



Antibiotikatherapie

Führt eine verkürzte Einnahmedauer zu vergleichbaren Behandlungsergebnissen?

VORLÄUFIGER THEMENCHECK-BERICHT

Projekt: T23-04

Version: 1.0

Stand: 13.01.2025

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Antibiotikatherapie: Führt eine verkürzte Einnahmedauer zu vergleichbaren Behandlungsergebnissen?

Projektnummer

T23-04

Beginn der Bearbeitung

21.09.2023

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: themencheck@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

Antibiotika, Dauer der Therapie, Pneumonie, Otitis Media, Erwachsener, Kind, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords

Antibiotics, Duration of Therapy, Pneumonia, Otitis Media, Adult, Child, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – biomedical

Autorinnen und Autoren

- Alexander Benkendorff, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Sibylle Puntscher, Institute of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment, UMIT TIROL – University for Health Sciences and Technology, Hall in Tirol, Austria
- Magdalena Flatscher-Thöni, Institute of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment, UMIT TIROL – University for Health Sciences and Technology, Hall in Tirol, Austria
- Nikolai Mühlberger, Institute of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment, UMIT TIROL – University for Health Sciences and Technology, Hall in Tirol, Austria
- Anne Göhner, Stabsstelle Planung, Steuerung & Koordination, Landratsamt Lörrach, Lörrach, Deutschland
- Susanne Beck, Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht, Strafrechtsvergleichung und Rechtsphilosophie, Leibniz, Universität Hannover, Deutschland
- Anneke Bergt, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Lea Gorenflo, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Siegbert Rieg, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Markus Hufnagel, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Angela Kunzler, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Jörg Meerpohl, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Christine Schmucker*, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

* Projektkoordination und Mitarbeit am ThemenCheck-Bericht bis 31.08.2024

Inhaltliches Review

- Claudia Breuer, Cochrane Deutschland Stiftung, Freiburg, Deutschland

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen 2 Personen teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Aus- und Nachwirkungen der Erkrankung und der eigene Umgang damit, Erfahrungen, Sorgen sowie Wünsche und Ziele in Bezug auf Behandlungen.

Die Autorinnen und Autoren des Berichts danken den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch. Die Betroffenen waren nicht in die Berichterstellung eingebunden.

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

Die Autorinnen und Autoren des Berichts danken außerdem Eberhard Thörel für die Unterstützung bei der Erstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls.

Dieser Bericht wurde durch externe Sachverständige erstellt. 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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin bzw. des externen Reviewers zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A11 zusammenfassend dargestellt.

Dieser vorläufige ThemenCheck-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. Ggf. wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des ThemenCheck-Berichts führen.

ThemenCheck-Kernaussagen

Fragestellungen des ThemenCheck-Berichts

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer kürzeren im Vergleich zu einer längeren (herkömmlichen) oralen Einnahmedauer von Antibiotika jeweils bei Kindern mit akuter Otitis media und Kindern und Erwachsenen mit ambulant erworbener Lungenentzündung,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität sowie

Schlussfolgerung des ThemenCheck-Berichts

Insgesamt wurden in diesen ThemenCheck-Bericht 19 randomisierte Studien mit 22 Publikationen eingeschlossen, die eine kürzere mit einer längeren Antibiotikatherapie bei ambulant behandelten Kindern untersuchten – 12 Studien (mit 12 Publikationen) zu akuter Mittelohrentzündung und 7 Studien (mit 10 Publikationen) zu der ambulant erworbenen Lungenentzündung. Es konnten keine Studien zur Dauer der Antibiotikatherapie bei der ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Erwachsenen identifiziert werden, die die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts erfüllten.

Akute Mittelohrentzündung

Die 12 Studien zu akuter Mittelohrentzündung mit 3409 randomisierten Kindern untersuchten die Antibiotika Penicillin V (n=2), Amoxicillin (n=2), Amoxicillin-Clavulansäure (n=3), ein Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor, n=2), ein Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim, n=1) und Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim und Cefpodoxim, n=2). Die verglichenen Therapiedauern waren 5 vs. 10 Tage (n=8), 2 vs. 7 Tagen (n=1), 3 vs. 7 Tage (n=1), 3 vs. 10 Tage (n=1) und 10 vs. 20 Tage (n=1). Das Alter der eingeschlossenen Kinder lag zwischen 1 Monat und 14 Jahren und variierte zwischen den Studien. 1 Studie besaß ein niedriges und die anderen 11 Studien ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial.

9 Studien, die Kinder mit einer akuten Mittelohrentzündung untersuchten, lieferten Daten zum Endpunkt Therapieerfolg. Für keinen der Vergleiche konnte ein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer gefunden werden. Viele Einzelstudien berichteten sogar statistisch signifikant schlechtere Raten von Therapieerfolg bei kürzerer Therapie.

10 Studien berichteten zudem den Endpunkt Wiederauftreten, 8 Studien unerwünschte Ereignisse und aus 2 Studien konnten Daten zu Mortalität abgeleitet werden. Zu keinem dieser

Endpunkte lagen Daten vor, die einen Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer rechtfertigen könnten. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann generell jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht berichtet.

Insgesamt kann auf Basis der aktuellen Datenlage nicht davon ausgegangen werden, dass eine kürzere Therapiedauer (von 2 / 3 / 5 Tagen) gleichwertige Therapieergebnisse liefert verglichen mit einer längeren Therapiedauer (von 7 / 10 Tagen). Allerdings fehlen Analysen zu altersstratifizierten Ansätzen und Studien zu Jugendlichen. Auch fehlen belastbare Daten zu anderen Endpunkten, wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusätzlich fehlen belastbare Studien zu verschiedenen in Deutschland eingesetzten Antibiotika, allen voran Amoxicillin, welches in den Leitlinien als 1. Wahl in der antibiotischen Therapie der akuten Mittelohrentzündung genannt wird.

Ambulant erworbene Lungenentzündung

Alle 7 Studien zu ambulant erworbener Lungenentzündung mit 8590 randomisierten Kindern untersuchten Amoxicillin als Antibiotikum. Die verglichenen Therapiedauern waren 3 vs. 5 Tage (n=3), 3 vs. 7 Tage (n=1), 3 vs. 10 Tage (n=1), 5 vs. 10 Tage (n=3) (1 Studie untersuchte sowohl 3 vs. 10 Tage, als auch 5 vs. 10 Tage). Das Alter der eingeschlossenen Kinder lag zwischen 2 Monaten und 10 Jahren. 6 Studien besaßen ein niedriges und 1 Studie ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial.

Alle 7 Studien lieferten Daten zum Endpunkt Therapieerfolg. Hieraus konnte im Hinblick auf Therapieerfolg der Beleg abgeleitet werden, dass eine 5-tägige Therapie mit Amoxicillin einer 10-tägigen Therapie für die ambulante Behandlung einer ambulant erworbenen Lungenentzündung nicht unterlegen ist. Zusätzlich ergab sich der Beleg, dass auch eine 3-tägige Therapie mit Amoxicillin einer längeren Therapie (von 5 / 7 / 10 Tagen) im Hinblick auf Therapieerfolg nicht unterlegen ist. Bei sonstigen unerwünschten Ereignissen zeigte sich nicht nur der Beleg einer Nichtunterlegenheit, sondern sogar der Beleg einer Überlegenheit einer kürzeren Therapiedauer von 3 Tagen gegenüber einer längeren (5-tägigen) Therapiedauer. Im Vergleich der unerwünschten Ereignisse von einer 5-tägigen gegenüber einer 10-tägigen Therapiedauer konnte hingegen kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit abgeleitet werden. Für die Endpunkte Wiederauftreten (in 5 Studien berichtet) und Mortalität (in 7 Studien berichtet) ließ sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauern ableiten. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann generell jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht berichtet.

In Zusammenschau der Endpunkte zeigte sich somit, dass eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin über 3 Tage einer längeren Therapie nicht unterlegen ist in der Behandlung der klinisch diagnostizierten nicht-schweren ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Kindern, auch wenn auf Basis der Studienlage nur für den Vergleich von 3 gegenüber 5 Tagen Therapiedauer eine Überlegenheit (in Bezug auf sonstige unerwünschte Ereignisse) einer verkürzten antibiotischen Therapie abgeleitet werden konnten. Unklar bleibt, wie sich eine noch kürzere Antibiotikadauer auswirkt. In dem Zusammenhang sei auf eine laufende Studie aus Australien verwiesen, die in 4 Studienarmen eine Therapiedauer von 2, 3, 4 und 5 Tagen Amoxicillin vergleicht. Des Weiteren fehlen Studien zur Antibiotika-Therapiedauer bei weiteren häufig eingesetzten Antibiotika wie beispielsweise Amoxicillin-Clavulansäure, Clarithromycin oder Doxycyclin. Auch fehlen Studien zur Antibiotika-Therapiedauer bei älteren Kindern und Jugendlichen.

Es konnten keine relevanten Studien zur ambulanten Behandlung der ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Erwachsenen identifiziert werden. Auch hier fehlen Studien zur Therapiedauer mit den in Deutschland empfohlenen Medikamenten Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure und Doxycyclin sowie mit in Deutschland zugelassenen Fluorchinolonen und Makroliden.

Allgemeine Ergebnisse zur verkürzten Antibiotikatherapie

Zum ergänzenden Endpunkt Therapietreue berichteten 8 Studien Daten (je 4 Studien über akute Mittelohrentzündung und über ambulant erworbene Lungenentzündung). Diese steigt möglicherweise bei kürzerer Therapiedauer: 2 Studien zeigten eine bessere Therapietreue bei kürzerer Behandlungsdauer (1 Studie zu akuter Mittelohrentzündung zum Vergleich 5 vs. 10 Tage und 1 Studie zu ambulant erworbener Lungenentzündung zum Vergleich 3 vs. 5 Tage). Die anderen Studien untersuchten nur einen Zeitpunkt und waren placebokontrolliert, sodass beide Gruppen über den gleichen Zeitraum Medikamente nehmen mussten.

Zu ergänzenden mikrobiologischen Endpunkten berichteten 5 Studien Daten (4 Studien über akute Mittelohrentzündung und 1 Studie über ambulant erworbene Lungenentzündung). In diesen ergaben sich bezüglich der Eradikation und Resistenzentwicklungen keine eindeutigen Unterschiede zwischen einer kürzeren und einer längeren Therapie.

Die Kostenübernahme der indizierten Antibiotikatherapie erfolgt durch die gesetzliche oder private Krankenversicherung mit gegebenenfalls Zuzahlungen durch die Patientin oder den Patienten. Die Therapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung lassen sich in Beispielrechnungen mit verschiedenen eingesetzten Antibiotika bei einem 5 kg schweren Säugling, einem 19 kg schweren Kind oder einer erwachsenen Person bei Verkürzung der Therapiedauer um bis zu ca. 35€ reduzieren. Dabei waren die Therapiekosten bei Verwendung von Tabletten deutlich geringer, als bei Verwendung von Lösungen. In einigen Berechnungen

blieben die Therapiekosten aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen bei verschiedenen Therapiedauern unverändert. Durch Anpassung der Packungsgröße könnte daher der Verwurf verringert werden und eine weitere Reduktion der Antibiotikakosten erreicht werden.

2 Studien mit gesundheitsökonomischer Evaluation (1 Modellierungsstudie zu akuter Mittelohrentzündung und 1 randomisiert kontrollierte Studie zu ambulant erworbener Lungenentzündung) konnten identifiziert werden. Die Studie zu akuter Mittelohrentzündung zeigte, dass bei schlechterer Wirksamkeit einer auf 5 Tage verkürzten Therapiedauer zwar die Medikamentenkosten geringer ausfallen, als bei einer längeren Therapiedauer von 7 bis 10 Tagen. In der Gesamtbetrachtung resultieren allerdings höhere Kosten einer kürzeren Therapiedauer verursacht durch höhere Kosten von Arztbesuchen und Arbeitsausfall. Bei gleichwertiger Wirksamkeit, wie sie in der Studie zur ambulant erworbenen Lungenentzündung gezeigt wurde, ergaben sich hingegen insgesamt Kostenersparnisse aus einer Verkürzung der Therapiedauer von 5 Tagen auf 3 Tage. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass diese Studien im Kontext anderer Gesundheitssysteme (USA und Indien) durchgeführt wurden und die Berechnungen der Studien daher nur begrenzt auf den deutschen Kontext übertragbar sind.

Medikamentenproduktion und -transport ist eine der Hauptquellen von CO₂-Emissionen im Gesundheitsbereich. Des Weiteren gelangen durch Ausleitung in der Produktion, übermäßige Verwendung und unsachgemäße Entsorgung Antibiotika und Metaboliten in die Umwelt und führen dort zu vermehrter Resistenzbildung. Kürzere Therapiedauern reduzieren die Menge der benötigten Arzneimittel, wenn an die verkürzte Therapiedauer angepasste Packungsgrößen verfügbar sind. Eine verkürzte Antibiotikatherapie kann so dazu beitragen, die CO₂-Emissionen und die Umweltbelastung zu reduzieren, sofern auch eine ausreichende Wirksamkeit ohne die Notwendigkeit einer konsekutiven Antibiotikagabe gegeben ist.

Ethisch spielt insbesondere die Autonomie der Erkrankten (und hier besonders von vulnerablen Gruppen) eine große Rolle. Diese kann durch umfassende (altersgerechte) Aufklärung und partizipative Entscheidungsfindung im Sinne des Shared Decision Making gestärkt werden, was zu besserer Therapietreue und besseren Behandlungsergebnissen führt. Allerdings kann die individuelle Patientenautonomie in gewissen Konstellationen im Spannungsfeld zu gesellschaftlichen Interessen (Vermeidung von unnötiger Antibiotikaverschreibung und Resistenzen) stehen, sodass eine sorgsame und auf den individuellen Fall abgestimmte Abwägung erfolgen sollte – unter Berücksichtigung von Gerechtigkeit in der Verteilung der Ressourcen und gegenüber zukünftigen Generationen.

Wichtige soziale Aspekte sind die ungleiche Verteilung von Erkrankungswahrscheinlichkeit und ungleiche Behandlungsmaßnahmen sowie Erkrankungsfolgen, wie beispielsweise Hörschäden bei Mittelohrentzündung bei Kindern, verpasste Schul- und Arbeitstage oder Mortalität (insbesondere bei älteren Personen mit Lungenentzündung). Zusätzlich ist die

Akzeptanz einer kürzeren Antibiotikatherapie wichtig, die sich primär durch gute Behandlungsergebnisse in Bezug auf Symptome und Rückfall erreichen lässt, aber auch durch umfassende Aufklärung. Für letzteres könnte das Informationsangebot für Behandelnde und Erkrankte erweitert werden.

Rechtlich dürfen nur Ärztinnen und Ärzte verschreibungspflichtige Medikamente (zu denen Antibiotika zählen) verordnen. Die Therapie soll sich dabei an fachlichen Standards orientieren, sonst können gegebenenfalls zivilrechtliche und strafrechtliche Konsequenzen mit Haftung folgen. Bei Abweichungen von den Standards, wie momentan beispielsweise auch bei einer verkürzten Antibiotikatherapie, muss daher eine ausführliche Abwägung individueller Faktoren und sorgfältige Aufklärung erfolgen. Grundsätzlich ergeben sich aus dem Behandlungsvertrag Aufklärungspflichten über Vor- und Nachteile indizierter Therapieoptionen mit Wahlmöglichkeit der Erkrankten zwischen den indizierten Therapien. Bei minderjährigen einwilligungsunfähigen Kindern betrifft dies primär die Erziehungsberechtigten.

