NEAR/2 (therap* OR treatment* OR intervention*) OR cell* NEAR/1 (therap* OR treatment* OR intervention*) OR 'muscle-derived' NEAR/2 'stem cell' OR 'muscle-derived' NEAR/2 'stem cells' OR 'myoblast'/mj OR 'myoblast transplantation' OR mdsc* OR smdc* OR smc* OR 'uro-cells' OR urocell*)	179 8 Feb
#20. 'autologous stem cell transplantation'/mj OR 2012 'autologous stem cell' NEAR/2 (therap* OR treatment* OR intervention*) OR 'autologous stem	124,785 8 Feb

cells' NEAR/2 (therap* OR treatment* OR intervention*) OR cell* NEAR/1 (therap* OR treatment* OR intervention*) OR 'muscle-derived' NEAR/2 'stem cell' OR 'muscle-derived' NEAR/2 'stem cells' OR 'myoblast'/mj OR 'myoblast transplantation' OR mdsc* OR smdc* OR smc* OR 'uro-cells' OR urocell*		
#19. urocell*	2	8
Feb 2012		
#18. 'uro-cells'	2	8
Feb 2012		
#17. 'uro-cell'	8	
Feb 2012		
#16. smc*	13,764	8
Feb 2012		
#15. smdc*	121	8
Feb 2012		
#14. mdsc*	1,403	8
Feb 2012		
#13. 'myoblast transplantation'	363	8 Feb
2012		
#12. 'myoblast'/mj	2,876	8 Feb
2012		
#11. 'muscle-derived' NEAR/2 'stem cells'	266	8 Feb
2012		
#10. 'muscle-derived' NEAR/2 'stem cell'	71	8 Feb
2012		
#9. cell* NEAR/1 (therap* OR treatment* OR intervention*)	107,062	8 Feb
2012		
#8. 'autologous stem cells' NEAR/2 (therap* OR treatment* OR intervention*)	16	8 Feb
2012		
#7. 'autologous stem cell' NEAR/2 (therap* OR treatment* OR intervention*)	764	8 Feb
2012		
#6. 'autologous stem cell transplantation'/mj	1,542	8 Feb
2012		
#5. 'stress incontinence'/exp/mj OR 'urine incontinence'/exp/mj OR 'urinary incontinence' OR 'urinary stress incontinence'	35,080	8 Feb
2012		
#4. 'urinary stress incontinence'	1,480	8 Feb
2012		
#3. 'urinary incontinence'	21,253	8 Feb
2012		
#2. 'urine incontinence'/exp/mj	26,794	8 Feb
2012		
#1. 'stress incontinence'/exp/mj	8,336	8 Feb
2012		

Appendix 4: Systematic search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 4 2012>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <February 07, 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <February 07, 2012>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>

Search Strategy:

- 1 exp Urinary Incontinence, Stress/ (8073)
 - 2 (stress adj2 incontinence).mp. (10316)
 - 3 exp Urinary Incontinence/ (23663)
 - 4 1 or 2 or 3 (24988)
 - 5 exp Stem Cell Transplantation/ (42339)
 - 6 exp Surgical Procedures, Minimally Invasive/ (315924)
 - 7 exp Transplantation, Autologous/ (40427)
 - 8 6 or 7 (355484)
 - 9 exp Stem Cells/ (104723)
 - 10 8 and 9 (1622)
 - 11 (autologous stem cell* adj3 (therap* or treatment* or intervention* or transplant*)).mp. (3174)
 - 12 (cell* adj2 (therap* or treatment* or intervention*)).mp. (42218)
 - 13 (muscle-derived adj3 stem cell*).mp. (194)
 - 14 myoblast*.mp. or exp Myoblasts/ (12001)
 - 15 MDSC*.mp. (496)
 - 16 SMDC*.mp. (25)
 - 17 SMC*.mp. (8980)
 - 18 Uro-Cell*.mp. (1)
 - 19 Urocell*.mp. (0)
 - 20 5 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 (102000)
 - 21 4 and 20 (112)
 - 22 limit 21 to yr="2007 - 2012" (88)
- 08.02.2012