Organisatorisch ist die Anpassung von fachlichen Standards an Erkenntnisse zur Antibiotikatherapiedauer von zentraler Bedeutung, auch mit Blick auf die Ergebnisse dieses ThemenCheck-Berichts und unter Berücksichtigung weiterer für die Leitlinien-Erstellung wichtiger Faktoren, wie klinischer Expertise der Behandelnden oder Bedürfnissen der Patientinnen und Patienten. In Hinblick auf große Behandlungsvariabilität in Deutschland sind vor allem Maßnahmen von Bedeutung, die die einheitliche sachgerechte Antibiotikaverschreibung nach fachlichen Standards in der Praxis erleichtern und die Akzeptanz dafür erhöhen. Dabei spielen praxisnahe Edukation mit niederschweligen Beratungsmöglichkeiten für Behandelnde und Betroffene sowie Einbindung von Betroffenen in Entscheidungsprozesse eine große Rolle.

Insgesamt scheint eine kürzere antibiotische Therapie einfach durchführbar, kosteneffektiv, umwelt- und ressourcenschonend, ethisch und sozial vertretbar und ohne größere rechtliche Hürden umsetzbar, sofern die Therapie in Bezug auf das medizinische Behandlungsergebnis als gleichwertig betrachtet werden kann. Während sich bei der klinisch diagnostizierten ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Kindern eine Verkürzung der Therapiedauer auf 3 Tage (mit Amoxicillin) im Vergleich zu einer längeren Therapie als nicht unterlegen zeigte, konnte bei der akuten Mittelohrentzündung bei Kindern keine Nichtunterlegenheit festgestellt werden – bei Mittelohrentzündung führte eine verkürzte Therapiedauer eher zu schlechteren Behandlungsergebnissen. Eine Überlegenheit einer kürzeren Therapie in Bezug auf (nicht-schwere) unerwünschte Ereignisse konnte für den Vergleich von 3 Tagen gegenüber 5 Tagen Therapiedauer mit Amoxicillin bei ambulant erworbener Lungenentzündung gezeigt werden. Bei beiden Krankheitsbildern steigt zudem bei kürzerer Therapiedauer möglicherweise die Therapietreue. Unklar bleiben jedoch Auswirkungen einer verkürzten

Antibiotikatherapie bei weiteren häufig eingesetzten Antibiotika und bei verschiedenen Altersgruppen. Auch die optimale ambulante Therapiedauer der ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Erwachsenen bleibt in Ermangelung relevanter Studien unklar. Grundsätzlich sind die Anpassung medizinischer Standards an neue Erkenntnisse zur Therapiedauer sowie die Edukation und Einbindung von Betroffenen und Behandelnden zentral für eine erfolgreiche Implementation.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| ThemenCheck-Kernaussagen..... | 7 |
| Tabellenverzeichnis | 20 |
| Abbildungsverzeichnis | 23 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 25 |
| | |
| ThemenCheck-Überblick | 28 |
| | |
| 1 Hintergrund | 28 |
| 1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag..... | 28 |
| 1.2 Medizinischer Hintergrund..... | 28 |
| 1.2.1 Kontroverse: Dauer der Antibiotikatherapie..... | 28 |
| 1.2.2 Akute Otitis media | 29 |
| 1.2.3 Ambulant erworbene Lungenentzündung | 31 |
| 1.3 Versorgungssituation | 34 |
| 1.3.1 Akute Otitis media | 34 |
| 1.3.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung | 34 |
| 1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden | 35 |
| 2 Fragestellungen | 36 |
| 3 Methoden..... | 37 |
| 3.1 Methoden Nutzenbewertung..... | 37 |
| 3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung..... | 39 |
| 3.3 Methoden ethische Aspekte | 41 |
| 3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte | 41 |
| 3.5 Austausch mit Betroffenen | 43 |
| 4 Ergebnisse: Nutzenbewertung..... | 44 |
| 4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung | 44 |
| 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien | 44 |
| 4.2.1 Akute Otitis media | 44 |
| 4.2.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung | 46 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.3 | Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte | 48 |
| 4.3.1 | Akute Otitis media | 48 |
| 4.3.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung | 50 |
| 4.4 | Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse | 52 |
| 4.4.1 | Akute Otitis media | 52 |
| 4.4.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung | 53 |
| 4.5 | Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten | 54 |
| 4.5.1 | Ergebnisse zum Endpunkt Therapieerfolg..... | 54 |
| 4.5.1.1 | Akute Otitis media | 54 |
| 4.5.1.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung..... | 57 |
| 4.5.2 | Ergebnisse zum Endpunkt Wiederauftreten der Infektion | 59 |
| 4.5.2.1 | Akute Otitis media | 59 |
| 4.5.2.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung..... | 63 |
| 4.5.3 | Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität..... | 64 |
| 4.5.3.1 | Akute Otitis media | 64 |
| 4.5.3.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung..... | 64 |
| 4.5.4 | Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse | 65 |
| 4.5.4.1 | Akute Otitis media | 65 |
| 4.5.4.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung..... | 67 |
| 4.5.5 | Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität | 69 |
| 4.5.6 | Ergebnisse zum ergänzenden Endpunkt Therapietreue | 69 |
| 4.5.6.1 | Akute Otitis media | 70 |
| 4.5.6.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung..... | 71 |
| 4.5.7 | Ergebnisse zu ergänzenden mikrobiologischen Endpunkten..... | 71 |
| 4.5.7.1 | Akute Otitis media | 71 |
| 4.5.7.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung..... | 72 |
| 4.6 | Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse | 73 |
| 4.6.1 | Akute Otitis media | 73 |
| 4.6.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung | 76 |
| 5 | Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung | 79 |
| 5.1 | Interventionskosten..... | 79 |
| 5.2 | Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen..... | 86 |
| 5.2.1 | Ergebnisse der Informationsbeschaffung..... | 86 |
| 5.2.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien..... | 86 |
| 5.2.3 | Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen | 87 |

| | | |
|----------------------------------|--|------------|
| 6 | Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte | 90 |
| 6.1 | Ergebnisse zu ethischen Aspekten | 90 |
| 6.2 | Ergebnisse zu sozialen Aspekten | 96 |
| 6.3 | Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten..... | 101 |
| 6.4 | Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten | 105 |
| 6.5 | Ergebnisse zu Umwelt- und Klimaaspekten | 107 |
| 7 | Domänenübergreifende Zusammenführung der Ergebnisse..... | 109 |
| 8 | Diskussion..... | 111 |
| 8.1 | ThemenCheck-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen..... | 113 |
| 8.1.1 | Akute Otitis media | 113 |
| 8.1.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung | 114 |
| 8.2 | ThemenCheck-Bericht im Vergleich zu Leitlinien..... | 114 |
| 8.2.1 | Akute Otitis media | 114 |
| 8.2.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung | 116 |
| 8.3 | Limitationen und kritische Reflexion des Vorgehens..... | 118 |
| 9 | Schlussfolgerung | 122 |
| ThemenCheck-Details | | 127 |
| A1 | Projektverlauf..... | 127 |
| A1.1 | Zeitlicher Verlauf des Projekts..... | 127 |
| A1.2 | Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf | 128 |
| A2 | Details der Methoden – Methodik gemäß ThemenCheck-Berichtsprotokoll | 130 |
| A2.1 | Nutzenbewertung..... | 130 |
| A2.1.1 | Kriterien für den Einschluss von Studien..... | 130 |
| A2.1.2 | Informationsbeschaffung | 132 |
| A2.1.3 | Informationsbewertung und -synthese..... | 135 |
| A2.2 | Gesundheitsökonomische Bewertung | 140 |
| A2.2.1 | Interventionskosten..... | 140 |
| A2.2.2 | Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen..... | 140 |
| A2.2.2.1 | Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht | 140 |
| A2.2.2.2 | Fokussierte Informationsbeschaffung | 141 |
| A2.2.2.3 | Informationsbewertung..... | 142 |
| A2.2.2.4 | Informationsanalyse und -synthese..... | 142 |
| A2.3 | Ethische Aspekte..... | 142 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| A2.3.1 | Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen..... | 142 |
| A2.3.2 | Informationsbeschaffung | 143 |
| A2.3.3 | Informationsaufbereitung | 143 |
| A2.4 | Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte | 144 |
| A2.4.1 | Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen sowie von Umwelt- und Klimaaspekten | 144 |
| A2.4.2 | Informationsbeschaffung | 144 |
| A2.4.3 | Informationsaufbereitung | 145 |
| A2.5 | Domänenübergreifende Zusammenführung..... | 146 |
| A3 | Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung | 148 |
| A3.1 | Informationsbeschaffung | 148 |
| A3.1.1 | Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten | 148 |
| A3.1.2 | Umfassende Informationsbeschaffung | 148 |
| A3.1.2.1 | Primäre Informationsquellen..... | 148 |
| A3.1.2.1.1 | Bibliografische Datenbanken | 148 |
| A3.1.2.1.2 | Studienregister | 150 |
| A3.1.2.2 | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken..... | 150 |
| A3.1.2.2.1 | Anwendung weiterer Suchtechniken | 151 |
| A3.1.2.2.2 | Autorinnen- und Autorenanfragen | 151 |
| A3.1.3 | Resultierender Studienpool..... | 151 |
| A3.1.4 | Studien ohne berichtete Ergebnisse | 152 |
| A3.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien | 153 |
| A3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 153 |
| A3.2.1.1 | Akute Otitis media | 153 |
| A3.2.1.2 | Ambulant erworbene Lungenentzündung..... | 174 |
| A3.2.2 | Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.... | 189 |
| A3.3 | Patientenrelevante Endpunkte..... | 192 |
| A3.3.1 | Endpunkt Therapieerfolg..... | 192 |
| A3.3.1.1 | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial | 192 |
| A3.3.1.2 | Ergebnisse Akute Otitis media | 195 |
| A3.3.1.3 | Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung | 200 |
| A3.3.2 | Endpunkt Wiederauftreten der Infektion | 207 |
| A3.3.2.1 | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial | 207 |
| A3.3.2.2 | Ergebnisse Akute Otitis media | 210 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| A3.3.2.3 | Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung | 214 |
| A3.3.3 | Endpunkt Mortalität | 217 |
| A3.3.3.1 | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial | 217 |
| A3.3.3.2 | Ergebnisse Akute Otitis media | 219 |
| A3.3.3.3 | Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung | 222 |
| A3.3.4 | Endpunkt unerwünschte Ereignisse | 225 |
| A3.3.4.1 | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial | 225 |
| A3.3.4.2 | Ergebnisse Akute Otitis media | 228 |
| A3.3.4.3 | Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung | 234 |
| A3.3.5 | Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität..... | 240 |
| A3.3.6 | Ergänzender Endpunkt Therapietreue | 241 |
| A3.3.6.1 | Ergebnisse Akute Otitis media | 241 |
| A3.3.6.2 | Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung | 244 |
| A3.3.7 | Ergänzende mikrobiologische Endpunkte | 247 |
| A3.3.7.1 | Ergebnisse Akute Otitis media | 247 |
| A3.3.7.2 | Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung | 254 |
| A3.3.8 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 257 |
| A4 | Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung..... | 258 |
| A4.1 | Bestimmung der Interventionskosten | 258 |
| A4.2 | Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen..... | 283 |
| A4.2.1 | Fokussierte Informationsbeschaffung..... | 283 |
| A4.2.1.1 | Primäre Informationsquellen..... | 283 |
| A4.2.1.2 | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken..... | 284 |
| A4.2.1.3 | Resultierender Studienpool | 284 |
| A4.2.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien | 285 |
| A4.2.2.1 | Studiendesign..... | 285 |
| A4.2.2.2 | Inputparameter..... | 289 |
| A4.2.3 | Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen | 291 |
| A4.2.4 | Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit | 293 |
| A4.2.4.1 | Bewertung der Berichtsqualität..... | 293 |
| A4.2.4.2 | Bewertung der Übertragbarkeit | 297 |
| A5 | Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte | 299 |
| A5.1 | Ethische Aspekte..... | 299 |
| A5.1.1 | Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie | 299 |
| A5.1.2 | Identifizierte ethische Aspekte..... | 299 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| A5.2 | Soziale Aspekte | 303 |
| A5.2.1 | Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie..... | 303 |
| A5.2.2 | Identifizierte soziale Aspekte | 303 |
| A5.3 | Rechtliche Aspekte | 314 |
| A5.3.1 | Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie..... | 314 |
| A5.3.2 | Identifizierte rechtliche Aspekte | 314 |
| A5.4 | Organisatorische Aspekte | 325 |
| A5.4.1 | Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie | 325 |
| A5.4.2 | Identifizierte organisatorische Aspekte..... | 325 |
| A5.5 | Umwelt- und Klimaaspekte | 328 |
| A5.5.1 | Recherche zu Umwelt- und Klimaaspekten der zu bewertenden Technologie | 328 |
| A5.5.2 | Identifizierte Umwelt- und Klimaaspekte..... | 328 |
| A6 | Literatur | 331 |
| A7 | Topics des EUnetHTA Core Models | 356 |
| A8 | Studienlisten | 357 |
| A8.1 | Studienlisten Nutzenbewertung | 357 |
| A8.1.1 | Liste der gesichteten systematischen Übersichten..... | 357 |
| A8.1.2 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung | 359 |
| A8.1.3 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche | 359 |
| A8.1.4 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus weiteren Suchtechniken | 366 |
| A8.2 | Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung | 367 |
| A8.2.1 | Liste der gesichteten systematischen Übersichten..... | 367 |
| A8.2.2 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema | 367 |
| A8.3 | Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten sowie Umwelt- und Klimaaspekten | 369 |
| A8.3.1 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten | 369 |
| A8.3.2 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten..... | 371 |
| A8.3.3 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten..... | 377 |
| A8.3.4 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten | 378 |
| A8.3.5 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu Umwelt- und Klimaaspekten ... | 380 |
| A9 | Suchstrategien | 383 |
| A9.1 | Suchstrategien zur Nutzenbewertung | 383 |
| A9.1.1 | Bibliografische Datenbanken..... | 383 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| A9.1.2 | Studienregister | 389 |
| A9.2 | Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung..... | 392 |
| A9.3 | Orientierende Recherchen | 397 |
| A10 | Zentrale Ergebnisse aus den Betroffeneninterviews | 399 |
| A11 | Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin..... | 403 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte bei AOM | 48 |
| Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte bei CAP | 50 |
| Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte bei AOM | 73 |
| Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte bei CAP | 76 |
| Tabelle 5: Beschreibung der Kosten ausgewählter Arzneimittel | 81 |
| Tabelle 6: Besonderheiten der rechtlichen Aspekte bei einer verkürzten Antibiotikatherapie bei AOM / CAP | 103 |
| Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung | 132 |
| Tabelle 8: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit | 139 |
| Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung | 141 |
| Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente | 150 |
| Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung | 151 |
| Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu AOM | 153 |
| Tabelle 13: Definition des Endpunktes Therapieerfolg zu AOM | 159 |
| Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien zu AOM | 161 |
| Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu AOM | 165 |
| Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu CAP | 174 |
| Tabelle 17: Definition des Endpunktes Therapieerfolg zu CAP | 179 |
| Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien zu CAP | 181 |
| Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu CAP | 184 |
| Tabelle 20: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial zu AOM und CAP | 189 |
| Tabelle 21: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Therapieerfolg | 192 |
| Tabelle 22: Ergebnisse – Endpunkt 1: Therapieerfolg bei AOM | 195 |
| Tabelle 23: Ergebnisse – Endpunkt 1: Therapieerfolg bei CAP | 200 |
| Tabelle 24: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Wiederauftreten der Infektion.... | 207 |
| Tabelle 25: Ergebnisse – Endpunkt 2: Wiederauftreten der Infektion bei AOM | 210 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 26: Ergebnisse – Endpunkt 2: Wiederauftreten der Infektion bei CAP..... | 214 |
| Tabelle 27: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Mortalität | 217 |
| Tabelle 28: Ergebnisse – Endpunkt 3: Mortalität bei AOM..... | 219 |
| Tabelle 29: Ergebnisse – Endpunkt 3: Mortalität bei CAP | 222 |
| Tabelle 30: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Unerwünschte Ereignisse..... | 225 |
| Tabelle 31: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei AOM..... | 228 |
| Tabelle 32: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei CAP..... | 234 |
| Tabelle 33: Ergebnisse – Endpunkt 6 (ergänzend): Therapietreue bei AOM..... | 241 |
| Tabelle 34: Ergebnisse – Endpunkt 6 (ergänzend): Therapietreue bei CAP | 244 |
| Tabelle 35: Ergebnisse – Endpunkt 7.1 (ergänzend): Bakteriologische Resistenzen bei AOM..... | 247 |
| Tabelle 36: Ergebnisse – Endpunkt 7.2 (ergänzend): Bakterieneradikation bei AOM..... | 251 |
| Tabelle 37: Ergebnisse – Endpunkt 7.1 (ergänzend): Bakteriologische Resistenzen bei CAP | 254 |
| Tabelle 38: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention bei Kindern..... | 259 |
| Tabelle 39: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention bei Erwachsenen oder älteren Kindern..... | 260 |
| Tabelle 40: Art und Anzahl der zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention | 262 |
| Tabelle 41: Zuzahlungen | 262 |
| Tabelle 42: Interventionskosten der Prüfinterventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin 250 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft)..... | 263 |
| Tabelle 43: Interventionskosten der Prüfinterventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin AL 1000 bei Erwachsenen über 18 Jahren | 269 |
| Tabelle 44: Interventionskosten der Prüfinterventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft) exemplarisch für einen Säugling mit 5 kg Körpergewicht..... | 271 |
| Tabelle 45: Interventionskosten der Prüfinterventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft) exemplarisch für ein Kind mit 19 kg Körpergewicht | 274 |
| Tabelle 46: Interventionskosten der Prüfinterventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 200 mg für Erwachsene über 18 Jahren..... | 277 |
| Tabelle 47: Interventionskosten der Prüfinterventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin/Clavulansäure Micro labs 875 mg / 125 mg..... | 280 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 48: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung | 284 |
| Tabelle 49: Studiencharakteristika | 285 |
| Tabelle 50: Studiencharakteristika begleitende gesundheitsökonomische Evaluation | 286 |
| Tabelle 51: Modell..... | 287 |
| Tabelle 52: Daten zum Nutzen | 289 |
| Tabelle 53: Daten zu Nutzwerten..... | 289 |
| Tabelle 54: Daten zu Kosten..... | 290 |
| Tabelle 55: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität | 291 |
| Tabelle 56: Bewertung der Berichtsqualität | 293 |
| Tabelle 57: Bewertung der Übertragbarkeit | 297 |
| Tabelle 58: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten..... | 300 |
| Tabelle 59: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten..... | 304 |
| Tabelle 60: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten | 315 |
| Tabelle 61: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten.. | 326 |
| Tabelle 62: Informationsaufbereitung zu den identifizierten Umwelt- und Klimaaspekten. | 329 |
| Tabelle 63: Domänen des EUnetHTA Core Models..... | 356 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA: Überblicksartige Darstellung der wesentlichen Ergebnisse der verschiedenen Domänen..... | 110 |
| Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Nutzenbewertung..... | 149 |
| Abbildung 3: Qualitative Zusammenfassung zum Endpunkt Therapieerfolg bei AOM für Amoxicillin-Clavulansäure 5 vs. 10 Tage, vorrangiger relevanterer Auswertungszeitpunkt..... | 198 |
| Abbildung 4: Metaanalyse zum Endpunkt Therapieerfolg bei AOM für Amoxicillin-Clavulansäure 5 vs. 10 Tage, späterer Auswertungszeitpunkt..... | 199 |
| Abbildung 5: Metaanalyse zum Endpunkt Therapieerfolg bei AOM für Cephalosporine der 3. Generation 5 vs. 10 Tage, vorrangiger relevanterer Auswertungszeitpunkt | 199 |
| Abbildung 6: Metaanalyse zum Endpunkt Therapieerfolg bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 / 7 / 10 Tage, vorrangiger relevanterer Auswertungszeitpunkt | 203 |
| Abbildung 7: Metaanalyse zum Endpunkt Therapieerfolg bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage, früherer Auswertungszeitpunkt..... | 204 |
| Abbildung 8: Metaanalyse zum Endpunkt Therapieerfolg bei CAP für Amoxicillin 5 vs. 10 Tage, vorrangiger relevanterer Auswertungszeitpunkt | 204 |
| Abbildung 9: Metaanalyse zu Therapieerfolg bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage unter Ausschluss von MASCOT (2002), vorrangiger relevanterer Auswertungszeitpunkt | 205 |
| Abbildung 10: Metaanalyse zu Therapieerfolg bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage unter Ausschluss von MASCOT (2002), früherer Auswertungszeitpunkt | 206 |
| Abbildung 11: Qualitative Zusammenfassung zum Endpunkt Wiederauftreten der Infektion bei AOM für Amoxicillin-Clavulansäure 5 vs. 10 Tage | 213 |
| Abbildung 12: Metaanalyse zum Endpunkt Wiederauftreten der Infektion bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage..... | 216 |
| Abbildung 13: Metaanalyse zum Endpunkt Mortalität bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 / 7 / 10 Tage..... | 224 |
| Abbildung 14: Metaanalyse zum UE Durchfall bei AOM für Amoxicillin-Clavulansäure 5 vs. 10 Tage | 232 |
| Abbildung 15: Qualitative Zusammenfassung zum UE Ausschlag bei AOM für Amoxicillin-Clavulansäure 5 vs. 10 Tage..... | 233 |
| Abbildung 16: Metaanalyse zum Endpunkt (sonstige) unerwünschte Ereignisse bei AOM für Cephalosporine der 3. Generation 5 vs. 10 Tage..... | 233 |
| Abbildung 17: Metaanalyse zum Endpunkt (sonstige) unerwünschte Ereignisse bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage | 239 |
| Abbildung 18: Metaanalyse zu Hospitalisierungen bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage | 239 |

Abbildung 19: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion –
gesundheitsökonomische Evaluationen..... 283

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AAP | Apothekenabgabepreis |
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| AMG | Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln |
| AMVV | Arzneimittelverschreibungsverordnung |
| AOM | Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung) |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BGB | Bürgerliches Gesetzbuch |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BVKJ | Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte |
| CAP | Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung) |
| CAP-IT | CAP: a protocol for a randomised controlled trial |
| CAPNETZ | Kompetenznetz Ambulant Erworbener Pneumonie |
| CHEERS | Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel) |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CPI | Consumer price index (Verbraucher-Preis-Index) |
| DAKJ | Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin |
| DEGAM | Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin |
| DGHNO-KHC | Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. |
| DGKJ | Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde |
| DGP | Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin |
| DGPI | Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie |
| DRG | Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen) |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur |
| EUnetHTA | European network for Health Technology Assessment |
| EUR / € | Euro |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |

| | |
|------------|--|
| GOÄ | Gebührenordnung für Ärzte |
| GPP | Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie |
| HNO | Hals-Nasen-Ohren |
| HTA | Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung) |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) |
| IFA | Informationsstelle für Arzneispezialitäten |
| INCLIN | International clinical epidemiology network |
| INR | indische Rupien |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISCAP | Indian Study for CAP |
| ITT | Intention-to-treat |
| k.A. | keine Angabe |
| kgKG | Kilogramm Körpergewicht |
| KI | Konfidenzintervall |
| MASCOT | Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy |
| mg | Milligramm |
| ml | Milliliter |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | Number needed to harm |
| PP | Per-Protocol |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| QALY | Quality-adjusted life years (qualitätsadjustierte Lebensjahre) |
| RCT | Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RR | Relatives Risiko |
| SCOUT-CAP | Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| StGB | Strafgesetzbuch |
| SÜ | systematische Übersicht |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse |
| US AID | United States Agency for International Development |
| USD / US\$ | US Dollar |
| vs. | versus |

| | |
|-----|-----------------------------|
| VVG | Versicherungsvertragsgesetz |
|-----|-----------------------------|

ThemenCheck-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 Vorschläge für diese ThemenCheck-Berichte können auf der Website des IQWiG 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 -vertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von ThemenCheck-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 veröffentlicht.

Die ThemenCheck-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der ThemenCheck-Bericht über die Website des IQWiG (www.iqwig.de) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse mit dem Titel „ThemenCheck kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht.

1.2 Medizinischer Hintergrund

1.2.1 Kontroverse: Dauer der Antibiotikatherapie

Die Anwendung von Antibiotika ist immer mit der Gefahr verbunden, dass sich Resistenzen entwickeln. Um dieses Risiko zu verringern, wurde von vielen in der Infektionsmedizin praktizierenden Ärztinnen und Ärzten angenommen, dass eine ausreichend lange Behandlung notwendig sei – auch dann, wenn die Symptome der Patientinnen und Patienten bereits abgeklungen sind [1]. Mittlerweile propagieren viele Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler den Ansatz „shorter is better“. Beispielsweise wurde in einer im Fachjournal „JAMA Internal Medicine“ bereits im Jahr 2016 erschienenen Publikation darauf hingewiesen, dass eine ausgedehnte Antibiotikatherapie eine Resistenzentwicklung und -ausbreitung in den

meisten Fällen nicht verhindert [2]. Eine jede einzelne Antibiotikagabe kann Resistenzen induzieren [3], entsprechend kann möglicherweise jede weggelassene Antibiotikadosis den Resistenzdruck reduzieren. Eine Behandlung nach dem Abklingen der Symptome muss deshalb nicht zwingend fortgeführt werden. 1 Jahr später – im Jahr 2017 – wurde auch im „British Medical Journal“ appelliert, die Empfehlungen zur Dauer der Antibiotikatherapie generell zu überarbeiten [4]. Neben der Gefahr der Resistenzentwicklung, erfolgten diese Aufrufe auch vor dem Hintergrund, dass eine kürzere antibiotische Behandlungsdauer das Risiko für therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen (z. B. Darminfektionen) senken könnte. In der Zwischenzeit verglich eine Vielzahl von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) eine kürzere mit einer längeren (herkömmlichen) Antibiotikatherapie bei verschiedenen Infektionskrankheiten [5-7].

Angesichts der weiten Verbreitung von bakteriellen Infektionskrankheiten wie der akuten Otitis media (AOM; siehe Abschnitt 1.2.2) und der ambulant erworbenen Lungenentzündung (community-acquired pneumonia, CAP; siehe Abschnitt 1.2.3), die mit schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen einhergehen können, ist eine adäquate Behandlung sowohl für die Betroffenen als auch für die öffentliche Gesundheit von erheblicher Bedeutung. Im geplanten ThemenCheck-Bericht wird deshalb untersucht, ob eine kürzere Antibiotikatherapie im Vergleich zu einer längeren, herkömmlichen Therapiedauer bei den oben genannten häufig auftretenden Infektionskrankheiten gleich wirksam ist und möglicherweise das Risiko von unerwünschten Wirkungen und die Entstehung von Antibiotikaresistenzen minimiert.

1.2.2 Akute Otitis media

Ätiologie

Die AOM ist eine akute entzündliche Erkrankung des Mittelohrs mit besonderer Beteiligung der Paukenhöhle, welche häufig im Rahmen eines Infekts der oberen Atemwege auftritt [8]. Aufgrund der bei Kindern kürzeren und flacher verlaufenden Tuba auditiva (Röhre, die die Paukenhöhle mit dem Nasen-Rachenraum verbindet), können Erreger in Folge einer Rhinitis (Schnupfen) oder Tonsillopharyngitis (Rachen-Entzündung, oft mit Halsschmerzen) bei Schwellung der Schleimhäute und Abflussbehinderung leichter ins Mittelohr eindringen und eine Infektion hervorrufen. Zudem verschlechtert die im Zuge des Infekts geschwollene Schleimhaut des Nasen-Rachenraums die Belüftung des Mittelohrs mit Unterdruck und begünstigt so eine Ausbreitung der Erreger in das Mittelohr.

Je nach Nachweismethode lassen sich im Verlauf einer akuten Otitis media in bis zu 900 von 1000 aller Erkrankten Bakterien isolieren [9]. Zu den häufigsten bakteriellen Erregern einer AOM zählen *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) und *Haemophilus influenzae*, gefolgt von *Moraxella catarrhalis* [10].

Epidemiologie

Insgesamt treten jedes Jahr weltweit etwa 709 Millionen Fälle von AOM auf [11,12]. Die Hälfte dieser Infektionen betrifft Kinder unter 5 Jahren. In Deutschland liegt die Prävalenz bei Kindern im 1. Lebensjahr bei etwa 200 von 1000 Kindern, im 2. und 3. Lebensjahr bei etwa 300 von 1000 und bei Kindern bis zum 6. Lebensjahr bei etwa 600 von 1000 [13,14]. Die AOM zählt somit auch zu den häufigsten Gründen für Arztbesuche und Antibiotikaverordnungen im Kindesalter [15,16].

Klinische Symptomatik und Diagnosestellung

Leitsymptome einer AOM sind akut einsetzende Ohrenscherzen (meist einseitig) in Verbindung mit einem reduzierten Allgemeinzustand (einschließlich Fieber) und Hörstörungen. Häufig wird bei Kleinkindern ein Greifzwang zum Ohr beobachtet, der aber alleinig nicht spezifisch ist [17]. So leiden lediglich 100 von 1000 aller Kinder mit einem Greifzwang unter einer AOM [18]. Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind Ohren- und Kopfschmerzen sowie Schwerhörigkeit auf dem betroffenen Ohr meist eindeutiger Symptome [19]. Notwendige Kriterien zur Stellung der Diagnose AOM sind folgende [20,21]:

- akuter Symptombeginn mit Fieber, Unruhe und reduziertem Allgemeinzustand
- Otagie (Ohrenscherzen) und Rötung des Trommelfells
- otoskopisch (mit Ohrspiegelung) nachgewiesener Paukenerguss und Vorwölbung des Trommelfells (ggf. Spiegel, Blasen, Auftreten einer Otorrhö [Ohrausfluss])

Zudem wird darauf hingewiesen, dass das akute Auftreten von klinischen Symptomen (wie Ohrenscherzen, Otorrhö, Fieber) und / oder eine Rötung des Trommelfells die Diagnose AOM zwar unterstützt, aber allein nicht ausreichend ist [17,22]. Die Diagnose AOM soll erst gestellt werden, wenn zusätzlich ein Paukenerguss vorliegt.

Ähnliche diagnostische Kriterien werden auch von internationalen Leitlinien, wie der Leitlinie der American Academy of Pediatrics (AAP) [23], empfohlen.

Therapie

Da in der Initialphase einer AOM überwiegend respiratorische Viren die Auslöser sind, wird bei ansonsten gesunden Kindern empfohlen, Ohrenscherzen initial mit Standardanalgetika (Paracetamol oder Ibuprofen) zu behandeln [23]. Darüber hinaus können beim Vorliegen einer Rhinosinusitis (Erkältung) zusätzlich abschwellende Nasentropfen verwendet werden. Eine direkte Antibiotikagabe soll in folgenden Fällen erfolgen [21,24]:

- Alter: < 6 Monate
- Alter: < 2. Lebensjahr mit bilateraler (beidseitiger) AOM mit Fieber (mit / ohne Otorrhö) oder bei keiner Symptomverbesserung nach 24 Stunden

- AOM mit mäßigen bis starken Ohrenschmerzen oder Temperatur $\geq 39,0$ °C
- schwerer oder protrahierter Verlauf (48 bis 72 Stunden nach Symptombeginn)
- persistierende, eitrig Otorrhö
- beim Vorliegen von Risikofaktoren (z. B. otogene Komplikation, Immundefizienz, Down-Syndrom, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Cochlea-Implantat-Träger, Influenza)
- keine Symptombesserung innerhalb 48 Stunden nach erster Arztkonsultation
- Verlaufskontrolle innerhalb der ersten 3 Tage nicht sicher möglich

Als Antibiotikum der ersten Wahl gilt Amoxicillin in einer Dosis von 50 mg / kg pro Tag in 3 Einzeldosen [23]. Liegt eine Penicillinallergie vor, können Cefuroxim oder Cefpodoxim verordnet werden [18]. Bei Kindern bis einschließlich zum 2. Lebensjahr sowie bei Kindern mit schweren Erkrankungen (ohne Altersbeschränkung) wird eine Behandlungszeit von 10 Tagen empfohlen. Bei 3- bis 6-Jährigen liegt die empfohlene Therapiedauer bei 7 Tagen und bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr zwischen 5 und 7 Tagen [23,25]. Die empfohlene Behandlungsdauer variiert jedoch weltweit. Häufig wird auch keine antibiotische Behandlung verordnet [26].

Krankheitslast

Die Spontanheilungsrate bei der AOM ist hoch und es kommt nur selten zu Komplikationen. Die Komplikationen werden in extrakraniell (außerhalb des Schädels, z. B. Mastoiditis) und intrakraniell (innerhalb des Schädels, z. B. otogene Meningitis (Hirnhautentzündung)) unterteilt. Darüber hinaus kann der mit einer AOM assoziierte Hörverlust zu Verhaltensänderungen und Verzögerungen in der Kommunikation führen [24]. Die Krankheit kann auch zu verpassten Tagen in der Schule oder der Kindertagesstätte führen, was Auswirkungen auf die Bildung und soziale Interaktion des Kindes haben kann. Darüber hinaus könnten Eltern, deren Kinder häufig von akuter Otitis media betroffen sind, aufgrund zahlreicher Arztbesuche zusätzlich belastet werden [27].

1.2.3 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Ätiologie

Eine Pneumonie (Lungenentzündung) ist eine infektiöse, durch virale oder bakterielle Erreger bzw. Pilze ausgelöste Entzündung des Lungenparenchyms (Lungengewebe, funktioneller Bestandteil der Lunge, der für den Gasaustausch zwischen der Atemluft und dem Blut verantwortlich ist) [28]. Aufgrund der Konsequenzen für das diagnostische und therapeutische Vorgehen wird zwischen einer ambulant erworbenen („community-acquired pneumonia“, CAP) und einer im Krankenhaus erworbenen („hospital-acquired pneumonia“, HAP) Lungenentzündung unterschieden. Entscheidend für eine CAP ist, dass die Symptome außerhalb eines Krankenhausaufenthalts beginnen bzw. (wegen der Inkubationszeit)

innerhalb von 48 Stunden nach einer stationären Aufnahme [29,30]. Neben einer allgemein erhöhten Infektanfälligkeit, die sich u. a. auch in einer verminderten Antikörperantwort nach Pneumokokkenimpfung ausdrücken kann, spielt die Polymorbidität im Alter und der eingeschränkte funktionelle Status vieler Seniorinnen und Senioren eine wichtige Rolle [28].

Das Erregerspektrum der CAP ist in Mitteleuropa in den letzten Dekaden relativ konstant. Die am häufigsten identifizierten Pathogene (krankheitsauslösende Bakterien) bei einer CAP sind *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken), *Haemophilus influenzae*, atypische Bakterien (z. B. Mykoplasmen) und Viren (u. a. „respiratory syncytial virus“ [RS Virus] sowie Influenza [Grippe] A und B Viren) [31]. Die Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler CAP ist eine Herausforderung, da auch der Nachweis eines Virus eine gleichzeitige Infektion mit Bakterien nicht ausschließt [30].

Epidemiologie

Die CAP ist eine häufige Infektionserkrankung in den westlichen Industrienationen und geht von allen Infektionskrankheiten mit der höchsten Mortalität einher [32]. Sie kommt vor allem bei Kindern bis zum 10. Lebensjahr und bei älteren Erwachsenen zwischen dem 60. und 90. Lebensjahr vor [33]. In Deutschland treten jährlich etwa 500 000 Fälle von CAP auf, wobei die Inzidenz mit fortschreitendem Lebensalter zunimmt [34]. Im Jahr 2019 wurden 255 000 Patientinnen und Patienten mit CAP hospitalisiert, von denen 130 von 1000 Erkrankten während des Krankenhausaufenthalts verstarben [32]. Im Vergleich dazu liegt die Mortalität bei Patientinnen und Patienten, die keinen schwerwiegenden Verlauf aufzeigen, bei unter 10 von 1000 Erkrankten [34]. Betrachtet man ausschließlich Kinder unter 5 Jahren, so sind nach Angaben der World Health Organisation (WHO) weltweit etwa 200 von 1000 Todesfällen in dieser Altersgruppe auf eine untere Atemwegsinfektion zurückzuführen (darunter entfallen 90% auf eine Lungenentzündung) [30]. Kinder aus ressourcenarmen Ländern sind dabei am stärksten betroffen. In Mittel- und Nordeuropa erleiden pro Jahr 3 von 1000 Kindern im Alter von 0 bis 16 Jahren eine Lungenentzündung [35-37]. Auch wenn die Prognose für Kinder mit CAP in westlichen Ländern vergleichsweise gut ist [31], ist die CAP ein häufiger Grund für ambulante Vorstellungen und eine antibiotische Behandlung [38].

Klinische Symptomatik und Diagnosestellung

Die Symptome einer Lungenentzündung können in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen und Patienten variieren und sind oft unspezifisch. Die Diagnose der Pneumonie wird in erster Linie klinisch gestellt. Diagnosekriterien nach entsprechenden S3-Leitlinien sind [29,30]:

- Allgemeinsymptome wie Fieber (kann bei älteren Patientinnen und Patienten fehlen)
- respiratorische Symptome wie Husten, aber auch Tachypnoe (beschleunigte Atmung), Dyspnoe (Kurzatmigkeit) und atemabhängige Thoraxschmerzen (Brustschmerzen) bei Pleurabeteiligung (Lungenfellbeteiligung)

- neurologische Symptome wie Desorientiertheit besonders bei älteren Patientinnen und Patienten

Die Diagnose wird durch neu aufgetretene oder progrediente Röntgeninfiltrate bestätigt. Falls die Durchführung der Röntgenuntersuchung in der Praxis nicht möglich ist, kann ein eindeutiger fokaler Auskultationsbefund, der sich durch abnormale Atemgeräusche in Form von feinblasigen Rasselgeräuschen bemerkbar macht, als gleichwertig betrachtet werden. Auf eine Röntgenuntersuchung kann dann initial verzichtet werden. Wesentliches Ziel der klinischen Diagnose ist die Abgrenzung der CAP von der wesentlich häufigeren akuten Bronchitis: nur bei etwa 50 von 1000 Erkrankten mit respiratorischen Symptomen, die auf eine Infektion der unteren Atemwege hinweisen, wurde in der Praxis eine CAP diagnostiziert [28]. Diese Unterscheidung ist insofern wichtig, da eine akute Bronchitis im Gegensatz zur CAP nicht mit Antibiotika behandelt werden sollte. Außerdem bedarf die Diagnose CAP eines erhöhten Überwachungsbedarfs.

Therapie

Die Symptome von Patientinnen und Patienten mit CAP werden mit unterstützenden Maßnahmen gelindert. Diese umfassen die Gabe von ausreichend Flüssigkeit, fiebersenkenden Mitteln, Analgetika und ggf. Sauerstoff [29,30]. Darüber hinaus erfolgt meist der Einsatz von Antibiotika, in der Regel ohne Nachweis des Erregers [39]. In den gegenwärtigen nationalen und internationalen Leitlinien wird einheitlich Amoxicillin als Antibiotikum der ersten Wahl, sowohl für Kinder als auch für Erwachsene, empfohlen [29,30,40]. Wenn ein atypischer Erreger als Ursache nicht ausgeschlossen werden kann, kann ein Makrolid (z. B. Azithromycin oder Clarithromycin) verwendet werden. Liegt eine Penicillinallergie oder -unverträglichkeit vor, werden ebenfalls Makrolide (bevorzugt im Kindesalter) oder Fluorchinolone, z. B. Moxifloxacin oder Levofloxacin empfohlen. Die antibiotische Therapie der CAP erfolgt bei nicht vorerkrankten Patientinnen und Patienten oral über 5 bis 7 Tage [41]. Die Empfehlungen zur Therapiedauer sind jedoch nicht konsistent, auch wenn generell in den letzten Jahren eine Tendenz zu kürzeren Therapiedauern zu verzeichnen war.

Krankheitslast

Gerade bei jüngeren Menschen trägt die CAP erheblich zur Arbeitsunfähigkeit bei [42-44]. Ältere und multimorbide Patientinnen und Patienten müssen häufig aufgrund von Hypoxämie (Sauerstoffmangel) hospitalisiert werden und es besteht ein Risiko für lebensbedrohliche akute kardiale Komplikationen [45,46].

1.3 Versorgungssituation

1.3.1 Akute Otitis media

Die akute Mittelohrentzündung ist eine der häufigsten Erkrankungen, mit der Kinderärztinnen und -ärzte konfrontiert werden. Obwohl die Spontanheilungsrate hoch ist, besteht die Sorge vor schwerwiegenden Komplikationen. Insgesamt erfolgen 900 von 1000 Medikamentenverordnungen im 1. und 2. Lebensjahr aufgrund der Diagnose AOM. Allein die direkten Behandlungskosten belaufen sich in Deutschland jährlich auf über 50 Millionen Euro [47].

Obwohl die Erkrankung und deren Behandlung durch eine Vielzahl von Studien untersucht worden ist, erscheint das therapeutische Vorgehen in der Versorgung der Patientinnen und Patienten uneinheitlich im Hinblick auf die Dauer der antibiotischen Behandlung oder ob eine abwartende Haltung im Sinne eines „watchful waiting“ angemessen sein könnte.

1.3.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Der Versorgungsbedarf respiratorischer Erkrankungen unterliegt saisonalen Schwankungen [48]. Im Jahr 2015 gingen in Deutschland 12 von 100 der gesamten Sterbefälle auf respiratorische Erkrankungen (ICD-10: J00–J99 einschließlich C33–C34) zurück [49]. In Europa liegen die jährlichen Gesamtkosten für eine Pneumonie bei schätzungsweise 10,1 Milliarden Euro [42]. Kosten, die nur durch die Diagnose CAP verursacht werden, konnten für Deutschland nicht identifiziert werden.

Bei der CAP nehmen Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmediziner eine Schlüsselstellung ein. Geht man davon aus, dass das Verhältnis zwischen ambulant und stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit CAP bei 2:1 liegt, muss jährlich mit über 500 000 CAP Diagnosen in Deutschland gerechnet werden [32,34,43].

Kinder mit einer nicht schweren CAP können ambulant versorgt werden, wenn ihre medizinische Betreuung gesichert ist, die betreuenden Personen in Behandlungsmaßnahmen eingewiesen und über mögliche Alarmzeichen (Therapieversagen und Komplikationen) aufgeklärt wurden [30]. Außerdem sollten die Betreuungspersonen zur kurzfristigen Wiedervorstellung aufgefordert werden, wenn sich der Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten innerhalb von 48 Stunden nicht gebessert oder sogar verschlechtert hat. In diesem Fall sollte eine stationäre Aufnahme erwogen werden.

Ältere Erkrankte (≥ 65 Jahre) haben ein höheres Letalitätsrisiko, dennoch ist das höhere Alter als alleiniges Hospitalisierungskriterium nicht ausreichend. Weitere Kriterien, einschließlich (i) Hypoxämie, (ii) instabile Komorbiditäten, (iii) Komplikationen (z. B. Pleuraerguss) und (iv) soziale Faktoren (z. B. fehlende häusliche Versorgung), die eine stationäre Aufnahme erforderlich machen können, müssen daher mitberücksichtigt werden [29,30].

1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden

Der Themenvorschlagende sieht die Bedeutung von Antibiotika bei der Behandlung von Krankheiten. Er vermutet aber, dass Antibiotika oftmals auch dann noch angewendet werden, wenn dies eigentlich nicht mehr notwendig ist, weil Symptome bspw. bereits abgeklungen sind und sich Betroffene wieder gesund fühlen. Diese möglicherweise unnötig lange Einnahmedauer könne zu langfristigen Nebenwirkungen wie einer Bildung von Resistenzen führen. Daher stelle sich die Frage, ob eine kürzere im Vergleich zu einer längeren (herkömmlichen) Einnahmedauer von Antibiotika zu vergleichbaren Behandlungsergebnissen führt.

Aus diesem Vorschlag wurde von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ThemenCheck Medizin beim IQWiG eine HTA-Fragestellung entwickelt.

2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer kürzeren im Vergleich zu einer längeren (herkömmlichen) oralen Einnahmedauer von Antibiotika jeweils bei Kindern mit akuter Otitis media und Kindern und Erwachsenen mit ambulant erworbener Lungenentzündung,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte sowie von Umwelt- und Klimaaspekten, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

3 Methoden

3.1 Methoden Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten, die entweder an einer AOM oder einer CAP erkrankt sind. Für die Indikation AOM wurden nur Studien berücksichtigt, in denen Kinder (bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres) antibiotisch behandelt wurden. Für die Indikation CAP wurden sowohl Kinder als auch Erwachsene (ohne Alterseinschränkung) betrachtet. Die zu prüfende Intervention stellte die orale Behandlung mit Antibiotika mit kürzerer Einnahmedauer dar. Als Vergleichsintervention galt eine orale Behandlung mit Antibiotika mit längerer (herkömmlicher) Einnahmedauer. Die Vergleichsintervention musste bis auf die Einnahmedauer identisch zur Prüfintervention sein. Es wurden lediglich in Deutschland zugelassene Antibiotika betrachtet.

Für die Bewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Therapieerfolg
- Wiederauftreten der Infektionserkrankung
- Mortalität
- unerwünschte Ereignisse (einschließlich Hospitalisierung)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergänzend wurden mikrobiologische Endpunkte (mikrobiologische Heilungsrate / Eradikation, Nachweis von Antibiotikaresistenzen / Nachweis von multiresistenten Erregern) und die Therapietreue betrachtet. Eine Nichtunterlegenheit oder Überlegenheit kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte nicht ergeben.

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

Parallel zur Erstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls erfolgte eine systematische Suche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und der HTA Database. Eine orientierende Suche erfolgte zudem auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Hätte eine solche Basis-SÜ vorgelegen, wäre in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war, erfolgt. Da keine Basis-SÜ identifiziert werden konnte, erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten.

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 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 (getrennt nach Infektionskrankheit und verwendeten Antibiotika(-gruppen)) und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

In Bezug auf die klinischen Endpunkte Therapieerfolg, Wiederauftreten der Infektion, Mortalität und durch die Erkrankung bedingte unerwünschte Ereignisse (z.B. Hospitalisierungen) ist aus medizinisch-biologischer Sicht nicht zu erwarten, dass eine verkürzte Antibiotikatherapie eine bessere Wirksamkeit zeigt. Wegen möglicher Vorteile in Bezug auf Resistenzentwicklung oder Therapietreue, bei therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen oder in Bezug auf Therapiekosten kann daher bei den genannten Endpunkten auch eine Nichtunterlegenheit einer kürzeren Antibiotikatherapie einen individuellen und gesellschaftlichen Vorteil bedeuten [5,50]. Dafür darf die verkürzte Therapiedauer in Hinblick auf diese Endpunkte höchstens in akzeptablem, klinisch irrelevantem Maße schlechter sein als die längere Antibiotikatherapie [51]. Die Nichtunterlegenheit einer kürzeren im Vergleich zur längeren Antibiotikatherapie wurde daher anhand einer vordefinierten Schwelle (Nichtunterlegenheitsgrenze) untersucht, die allgemein nach klinischen und statistischen Kriterien festgelegt wird [51,52].

In den Richtlinien der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Bewertung von Medizinprodukten für die Behandlung bakterieller Infektionen für AOM [53] und CAP [54] werden für beide Krankheitsbilder für das Behandlungsergebnis Abweichungen von 10% als Nichtunterlegenheitsgrenzen empfohlen. Angelehnt an diese Empfehlungen wurde in diesem

ThemenCheck-Bericht für alle Endpunkte eine maximal 10% schlechtere Wirksamkeit als klinisch akzeptabel betrachtet. Daher wurden die Nichtunterlegenheitsgrenzen des relativen Risikos (RR) auf 0,9 (positives Ereignis) bzw. 1,1 (negatives Ereignis) festgelegt. Nichtunterlegenheit kann dementsprechend lediglich dann angenommen werden, wenn das (gepoolte) 95%-Konfidenzintervall vollständig oberhalb eines RR von 0,9 (positives Ereignis) oder unterhalb eines RR von 1,1 (negatives Ereignis) liegt. Wenn das 95%-Konfidenzintervall vollständig unterhalb eines RR von 0,9 (positives Ereignis) oder oberhalb eines RR von 1,1 (negatives Ereignis) liegt oder die Nichtunterlegenheitsgrenze schneidet, d.h. zum Teil oberhalb und zum Teil unterhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze liegt, kann unabhängig von der Lage des Effektschätzers keine Nichtunterlegenheit angenommen werden.

Bei mehreren verfügbaren Auswertungszeitpunkten wurde auf Basis der Richtlinien der EMA der vorrangig betrachtete Auswertungszeitpunkt auf 5 bis 10 Tage nach Therapieende für CAP und 1 bis 2 Tage nach Therapieende (und ggf. 14 bis 21 Tage nach Therapiebeginn) bei AOM festgelegt [53].

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage der Nichtunterlegenheit 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 lag kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit vor“ getroffen.

Darüber hinaus wurde beim Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bei Vorliegen einer Nichtunterlegenheit zusätzlich eine Prüfung auf Überlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie gegenüber der längeren Antibiotikatherapie durchgeführt. Ergänzende Endpunkte werden lediglich deskriptiv berichtet.

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung der Ergebnisse.

3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei wurden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die zusätzlich mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Sofern die Prüf- oder Vergleichsintervention aus mehreren Leistungen bestand, wurden alle Komponenten dargestellt. Für die anfallenden Leistungen wurden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, z. B. 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. Sofern notwendig, wurden

alternative Vorgehensweisen zur Bestimmung der Interventionskosten transparent dargestellt. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten sowie Zuzahlungen wurden getrennt ausgewiesen.

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien wurden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [55], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Es wurden sowohl gesundheitsökonomische Analysen aus klinischen Studien als auch gesundheitsökonomische Modellierungen eingeschlossen [56]. Wären diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert worden, wäre der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Prüfintervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen, erfolgt.

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

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

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wurde eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung in den Datenbanken MEDLINE und Embase sowie der HTA Database durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten gesichtet.

Die durch die Suche identifizierten Zitate wurden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien selektiert. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

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

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientierte sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022-Statement) [57].

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientierte sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [58].

Es wurden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machten.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität bzw. der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren wurden vergleichend beschrieben. Dabei wurden insbesondere auch Aspekte der Qualität der

dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert.

3.3 Methoden ethische Aspekte

Für die Informationsbeschaffung wurde eine orientierende Recherche in Ethik in der Medizin (ETHMED), Philosopher's Index, MEDLINE und Google Scholar durchgeführt (Suchstrategie in Abschnitt A9.3) und die Ergebnisse der Nutzenbewertung, der gesundheitsökonomischen Bewertung, der Bewertung der sozialen und der rechtlichen Aspekte sowie das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen auf ethische Argumente geprüft.

Die Prüfung der Dokumente erfolgte durch 1 Person. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Zusätzlich wurden „reflective thoughts“ [59], also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgte eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des ThemenCheck-Berichts stehen. Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten orientierte sich dabei an Marckmann (2015) [60]. Die Ergebnisse wurden tabellarisch dargestellt.

3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte sowie von Umwelt- und Klimaaspekten wurden orientierende Recherchen in verschiedenen angeführten Informationsquellen durchgeführt (Suchstrategien in Abschnitt A9.3) und weitere angeführte Dokumente auf mögliche soziale, rechtliche und / oder organisatorische Argumente sowie Umwelt- und Klimaaspekte geprüft:

- Soziale Aspekte: Die Datenbank MEDLINE; interessenabhängige Informationsquellen (z. B. Websites von Interessenvertretungen); in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien; in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien; das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen
- Rechtliche Aspekte: Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien einschließlich Kommentarliteratur mittels der Datenbanken JURIS und beck-online
- Organisatorische Aspekte: Die Datenbanken MEDLINE, Google Scholar, Leitliniendatenbank der AWMF; in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien; in die gesundheits-

ökonomische Bewertung eingeschlossene Studien; in die Bewertung zu ethischen oder sozialen Aspekten eingeschlossene Studien; das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

- Umwelt- und Klimaaspekte: Die Datenbanken MEDLINE, Google Scholar, Leitliniendatenbank der AWMF, HealthcareLCA Datenbank; das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente erfolgte durch 1 Person. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Zusätzlich wurden „reflective thoughts“ [59], also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale oder organisatorische Argumente sowie Umwelt- und Klimaaspekte, als Informationsquelle genutzt.

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

Soziale Aspekte

Soziale und soziokulturelle Aspekte im ThemenCheck-Bericht greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (z. B. Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an dem von Mozygamba 2016 [61] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im ThemenCheck-Bericht beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Autonomie von Patientinnen und Patienten). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientierte sich an dem von Brönneke 2016 [62] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Organisatorische Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientierte sich an dem von Perleth 2014 [63] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

Umwelt- und Klimaaspekte

Umwelt- und Klimaaspekte umfassen die Auswirkungen, die Gesundheitstechnologien auf die Umwelt haben, etwa aufgrund von CO₂-Emissionen bei Herstellung und Transport, aufgrund von toxischen Substanzen (vor allem während des Herstellungsprozesses) oder aufgrund von Abfällen (z. B. bei der Entsorgung des Produkts oder Verpackungsmaterialien). Zusätzlich kann die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen Auswirkungen auf die Umwelt haben, beispielsweise durch die Übertragung resistenter Bakterien über menschliche Ausscheidungen.

In der Informationsaufbereitung erfolgte eine deskriptive Darstellung möglicher Umwelt- und Klimaaspekte

- zu Treibhausgas-Emissionen (z. B. während der Produktion, Nutzung und Entsorgung, während des Transports),
- zu toxischen Substanzen (z. B. metabolische Nebenprodukte),
- zum Abfallmanagement (z. B. Recyclingfähigkeit, Abfallmenge, unsachgemäße Entsorgung von Arzneimittel)

sowie ggf. zu weiteren Aspekten (z. B. Antibiotikaresistenzen).

3.5 Austausch mit Betroffenen

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen, wurden Betroffene eingebunden.

Insgesamt wurden 2 Betroffene (1 Erwachsener und 1 Jugendlicher) mit Hilfe eines Interviewleitfadens innerhalb Einzelinterviews befragt. Die von den Betroffenen berichteten Eindrücke und Erfahrungen wurden für die Erstellung des Berichts (insbesondere für die Definition der patientenrelevanten Endpunkte, aber auch für die ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte) herangezogen.

4 Ergebnisse: Nutzenbewertung

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Es wurde keine systematische Übersicht als aktuell und hochwertig bewertet und als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung aus bibliographischen Datenbanken, Studienregistern und weiteren Suchtechniken ergab insgesamt 19 für die Fragestellungen relevante randomisierte kontrollierte Studien (22 Publikationen), welche die Einschlusskriterien erfüllten. Davon waren 12 Studien (12 Publikationen) zur Indikation AOM und 7 Studien (10 Publikationen) zur Indikation CAP. Es wurde 1 laufende Studie [64] zur Indikation CAP identifiziert. Die letzte Suche fand am 06.02.2024 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

4.2.1 Akute Otitis media

Tabelle 1 zeigt den relevanten Studienpool zur Indikation der AOM stratifiziert nach verwendetem Antibiotikum (Penicillin V [65,66], Amoxicillin [67,68], Amoxicillin-Clavulansäure [69-71], Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor [72,73]), Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim [74]) und Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim [75], Cefpodoxim [76])) und den verglichenen Antibiotikatherapiedauern (2 vs. 7 Tage [66], 3 vs. 7 Tage [72], 3 vs. 10 Tage [67], 5 vs. 10 Tage [65,69-71,73-76], 10 vs. 20 Tage [68]). 3 weitere Studien, welche die Antibiotika Cefprozil [77] und Ceftibuten [78,79] untersuchten, wurden wegen fehlender Zulassung dieser Antibiotika in Deutschland ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studien werden in Abschnitt 8.3 diskutiert. Die eingeschlossenen 12 Studien umfassten insgesamt 3409 randomisierte Teilnehmende. Alle Studien wurden in Europa (n=7) oder Nordamerika (n=5) durchgeführt. Die älteste Studie begann mit der Rekrutierung im Jahr 1977 [65]. Das Ende der Studien lag – bis auf eine Studie, die 2015 die Rekrutierung beendete [71] – noch vor dem Jahr 2000.

Die untere Altersgrenze der Studienteilnehmenden lag zwischen 1 Monat [73] und 3 Jahren [72] (2 Studien geben keine untere Altersgrenze an [70,76]), die obere Altersgrenze zwischen knapp unter 2 Jahren [71] und 14 Jahren [75]. Die Diagnose einer AOM beruhte in einem Großteil der RCTs (n=11) auf typischen Befunden in der Otoskopie (Ohrspiegelung) und ggf. zusätzlich Schmerzen (n=10). Wichtige Ausschlusskriterien in den Studien waren Allergien / Unverträglichkeiten gegenüber der Antibiotikaklasse (n=10), Vorbehandlung mit Antibiotika innerhalb der letzten 3 bis 30 Tage (n=10), AOM in der Vorgeschichte (n=3, verschiedene Kriterien und Zeiträume genannt) oder sonstige schwere Begleiterkrankungen (n=9, z. B. Lungenentzündung, Mandelentzündung, Kraniofaziale Anomalie oder Immunschwäche). In 7 Studien wurden zudem Erkrankte mit Trommelfellperforation und in 3 Studien Erkrankte mit Paukenröhrchen ausgeschlossen.

Es wurden die Endpunkte Therapieerfolg (n=9), Wiederauftreten (n=10), unerwünschte Ereignisse (n=8) sowie Therapietreue (n=4) und mikrobiologische Endpunkte (n=4) verwertbar berichtet. Aus 2 Studien konnten zudem Daten über Mortalität abgeleitet werden. Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität, schweren unerwünschten Ereignissen oder Hospitalisierung wurden in keiner Studie berichtet. Die Auswertungszeitpunkte variierten zwischen den Studien und den Endpunkten. In 7 Studien war der Auswertungszeitpunkt für den Endpunkt Therapieerfolg kurz nach Therapieende, 5 Studien berichteten (zusätzlich) einen späteren Auswertungszeitpunkt bis zu 42 Tage nach Therapiebeginn, in den dann Wiederauftreten als Therapieversagen mit eingerechnet wurde. Auch die Auswertungszeiträume für Wiederauftreten unterschieden sich deutlich, von 14 Tagen bis 18 Monaten. In 3 Studien wurde zudem eine Unterscheidung zwischen Rückfall (bis Tag 14) und Wiederauftreten (ab Tag 14) getroffen [70,73,76].

Ausführliche Informationen zu den Studiencharakteristika inklusive der verwendeten Dosierungen der Antibiotika, detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien und Informationen über die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Studienarmen finden sich in Tabelle 12, Tabelle 14 und Tabelle 15 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.2.1.1.

Penicillin V

2 Studien untersuchten Penicillin V. Dabei verglich 1 placebokontrollierte Studie eine Therapiedauer von 2 vs. 7 Tagen [66] und die andere Studie (ohne Placebo) von 5 vs. 10 Tagen [65]. In der Studie, die 2 vs. 7 Tage verglich [66], war keine andere zusätzliche Medikation außer Acetylsalicylsäure (ASS) erlaubt. Die Studie, die 5 vs. 10 Tage verglich [65], bestand aus 2 Phasen. Nur die 2. Phase untersuchte Penicillin V in gleicher Dosierung und wurde eingeschlossen.

Amoxicillin

2 placebokontrollierte Studien untersuchten Amoxicillin als Antibiotikum, 3 vs. 10 Tage [67] und 10 vs. 20 Tage [68]. Die Studie, die 10 vs. 20 Tage verglich, besaß zusätzlich einen 3. Studienarm, welcher das Antibiotikum Amoxicillin-Clavulansäure für 10 Tage untersuchte, welcher jedoch hier aufgrund des Vergleichs unterschiedlicher Wirkstoffe nicht berücksichtigt wurde. Zusätzlich war in dieser Studie bei einem kleinen Teil (n=19) der Teilnehmenden in diesen Studienarmen unklar, ob es sich um ambulante oder stationäre Patientinnen oder Patienten handelte [68]. Da dies weniger als 20% der randomisierten Teilnehmenden in den betrachteten Studienarmen entsprach, wurde die Studie dennoch eingeschlossen.

Amoxicillin-Clavulansäure

3 Studien untersuchten 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure – 2 Studien waren placebokontrolliert [70,71], 1 Studie wurde ohne Placebo durchgeführt [69]. Hoberman (1997)

[69] untersuchte zusätzlich einen 3. Studienarm, in dem der Fokus auf unterschiedlichen Dosierungen lag und der deshalb in diesem Bericht keine Berücksichtigung fand. Bei Hoberman (2016) wurden nur Erkrankte eingeschlossen, die mind. 2 Dosen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff erhalten hatten [71].

Cephalosporine der 1. Generation (Cefaclor)

2 placebokontrollierte Studien untersuchen Cefaclor, 3 vs. 7 Tage [72] und 5 vs. 10 Tage [73].

Cephalosporine der 2. Generation (Cefuroxim)

Cefuroxim wurde in 1 Studie von Gooch (1996) im Vergleich 5 vs. 10 Tage untersucht [74]. Ein dritter Studienarm, der Amoxicillin-Clavulansäure für 10 Tage anwandte, fand hier aufgrund des Vergleichs unterschiedlicher Wirkstoffe keine Berücksichtigung. Da jedoch in den relevanten Studienarmen die Auswertung der Endpunkte Therapieerfolg und Wiederauftreten auf < 70% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten beruhte, wurde die Studie für diese Endpunkte nicht in die Ableitung der Beleglage einbezogen.

Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim)

2 Studien verwendeten ein Cephalosporin der 3. Generation: Die Studie von Adam (2000) untersuchte Cefixim 5 vs. 10 Tage [75] und die Studie von Cohen (2000) untersuchte Cefpodoxim 5 vs. 10 Tage [76].

4.2.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Kinder

Tabelle 2 zeigt den relevanten Studienpool zur Indikation CAP. 7 Studien mit 10 Publikationen untersuchten die CAP bei Kindern [80-89]. Insgesamt wurden 8590 Patientinnen und Patienten in den Studien randomisiert. Alle diese Studien waren placebokontrolliert und verwendeten Amoxicillin als Antibiotikum. In der Studie von Williams (2022) wurden neben Amoxicillin auch Amoxicillin-Clavulansäure (5%) und Cefdinir (4%) eingesetzt ohne eine gesonderte Analyse zu diesen Antibiotika [89]. Da diese Medikamente < 20% der Studienteilnehmenden verabreicht wurden, wurde diese Studien dennoch eingeschlossen und zusammen mit den Studien zu Amoxicillin untersucht. 3 Studien untersuchten 3 vs. 5 Tage [80,81,83], 1 Studie 3 vs. 7 Tage [84], 2 Studien 5 vs. 10 Tage [86,89] und 1 Studie untersuchte sowohl 3 vs. 10 Tage in der ersten Studienphase, als auch 5 vs. 10 Tage in der zweiten Studienphase [82]. Diese Studienphasen wurden unabhängig voneinander durchgeführt und wurden in der Nutzenbewertung separat betrachtet.

3 Studien wurden in Ländern mit niedrigem und unterem mittlerem Einkommen durchgeführt (Pakistan [80], Indien [81], Malawi [83]) und 4 Studien in Ländern mit hohem mittlerem Einkommen (Großbritannien / Irland [84], Israel [82], Kanada [86], USA [89]). Die älteste Studie startete im Oktober 1999 [80] mit der Rekrutierung, während die neuesten Studien im

Dezember 2019 die Rekrutierung beendeten [86,89]. Die untere Altersgrenze der eingeschlossenen Kinder mit CAP lag bei 2 Monaten [80,81,83] beziehungsweise 6 Monaten [82,85,86,89], die obere Altersgrenze zwischen knapp unter 5 Jahren [80-83] und 10 Jahren [86] (1 Studie gab die obere Grenze lediglich als Gewicht < 24 kg an [84]).

Die Diagnose beruhte bei 4 Studien ausschließlich auf klinischen Zeichen wie Husten, gesteigerter Atemfrequenz, Fieber oder Brustwandeinziehungen [80,81,83,84]. Bei 2 Studien war zusätzlich zu klinischen Zeichen ein auffälliges Röntgenbild Voraussetzung [82,86]. Die Studie von Williams (2022) rekrutierte lediglich Kinder, bei denen bereits vorher die Diagnose gestellt und eine antibiotische Therapie begonnen worden war (welche in die Therapiedauer von 5 bzw. 10 Tagen einfluss), ohne nähere Angaben zur Diagnosestellung zu machen [89]. Wichtige Ausschlusskriterien in den Studien waren schwere Lungenentzündungen oder Komplikationen (n=7), schwere Begleiterkrankungen (n=5), chronische Erkrankungen (n=6), Hospitalisierung innerhalb der letzten 7 Tage bis 2 Monate (n=4), Vorbehandlung mit Antibiotika innerhalb der letzten 2 bis 14 Tage (n=5) und bekannte Allergien gegen die Antibiotikaklasse (n=6). Die Studie von Bielicki (2021) schloss auch einen Anteil > 20% der Erkrankten ein, die initial stationär behandelt werden mussten, lieferte jedoch eine stratifizierte Analyse für ausschließlich ambulant behandelte Kinder für den Endpunkt Therapieerfolg / Therapieversagen, wofür die Studie dann mitberücksichtigt wurde [84]. Auch für den Endpunkt Mortalität konnte diese Studie mitberücksichtigt werden, da insgesamt keine Todesfälle vorlagen [85]. Die Studie von Ginsburg (2020) überwachte die Erkrankten 2 Tage lang in einem Krankenhaus. Da die Überwachung lediglich aus Sicherheitsgründen und ohne spezielle Therapie stattfand und schwere Lungenentzündungen, Komplikationen und schwere Begleiterkrankungen Ausschlusskriterien waren, wurde diese Studie dennoch eingeschlossen [83].

Es wurden die Endpunkte Therapieerfolg (n=7), Wiederauftreten (n=5), Mortalität (n=7), (schwere) unerwünschte Ereignisse (n=6, inkl. Hospitalisierungen), Therapietreue (n=4) und mikrobiologische Endpunkte (n=1) verwertbar berichtet. Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden in keiner der Studien berichtet. In 5 Studien war der Auswertungszeitpunkt für den Endpunkt Therapieerfolg unmittelbar nach Therapieende, 6 Studien berichteten (zusätzlich) einen Auswertungszeitpunkt bis zu 28 Tage nach Therapiebeginn, in den dann Wiederauftreten als Therapieversagen mit eingerechnet wurde. Auch die Auswertungszeitpunkte für Wiederauftreten unterschieden sich und variierten zwischen 14 und 35 Tagen nach Therapiebeginn. Unerwünschte Ereignisse wurden bis zum letzten Auswertungszeitpunkt erfasst.

Ausführliche Informationen zu den Studiencharakteristika inklusive der verwendeten Dosierungen der Antibiotika, detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien und Informationen über die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Studienarmen

finden sich in Tabelle 16, Tabelle 18 und Tabelle 19 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.2.1.2.

Erwachsene

Für den Vergleich einer kürzeren mit einer längeren antibiotischen Therapie für die CAP bei Erwachsenen konnten keine Studien identifiziert werden, die die Einschlusskriterien für den vorliegenden Bericht erfüllten. 2 Studien, welche die Antibiotika Telithromycin [90] und Gemifloxacin [91] untersuchten, wurden wegen fehlender Zulassung dieser Medikamente in Deutschland ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studien werden in Abschnitt 8.3 diskutiert.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

4.3.1 Akute Otitis media

Aus 12 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden [65-76]. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien zur AOM.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte bei AOM (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Endpunkte | | | | | | |
|--|----------------|-----------------|------------|-------------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|
| | Therapieerfolg | Wiederauftreten | Mortalität | Unerwünschte Ereignisse | | | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | Hospitalisierung | Unerwünschte Ereignisse (jegliche) | | |
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | ● | ● | – | – | – | – | – |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | | |
| Ingvarsson (1982) ^a | ● | ● | – | – | – | ○ | – |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | ● | ● | ● | – | – | ● | – |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Mandel (1995) | ○ | ● | – | – | – | ● | – |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | | |
| Hoberman (1997) | ● | ● | – | – | – | ● | – |
| Cohen (1998) | ● | ● | – | – | – | ● | – |
| Hoberman (2016) | ● | ● | – | – | – | ● | – |

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte bei AOM (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Endpunkte | | | | | | |
|--|----------------|-----------------|------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---|
| | Therapieerfolg | Wiederauftreten | Mortalität | Unerwünschte Ereignisse | | | |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | Hospitalisierung | Unerwünschte Ereignisse (jegliche) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | |
| Jones (1986) | ○ | ● | ● | – | – | – | – |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | ● | ● | – | – | – | ○ | – |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | | |
| Gooch (1996) | ○ | ○ | – | – | – | ● | – |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | | |
| Adam (2000) | ● | x | – | – | – | ● | – |
| Cohen (2000) | ● | ● | – | – | – | ● | – |
| ●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. –: Der Endpunkt wurde nicht erhoben und / oder es wurden keine Daten berichtet. | | | | | | | |
| a. Ingvarsson (1982) bestand aus 2 Phasen. Nur die 2. Phase untersuchte Penicillin V 5 vs. 10 Tage in gleicher Dosierung und wurde hier betrachtet. | | | | | | | |
| Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis | | | | | | | |

In 9 der 12 Studien, die Kinder mit AOM untersuchten, wurden Daten zum Endpunkt Therapieerfolg verwertbar berichtet [65-67,69-71,73,75,76]. 2 weitere Studien berichteten diesen Endpunkt lediglich in nicht verwertbarer Form (die Studien berichteten lediglich über den Zeitraum bis zum Verschwinden einzelner Symptome [72] oder Therapieversagen zu einem Zeitpunkt, an dem sowohl Interventions- als auch Kontrollgruppe noch Antibiotika erhielten [68]). Die Ergebnisse der Studie von Gooch (1996) wurden wegen zu hoher Zahlen an Studienabbrüchen (n=157; 32,9%) für diesen Endpunkt nicht für die Ableitung der Beleglage verwendet [74].

In 10 der 12 Studien wurden Daten zum Endpunkt Wiederauftreten verwertbar berichtet [65-73,76]. Hierbei unterschied sich der beobachtete Auswertungszeitraum teils deutlich (vergl. Abschnitt A3.3.2.2). 1 weitere Studie berichtet trotz Nennung von Wiederauftreten im Methodenteil als Endpunkt keine Daten zu diesem Endpunkt [75]. Die Ergebnisse der Studie

von Gooch (1996) wurde wegen zu hoher Zahlen an Studienabbrüchen bei diesem Endpunkt nicht für die Ableitung der Beleglage verwendet [74].

Lediglich in 2 der 12 Studien konnte aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen eine Aussage zur Mortalität abgeleitet werden [67,72].

Unerwünschte Ereignisse wurden in 8 von 12 Studien verwertbar berichtet [67-71,74-76]. 3 dieser Studien gaben zusätzlich Studienabbrüche aufgrund von UE an [70,71,76]. 2 andere Studien berichteten UE lediglich gruppenübergreifend und waren somit für diesen Endpunkt nicht verwertbar [65,73] und weitere 2 Studien machten gar keine Angaben zu diesem Endpunkt [66,72]. Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Daten zu schweren unerwünschten Ereignissen, zu Hospitalisierungen oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

4.3.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Aus 7 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden [80-83,85,86,89]. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien zu CAP.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte bei CAP (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Endpunkte | | | | | | |
|---|----------------|-----------------|------------|---------------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | Therapieerfolg | Wiederauftreten | Mortalität | Unerwünschte Ereignisse | | | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
| | | | | Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) | Hospitalisierung | Unerwünschte Ereignisse (sonstige) | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| MASCOT (2002) | ● | ● | ● | ● | – | ● | – |
| ISCAP (2004) | ● | ● | ● | ● | ● | ○ | – |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | ● | ● | ● | ● | – | ● | – |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | ● | – | ● | ○ | ○ | ○ | – |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 1 ^a | ● | x | ● | – | ● | – | – |

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte bei CAP (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Endpunkte | | | | | | |
|--|----------------|-----------------|------------|---------------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | Therapieerfolg | Wiederauftreten | Mortalität | Unerwünschte Ereignisse | | | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
| | | | | Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) | Hospitalisierung | Unerwünschte Ereignisse (sonstige) | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 2 ^a | ● | ● | ● | – | – | – | – |
| Pernica (2021) | ● | ● | ● | ● | ○ | ○ | – |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | ● | – | ● | ● | ● | ● | – |
| ●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. –: Der Endpunkt wurde nicht erhoben und / oder nicht berichtet. | | | | | | | |
| a. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen. Die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle | | | | | | | |
| Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: CAP: a protocol for a randomised controlled trial; ISCAP: Indian Study for CAP, MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | | | | | | | |

Alle 7 Studien berichteten Daten zu Therapieerfolg.

Wiederauftreten wurde in 5 Studien beschrieben [80,81,83,86] (in der Studie von Greenberg (2014) allerdings trotz Nennung im Methodenteil nur in der 2. Studienphase [82]). 2 Studien berichteten diesen Endpunkt nicht [85,89].

5 Studien berichteten über Mortalität [80,81,83,85,89] und in 2 weiteren Studien konnte aus Angaben zu unerwünschten Ereignissen eine Aussage zur Mortalität abgeleitet werden [82,86].

Unerwünschte Ereignisse wurden sehr heterogen berichtet. 5 Studien machten verwertbare Angaben zu schweren UE [80,81,83,86,89] und 3 Studien zu sonstigen UE [80,83,89]. ISCAP (2004) berichtete lediglich von vergleichbaren Raten von UE ohne Zahlen zu nennen [81] und Pernica (2021) berichtete lediglich Tage mit UE, sodass diese Studien für diesen Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung verwertbar waren [86]. Hospitalisierung wurde nur bei ISCAP (2004), Williams (2022) und Greenberg (2014) (in der 1. Studienphase) verwertbar berichtet

[81,82,89]. In der Studie von Ginsburg (2020) war außerdem Hospitalisierung in der Operationalisierung von schweren UE explizit enthalten, aber nicht separat ausgewiesen [83]. In der Studie von Bielicki (2021) waren die Daten zu UE nicht verwertbar, da es in der Studienpopulation zu viele initial stationär behandelte Patientinnen und Patienten gab und das Ergebnis nicht stratifiziert ausgewiesen wurde [85].

Keine der Studien berichtete Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

4.4.1 Akute Otitis media

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Einen detaillierten Überblick über das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial liefert Tabelle 20 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.2.2. Obwohl in 10 Studien sowohl Erkrankte als auch Behandelnde verblindet waren, wurde das Verzerrungspotenzial für die Studien zu AOM bei Kindern endpunktübergreifend lediglich für die Studie von Hoberman (2016) [71] als niedrig und für die anderen 11 Studien [65-70,72-76] als hoch eingestuft. Dies lag hauptsächlich an der mangelnden Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz (n=9) und der mangelnden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung (n=9). Bei 11 Studien lag auch kein Studienprotokoll oder Studienregistereintrag vor. Zudem wurden Studienabbrüche in 7 Studien nicht adäquat berichtet.

Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Eine detaillierte Darstellung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenziales für die Endpunkte Therapieerfolg, Wiederauftreten, Mortalität und unerwünschter Ereignisse findet sich in der Tabelle 21, Tabelle 24, Tabelle 27 und der Tabelle 30 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.

Bei Hoberman (2016) lag für die Endpunkte Therapieerfolg und unerwünschte Ereignisse ein niedriges endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial vor. Lediglich für den Endpunkt Wiederauftreten lag für diese Studie ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial vor. Dies lag hauptsächlich daran, dass das ITT-Prinzip hier nicht adäquat umgesetzt wurde, da weniger als 90% der eingeschlossenen Studienteilnehmer für diese Endpunkterhebung herangezogen wurden und der Unterschied an Studienabbrüchen zwischen den Studienarmen > 5 Prozentpunkte betrug. Außerdem wurde ein prospektiv im Studienprotokoll festgelegter Auswertungszeitpunkt für Wiederauftreten nicht berichtet. Daten zum Endpunkt Mortalität wurden in der Studie nicht berichtet. Bei den übrigen Studien ergab sich bereits aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenziales für jeden Endpunkt ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial.

4.4.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Einen detaillierten Überblick über das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial liefert Tabelle 20 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.2.2. Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für 6 Studien als niedrig [80,81,83,85,86,89] und für 1 Studie [82] als hoch eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial der Studie von Greenberg (2014) begründete sich dadurch, dass der Studienregistereintrag lediglich das Studiendesign der ersten Studienphase enthielt und sich im Vergleich von Registereintrag zur Publikation Änderungen in der Definition des primären Endpunktes sowie zusätzliche sekundäre Endpunkte ergaben. Zusätzlich wurde die Studie in beiden Studienphasen vorzeitig ohne prospektiv geplante Zwischenanalyse in Kenntnis der Ergebnisse abgebrochen (zunächst wegen Therapieversagen, dann wegen Studienerfolg) [82].

Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Eine detaillierte Darstellung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenziales für die Endpunkte Therapieerfolg, Wiederauftreten, Mortalität und unerwünschte Ereignisse findet sich in der Tabelle 21, Tabelle 24, Tabelle 27 und der Tabelle 30 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.

Für die Studie von Greenberg (2014) resultierten bereits aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenziales auch hohe endpunktspezifische Verzerrungspotenziale für alle berichteten Endpunkte [82]. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieerfolg wurde für die anderen 6 Studien als niedrig bewertet [80,81,83,85,86,89].

Für den Endpunkt Wiederauftreten ergaben sich bei ISCAP (2004) und Pernica (2021) niedrige endpunktspezifische Verzerrungspotenziale [81,86]. Bei MASCOT (2002) und Ginsburg (2020) resultierte hingegen ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial zum Endpunkt Wiederauftreten [80,83]. Grund hierfür war, dass in beiden Studien lediglich die Erkrankten mit Therapieerfolg (zum früheren Auswertungszeitpunkt) in der Auswertung für diesen Endpunkt betrachtet wurden, wodurch das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt wurde. Bei Bielicki (2021) und Williams (2022) wurde der Endpunkt Wiederauftreten nicht berichtet [85,89].

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität wurden alle 6 Studien mit endpunktübergreifend niedrigem Verzerrungspotenzial auch mit einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet [80,81,83,85,86,89].

4 Studien mit niedrigem endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial wurden für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ebenfalls mit einem niedrigen endpunktspezifischen

Verzerrungspotenzial bewertet [80,83,86,89]. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial zu unerwünschten Ereignissen wurde hingegen für die Studie von ISCAP (2004) als hoch bewertet, da nur ein Teil der Daten verwertbar dargestellt ist [81]. Bielicki (2021) berichtete keine nach ambulant und stationär stratifizierten Daten zu unerwünschten Ereignissen [85]. Eine Bewertung dieser Studie erwies sich daher als redundant.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Therapieerfolg

4.5.1.1 Akute Otitis media

9 Studien berichteten verwertbare Angaben zum Endpunkt Therapieerfolg bei Kindern mit AOM [65-67,69-71,73,75,76]. Da in der Studie von Gooch (1996) die Auswertung des Endpunktes Therapieerfolg auf weniger als 70% der eingeschlossenen Studienteilnehmer beruhte, wurden die Ergebnisse dieser Studie für diesen Endpunkt nicht für die Ableitung der Beleglage berücksichtigt [74]. Die Studien von Mandel (1995) und Jones (1986) lieferten keine verwertbaren Ergebnisse zum Therapieerfolg [68,72]. Für eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt sei auf die Tabelle 22 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.1.2 verwiesen. Beim Endpunkt Therapieerfolg handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der in den Studien zum Teil unterschiedlich definiert wurde. Die jeweiligen Definitionen sind in Tabelle 13 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.2.1.1 genannt. Bei Daten zu mehreren Auswertungszeitpunkten wurde auf Basis der Empfehlungen der EMA [53] ein Auswertungszeitpunkt von circa 1 bis 2 Tagen nach Therapieende (oder 14 bis 21 Tage nach Therapiebeginn) für AOM als relevanter erachtet und vorrangig betrachtet.

Penicillin V

2 Tage vs. 7 Tage

1 Studie (Meistrup-Larsen (1983)) verglich 2 vs. 7 Tage Penicillin V [66]. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der 2-tägigen Therapie und der 7-tägigen Therapie (Relatives Risiko (RR) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI): 0,94 [0,74; 1,19]; p-Wert: 0,600). Da das Konfidenzintervall die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 0,9 schneidet, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

5 Tage vs. 10 Tage

Ingvarsson (1982) verglich den Therapieerfolg von 5 vs. 10 Tagen Therapie mit Penicillin V [65]. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet.

Der Endpunkt wurde 30 Tage nach Therapiebeginn erhoben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,88; 1,16]; $p=0,859$). Da das Konfidenzintervall die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 0,9 schneidet, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

Amoxicillin

3 Tage vs. 10 Tage

Chaput de Saintonge (1982) untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin vs. 10 Tage Amoxicillin [67]. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Therapieerfolg war in beiden Gruppen mit etwa 90% ähnlich ohne einen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,95 [0,83; 1,09]; $p=0,459$). Da das Konfidenzintervall die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 0,9 schneidet, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

Amoxicillin-Clavulansäure

5 Tage vs. 10 Tage

3 Studien verglichen die Einnahme von Amoxicillin-Clavulansäure von 5 Tagen mit 10 Tagen [69-71]. Lediglich die Studie von Hoberman (2016) wies für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf [71]. Diese berichtete für den Zeitraum von 12 bis 14 Tagen nach Beginn der antibiotischen Therapie eine statistisch signifikant geringere Rate von Therapieerfolg in der Gruppe der kürzeren antibiotischen Behandlung (RR [95%-KI]: 0,79 [0,71; 0,88]; $p<0,001$). Auch bei den anderen 2 Studien (Hoberman (1997) und Cohen (1998)), die beide ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt besaßen, war dieser Effekt zu diesem Zeitpunkt statistisch signifikant (Hoberman (1997): RR [95%-KI]: 0,89 [0,82; 0,97]; $p=0,006$; Cohen (1998): RR [95%-KI]: 0,86 [0,78; 0,96]; $p=0,006$) [69,70]. Da bereits die Effektschätzer der 3 Studien unterhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 0,9 lagen, konnte für diesen als relevanter (gemäß EMA-Empfehlungen [53]) erachteten Auswertungszeitpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer abgeleitet werden. Alle 3 Studien zeigten dagegen statistisch signifikant schlechtere Therapieergebnisse in Bezug auf Therapieerfolg einer 5-tägigen Antibiotikatherapie gegenüber einer 10-tägigen Therapie. Eine graphische Darstellung der Studien zu diesem Auswertungszeitpunkt ist in Abbildung 3 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.1.2 zu finden. Auf eine gepoolte Effektschätzung in Form einer Metaanalyse wurde verzichtet, da

die Schätzung des Konfidenzintervalls nach Knapp-Hartung nicht informativ war (Vergleiche Abschnitt A2.1.3).

Daten für einen zweiten, späteren Auswertungszeitpunkt lagen lediglich bei den beiden Studien mit hohem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt vor [69,70]. Zu diesem Zeitpunkt war Wiederauftreten als Therapieversagen in diesem Endpunkt mit enthalten. Mit einem Zeitraum von 32 bis 38 Tagen bzw. 28 bis 42 Tagen nach Therapiebeginn lagen die Zeitpunkte von der Datenerhebung bei Hoberman (1997) bzw. Cohen (1998) jenseits des von der EMA empfohlenen zweiten Auswertungszeitpunktes von 14 bis 21 Tagen nach Therapiebeginn [53]. Beide Studien konnten zu diesem Zeitpunkt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieschemata feststellen (Hoberman (1997): RR [95%-KI]: 0,97 [0,85; 1,11]; $p=0,640$; Cohen (1998): RR [95%-KI]: 0,92 [0,77; 1,10]; $p=0,360$). Auch in der durchgeführten Metaanalyse zeigte sich in der Betrachtung des gepoolten Ergebnisses kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,95 [0,85; 1,06]). Da das Konfidenzintervall jedoch die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 0,9 schnitt, konnte auch für diesen Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann hier jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie zu diesem Auswertungszeitpunkt geschlossen werden. Die Metaanalyse der Studien zu diesem Auswertungszeitpunkt ist in Abbildung 4 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.1.2 zu finden.

Cephalosporin der 1. Generation

5 Tage vs. 10 Tage

Hendrickse (1988) untersuchte eine Therapiedauer von 5 vs. 10 Tagen Cefaclor und wurde mit einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt bewertet [73]. Es zeigte sich eine statistisch signifikant niedrigere Rate von Therapieerfolg (81,1% vs. 93,5%) in der Gruppe mit der kürzeren Antibiotikatherapie (RR [95%-KI]: 0,87 [0,77; 0,98]; $p=0,025$). Da das Konfidenzintervall mit diesem statistisch signifikant schlechteren Ergebnis der kürzeren Therapie die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 0,9 schnitt, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden.

Cephalosporine der 3. Generation

5 Tage vs. 10 Tage

2 Studien berichteten den Vergleich von 5 vs. 10 Tagen Therapie mit einem Cephalosporin der 3. Generation (Adam (2000): Cefixim [75]; Cohen (2000): Cefpodoxim [76]). Beide wurden mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Während bei der Studie von Cohen (2000) statistisch signifikant weniger Behandelte in der Gruppe der kürzeren Antibiotikatherapie kurz nach Therapieende (Tag 12 bis 14 nach Therapiebeginn) einen

Therapieerfolg hatten (RR [95%-KI]: 0,89 [0,82; 0,96]; $p=0,004$), war bei der Studie von Adam (Tag 11 nach Therapiebeginn) der Effekt nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,95 [0,89; 1,01]; $p=0,102$). In der durchgeführten Metaanalyse zeigte sich jedoch eine statistisch signifikant geringere Rate an Therapieerfolg in der Gruppe der kürzeren Antibiotikatherapie für diesen als relevanter (gemäß EMA-Empfehlungen [53]) erachteten Auswertungszeitpunkt (RR [95%-KI]: 0,91 [0,86; 0,96]). Zum späteren Auswertungszeitpunkt an Tag 28 bis 42 nach Therapiebeginn war bei Cohen (2000) kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar (RR [95%-KI]: 0,93 [0,81; 1,07]; $p=0,295$). Da die Konfidenzintervalle jedoch zu beiden Zeitpunkten die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 0,9 schnitten, konnte für diesen Endpunkt für keinen der Auswertungszeitpunkte ein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Die Metaanalyse der Studien zum früheren, relevanteren Auswertungszeitpunkt ist in Abbildung 5 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.1.2 zu finden.

4.5.1.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

In die Nutzenbewertung zum Endpunkt Therapieerfolg gingen für die CAP die Ergebnisse von 7 Studien ein, wovon alle eine Behandlung von Kindern mit Amoxicillin untersuchten [80-83,85,86,89]. Für eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt sei auf die Tabelle 23 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.1.3 verwiesen. Beim Endpunkt Therapieerfolg handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der in den Studien zum Teil unterschiedlich definiert wurde. Die jeweiligen Definitionen sind in Tabelle 17 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.2.1.2 genannt. Bei Daten zu mehreren Auswertungszeitpunkten wurde auf Basis der Empfehlungen der EMA [53] ein Auswertungszeitpunkt von circa 5 bis 10 Tagen nach Therapieende für CAP als relevanter erachtet und vorrangig betrachtet.

Amoxicillin

3 Tage vs. 5 / 7 / 10 Tage

3 Studien mit niedrigem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial von MASCOT (2002), ISCAP (2004) und Ginsburg (2020) untersuchten eine Therapiedauer von Amoxicillin 3 Tage vs. 5 Tage [80,81,83], 1 Studie mit niedrigem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial von Bielicki (2021) untersuchte eine Therapiedauer von 3 vs. 7 Tagen Amoxicillin [85] und 1 Studie mit hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial von Greenberg (2014) in der ersten Studienphase untersuchte 3 vs. 10 Tage Amoxicillin [82]. Bei der ersten Studienphase Greenberg (2014) wurden 2 (16,6%) Erkrankte in der Interventionsgruppe und 5 (38,5%) Erkrankte in der Kontrollgruppe nicht in die Auswertung eingeschlossen. Da der absolute Unterschied in Studienabbrüchen damit gering ist, wurde diese Studie trotz des großen prozentualen Unterschieds in Studienabbrüchen für die Ableitung der Beleglage mit herangezogen.

In den 3 Studien, welche 3 Tage mit 5 Tagen Amoxicillin verglichen, lag jeweils ein früherer Auswertungszeitpunkt (Tag 5 bzw. 6 nach Therapiebeginn) und ein späterer Auswertungszeitpunkt (Tag 12 bis 14 nach Therapiebeginn) vor. In der Studie von Bielicki (2021) wurden lediglich die Daten für den Zeitraum bis 28 Tage nach Therapiebeginn verwertbar wiedergegeben und in der Studie von Greenberg (2014) war der Auswertungszeitpunkt an Tag 10 nach Therapiebeginn.

Den EMA-Empfehlungen [53] folgend wurde bei den Studien von MASCOT (2002), ISCAP (2004) und Ginsburg (2020) der Auswertungszeitpunkt an Tag (12 bis) 14 als relevanter erachtet und vorrangig zur Bewertung des Therapieerfolges herangezogen. Es zeigte sich jeweils kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen von 3 vs. 5 Tagen Amoxicillin in den Studien von MASCOT (2002) (RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,04]; $p=0,698$), ISCAP (2004) (RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,02]; $p=0,624$) und Ginsburg (2020) (RR [95%-KI]: 0,98 [0,96; 1,01]; $p=0,159$).

Bei der Studie von Bielicki (2021) (3 vs. 7 Tage Amoxicillin) wurden ambulant und stationär behandelte Patientinnen und Patienten gemeinsam ausgewertet. Für den Endpunkt Therapieerfolg wurden lediglich die Daten für den Zeitraum bis 28 Tage nach Therapiebeginn verwertbar stratifiziert wiedergegeben. Hier konnte kein Unterschied zwischen den Therapieregimen entdeckt werden und das Konfidenzintervall lag oberhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze (RR [95%-KI]: 1,01 [0,96; 1,08]; $p=0,627$). Eine Graphik legt darüber hinaus nahe, dass auch zu vorherigen Zeitpunkten kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag.

Lediglich die erste Phase der Studie von Greenberg (2014) fand einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung von 3 vs. 10 Tagen Amoxicillin bis Tag 10 nach Therapiebeginn (RR [95%-KI]: 0,62 [0,39; 0,99]; $p=0,048$).

Gemeinsam betrachtet ergab sich somit für den Vergleich von 3 Tagen Amoxicillin-Therapie mit 5 / 7 / 10 Tagen Amoxicillin-Therapie bei Betrachtung des als relevanter (gemäß EMA-Empfehlungen [53]) erachteten Auswertungszeitpunkts in den Studien ein RR [95%-KI] von 0,99 [0,96; 1,02] mit einem Prädiktionsintervall von 0,96 bis 1,02 (siehe Abbildung 6 in den ThemenCheck-Details in Abschnitt A3.3.1.3). Bei alleiniger Betrachtung der Studien mit niedrigem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial ergab sich ebenfalls ein RR [95%-KI] von 0,99 [0,96; 1,02]. Auch in der wegen Zweifeln an der Übertragbarkeit ohne die Studie von MASCOT (2002) durchgeführten Sensitivitätsanalyse ergab sich ein RR [95%-KI] von 0,99 [0,95; 1,03] und einem Prädiktionsintervall von 0,95 bis 1,03. (siehe Abbildung 9 in den ThemenCheck-Details in Abschnitt A3.3.1.3).

Auch zum Auswertungszeitpunkt direkt nach Therapieende an Tag 5 bzw. Tag 6 zeigte sich weder bei MASCOT (2002) (RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,03]; $p=0,650$), noch bei ISCAP (2004) (RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,02]; $p=0,736$), noch bei Ginsburg (2020) (RR [95%-KI]: 0,99 [0,97; 1,01];

$p=0,381$) ein Unterschied zwischen den Therapieregimen. Das gepoolte Ergebnis ergab einen Effektschätzer RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,02] (siehe Abbildung 7 in den ThemenCheck-Details in Abschnitt A3.3.1.3). Auch hier zeigte eine durchgeführte Sensitivitätsanalyse ohne MASCOT (2002) ein ähnliches Ergebnis mit einem RR [95%-KI] von 0,99 [0,98; 1,01] (siehe Abbildung 10 in den ThemenCheck-Details in Abschnitt A3.3.1.3).

Das Konfidenzintervall des gepoolten Effektes lag zu jedem der Auswertungszeitpunkte vollständig oberhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 0,9, woraus sich der Beleg einer Nichtunterlegenheit einer Therapie mit Amoxicillin von 3 Tagen verglichen mit einer längeren Therapiedauer von 5 / 7 / 10 Tagen bei Kindern mit CAP ergab. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde im Falle der rein klinischen Diagnose einer CAP als gegeben angesehen und ist in Abschnitt 8.2.2 diskutiert.

5 Tage vs. 10 Tage

3 Studien untersuchten eine Therapiedauer von 5 vs. 10 Tagen Amoxicillin bei Kindern mit CAP [82,86,89]. Die zweite Phase der Studie von Greenberg (2014) besaß ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial und die Studien von Pernica (2021) und Williams (2022) besaßen ein niedriges endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial. In der Studie von Pernica (2021) wurde ein Auswertungszeitpunkt von 14 bis 21 Tagen nach Therapiebeginn betrachtet (wobei auch frühere Zeitpunkte ab Tag 4 nach Therapiebeginn in die Definition von Therapieerfolg mit eingingen) [86]. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,92; 1,13]; $p=0,725$). Bei Williams (2022) wurde sowohl direkt nach Therapieende (an Tag 11 bis 15 nach Therapiebeginn, vorrangig betrachtet), als auch an Tag 24 bis 30 nach Therapiebeginn kein Unterschied festgestellt (Tage 11 bis 15: RR [95%-KI]: 1,00 [0,95; 1,07]; $p=0,875$; Tag 24 bis 30: RR [95%-KI]: 1,00 [0,95; 1,06]; $p=0,864$) [89]. Auch bei Greenberg (2014) zeigte sich an Tag 10 nach Therapiebeginn kein Unterschied (RR [95%-KI]: 1,00 [0,96; 1,04]; $p>0,999$) [82]. Bei allen diesen Studien, wie auch bei der zugehörigen gemeinsamen Effektschätzung für den als relevanter (gemäß EMA-Empfehlungen [53]) erachteten Auswertungszeitpunkt (RR [95%-KI]: 1,00 [0,93; 1,08]; Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial: RR [95%-KI]: 1,01 [0,93; 1,09]), lag das Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 0,9 (siehe Abbildung 8 in den ThemenCheck-Details in Abschnitt A3.3.1.3)

Hieraus ergab sich der Beleg einer Nichtunterlegenheit einer Amoxicillin-Therapiedauer von 5 Tagen verglichen mit 10 Tagen bei Kindern mit CAP.

4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Wiederauftreten der Infektion

4.5.2.1 Akute Otitis media

In die Nutzenbewertung zum Endpunkt Wiederauftreten der Infektion bei Kindern mit AOM gingen die Ergebnisse von 10 Studien ein (bei Ingvarsson (1982) wurde nur die 2. Studienphase

betrachtet) [65-73,76], wobei sich die Erhebungszeiträume teils deutlich unterschieden. Während meist alle Kinder, die eine Follow-up-Untersuchung erhielten, in die Analyse mit einbezogen wurden, verwendete die Studie von Cohen (1998) als Bezugsgruppe nur die Kinder mit Therapieerfolg an Tag 12 bis 14 [70]. Die Studie von Jones (1986) nennt lediglich Episoden von Wiederauftreten von AOM ohne die Anzahl der betroffenen Kinder zu nennen [72]. Da in der Studie von Gooch (1996) die Auswertung auf weniger als 70% der eingeschlossenen Studienteilnehmer beruhte, wurde diese Studie für diesen Endpunkt nicht in der Ableitung der Beleglage berücksichtigt [74]. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt findet sich in Tabelle 25 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.2.2.

Penicillin V

2 Tage vs. 7 Tage

Meistrup-Larsen (1983) verglich das Wiederauftreten nach einer Antibiotikatherapie von 2 Tagen und 7 Tagen Penicillin V [66]. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Bis Tag 14 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der 2-tägigen und der 7-tägigen Therapie (RR [95%-KI]: 1,99 [0,50; 7,90]; p-Wert: 0,326). Da das Konfidenzintervall die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitt, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

5 Tage vs. 10 Tage

Ingvarsson (1982) verglich das Wiederauftreten nach einer Antibiotikatherapie von 5 vs. 10 Tagen Therapie mit Penicillin V [65]. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Weder im Zeitraum von Tag 10 bis 1 Monat nach Therapiebeginn, noch bis 6 Monate nach Therapiebeginn zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (bis 1 Monat: RR [95%-KI]: 1,03 [0,27; 3,95]; p=0,965; bis 6 Monate: RR [95%-KI]: 1,08 [0,64; 1,84]; p=0,764). Da die Konfidenzintervalle die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitten, konnte für diesen Endpunkt für keinen der beiden Zeiträume ein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

Amoxicillin

3 Tage vs. 10 Tage

Chaput de Saintonge (1982) untersuchte eine Therapiedauer von 3 vs. 10 Tagen Amoxicillin [67]. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial

bewertet. Wiederauftreten wurde im Nachbeobachtungszeitraum bis maximal 18 Monate (Median 12 Monate) nach Therapiebeginn betrachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,14 [0,46; 2,87]; $p=0,776$). Da das Konfidenzintervall die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitt, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

10 Tage vs. 20 Tage

Mandel (1995) untersuchte Wiederauftreten nach einer Therapiedauer von 10 vs. 20 Tagen Amoxicillin. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Weder zwischen Tag 10 und Tag 20 (in dem in einer Gruppe noch Behandlung mit Antibiotikum stattfand), noch bis Tag 90 nach Therapiebeginn zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tag 10-20: RR [95%-KI]: 1,58 [0,39; 6,40]; $p=0,524$; Tag 10-90: RR [95%-KI]: 1,17 [0,82; 1,66]; $p=0,389$). Aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit der untersuchten langen Therapiedauer von 20 Tagen wurde für den Endpunkt keine Nutzensaussage abgeleitet.

Amoxicillin-Clavulansäure

5 Tage vs. 10 Tage

3 Studien berichteten Wiederauftreten der Infektion nach einer 5-tägigen Antibiotikatherapie mit Amoxicillin-Clavulansäure verglichen mit einer 10-tägigen Therapie. Alle 3 Studien wurden mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Während Hoberman (1997) und Cohen (1998) von Tag 10 bzw. Tag 14 nach Therapiebeginn bis Tag 38 bzw. Tag 42 Wiederauftreten erfassten, erstreckte sich dieser Zeitraum bei Hoberman (2016) über die gesamte Saison akuter Atemwegsinfektionen (1. Oktober bis 31. Mai).

In allen 3 Studien zeigte sich kein statistisch signifikant erhöhtes Wiederauftreten in der Gruppe der 5-tägigen Therapie. In der Studie von Hoberman (1997) kam es sogar in statistisch signifikant weniger Fällen zu einem Wiederauftreten der Erkrankung (RR [95%-KI]: 0,61 [0,41; 0,93]; $p=0,020$). In den Studien von Cohen (1998) (RR [95%-KI]: 0,70 [0,42; 1,19]; $p=0,189$) und Hoberman (2016) (RR [95%-KI]: 0,91 [0,73; 1,13]; $p=0,386$) gab es hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied und das Konfidenzintervall schnitt die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1. Da sich in Bezug auf die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 keine konkludenten Effekte ergaben, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden. Auf eine gepoolte Effektschätzung in Form einer Metaanalyse wurde verzichtet, da die Schätzung des

Konfidenzintervalls nach Knapp-Hartung nicht informativ war. Eine graphische Darstellung der Studien ist in Abbildung 11 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.2.2 zu finden.

Cephalosporine der 1. Generation

3 Tage vs. 7 Tage

Jones (1986) untersuchte eine Therapiedauer von 3 vs. 7 Tagen mit Cefaclor [72]. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Wiederauftreten wurde von Therapieende bis Tag 42 erhoben und trat in beiden Gruppen mit 8 Fällen etwa gleich häufig auf ohne statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,13 [0,16; 2,77]; $p=0,784$). Da das Konfidenzintervall die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitt, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

5 Tage vs. 10 Tage

Hendrickse (1988) untersuchte eine Therapiedauer von 5 vs. 10 Tagen Cefaclor für diesen Endpunkt von Therapieende bis Tag 13, von Tag 14 bis Tag 30, von Tag 31 bis Tag 60 und von Tag 61 bis Tag 90 nach Start der Antibiotikatherapie [73]. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Es zeigte sich in keinem der Zeiträume eine statistisch signifikant unterschiedliche Rate von Wiederauftreten (die RR-Werte mit 95%-KI und p-Werte sind in Tabelle 25 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.2.2 dargestellt). Da die Konfidenzintervalle für alle Zeiträume die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitten, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

Cephalosporine der 3. Generation

5 Tage vs. 10 Tage

Cohen (2000) verglich eine Antibiotikatherapie mit Cefpodoxim von 5 vs. 10 Tagen [76]. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Wiederauftreten wurde bis 42 Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie erfasst und es traten in beiden Gruppen vergleichbar viele Fälle auf ohne einen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,90 [0,54; 1,49]; $p=0,684$). Da das Konfidenzintervall die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitt, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

4.5.2.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Wiederauftreten der Infektion wurde in 5 Studien beschrieben [80,81,83,86] (in der Studie von Greenberg (2014) nur in der 2. Studienphase [82]). Während meist alle Teilnehmenden, die eine Follow-up-Untersuchung erhielten, in die Analyse mit einbezogen wurden, verwendeten die Studien von MASCOT (2002) und Ginsburg (2020) als Bezugsgruppe nur die Kinder mit Therapieerfolg an Tag 5 bzw. Tag 6 [80,83]. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt findet sich in Tabelle 26 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.2.3.

Amoxicillin

3 Tage vs. 5 / 7 / 10 Tage

3 Studien lieferten Daten zu Wiederauftreten zu 3 Tagen Amoxicillin verglichen mit einer längeren Therapie bei Kindern mit CAP. Alle 3 Studien nutzten 5 Tage Amoxicillin als Kontrollgruppe und erfassten Wiederauftreten von Therapieende bis Tag 14 nach Therapiebeginn. Die Studie von ISCAP (2004) besaß ein niedriges endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,21 [0,83; 1,75]; $p=0,325$). Die Studien von MASCOT (2002) und Greenberg (2020) besaßen jeweils hohe endpunktspezifische Verzerrungspotenziale, doch es ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede (MASCOT (2002): RR [95%-KI]: 0,93 [0,43; 2,03]; $p=0,860$; Ginsburg (2020): RR [95%-KI]: 1,18 [0,88; 1,57]; $p=0,276$). Auch in der gemeinsamen Effektschätzung der 3 Studien lag kein statistisch signifikanter Effekt vor (RR [95%-KI]: 1,16 [0,72; 1,89]). Die Metaanalyse ist in Abbildung 12 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.2.3 dargestellt. Da das Konfidenzintervall die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitt, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

5 Tage vs. 10 Tage

2 Studien berichteten Daten zu Wiederauftreten nach einer 5-tägigen verglichen mit einer 10-tägigen Amoxicillin-Therapie bei Kindern mit CAP [82,86]. Die Studie von Pernica (2021) besaß zu diesem Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial, während die zweite Studienphase von Greenberg (2014) ein hohes Verzerrungspotenzial aufwies. Bei Pernica (2021) zeigte sich bis Tag 30 nach Therapiebeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieregimen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,41; 1,94]; $p=0,766$) und bei Greenberg (2014) wurde bis Tag 35 nach Therapiebeginn kein einziger Fall von Wiederauftreten beobachtet (Berechnung von RR und KI nicht möglich). Da die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 geschnitten wurde, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für

Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität

4.5.3.1 Akute Otitis media

Eine tabellarische Darstellung der Studienergebnisse zum Endpunkt Mortalität findet sich in Tabelle 28 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.3.2. 10 der eingeschlossenen Studien machten keine Angaben zu Todesfällen und es ließen sich in diesen auch keine Rückschlüsse auf Todesfälle ziehen [65,66,68-71,73-76]. Lediglich aus den Studien von Chaput de Saintonge (1982), welche 3 vs. 10 Tage Amoxicillin untersuchte [67], und von Jones (1986), welche 3 vs. 7 Tage Cefaclor untersuchte [72], ließ sich ableiten, dass es während des Interventionszeitraumes jeweils keinen Todesfall gab. Beide Studien wurden mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Insgesamt ließ sich kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der Behandlungsoptionen ableiten. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

4.5.3.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Eine tabellarische Darstellung der Studienergebnisse zum Endpunkt Mortalität findet sich in Tabelle 29 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.3.3. Insgesamt berichteten 5 Studien explizit Ergebnisse zu Mortalität [80,81,83,85,89] und aus weiteren 2 Studien waren Angaben zur Mortalität ableitbar [82,86]. In 2 Studien traten Todesfälle auf. Beide Studien verglichen eine Therapiedauer von 3 Tagen mit 5 Tagen Amoxicillin [80,83] und wurden mit einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. In der Studie von MASCOT (2002) starb 1 Kind in der Gruppe der längeren Therapie (RR [95%-KI]: 0,33 [0,01; 8,17]; p=0,501) [80] und in der Studie von Ginsburg (2020) starb 1 Kind in der Gruppe der kürzeren Therapie sowie 2 Kinder in der Gruppe der längeren Therapie (RR [95%-KI]: 0,50 [0,05; 5,53]; p=0,573) [83]. Der zusammengefasste Effektschätzer für das RR [95%-KI] betrug 0,43 [0,06; 2,91]. Die Metaanalyse ist in Abbildung 13 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.3.3 dargestellt.

In den anderen 5 Studien welche Therapiedauern mit Amoxicillin von 3 vs. 5 Tagen [81], 3 vs. 7 Tagen [85], 3 vs. 10 Tagen [82], oder 5 vs. 10 Tagen [82,86,89] verglichen, traten keine Todesfälle auf. Aufgrund der Seltenheit von Todesfällen innerhalb der berichteten Studien und dem Konfidenzintervall des gepoolten Ergebnisses, welches die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitt, konnte für den Endpunkt Mortalität für keinen Vergleich ein Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

4.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) wurde in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich berichtet. Die UE wurden teils nach ihrem Schweregrad stratifiziert angegeben, wobei dabei die Definition von schweren UE stark variierte. Teilweise wurden Studienabbrüche aufgrund von UE zu den schweren UE hinzugezählt, teilweise separat angegeben. Unterschiede gab es auch darin, ob lediglich Medikamenten-assoziierte UE oder jegliche UE erfasst wurden. Bei einigen Studien war dies unklar. Auch die einzelnen UE wurden in den Studien unterschiedlich gruppiert und erfasst.

In den Studien wurden Daten zu Todesfällen, Hospitalisierungen und ambulanten Arztbesuchen zusammen mit UE berichtet. Da diese Endpunkte zum Teil als nebenwirkungsbedingt beschrieben wurden, wurden diese hier mitbetrachtet. Lediglich die Daten zur Mortalität wurden (falls nötig) herausgerechnet und werden als separater Endpunkt angegeben (siehe Abschnitt 4.5.3).

4.5.4.1 Akute Otitis media

8 Studien berichteten in verwertbarer Form von UE [67-71,74-76]. 2 Studien berichteten UE gar nicht [66,72] und 2 Studien berichteten UE nur gesammelt über alle Gruppen (und Studienphasen) [65,73]. Für eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt sei auf die Tabelle 31 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.4.2 verwiesen.

Amoxicillin

3 Tage vs. 10 Tage

Chaput de Saintonge (1982) berichtete über jegliche in den ersten 10 Tagen nach Beginn der antibiotischen Therapie (3 vs. 10 Tage Amoxicillin) aufgetretene Nebenwirkungen [67]. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 4,00 [0,47; 34,31]; $p=0,206$). Da das Konfidenzintervall die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitt, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

10 Tage vs. 20 Tage

Mandel (1995) untersuchte 10 vs. 20 Tage Therapie mit Amoxicillin [68]. Dabei wurden die Nebenwirkungen von Tag 11 bis Tag 20 nach Beginn der Antibiotikatherapie berichtet. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Insgesamt traten in dieser Studie in der Gruppe der kürzeren Antibiotikatherapie statistisch signifikant mehr UE auf als in der Gruppe mit längerer Therapie (RR [95%-KI]: 5,34 [1,21;

23,49]; $p=0,027$). Für die einzelnen Nebenwirkungen (Durchfall, Übelkeit / Erbrechen, Ausschlag, Appetitverlust, Verstopfung) waren die Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant (die RR-Werte mit 95%-KI und p-Werte sind in Tabelle 31 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.4.2 dargestellt). Aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit der untersuchten langen Therapiedauer von 20 Tagen wurde für diesen Endpunkt keine Nutzaussage abgeleitet.

Amoxicillin-Clavulansäure

5 Tage vs. 10 Tage

Alle 3 Studien, welche 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure verglichen, machten auch Angaben zu UE [69-71]. Die Studie von Hoberman (2016) verfügte über ein niedriges endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, während die Studien von Hoberman (1997) und Cohen (1998) ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial besaßen. Nur die Studie von Cohen (1998) gab eine Gesamtzahl von Patientinnen und Patienten mit UE und Studienabbrüche aufgrund von UE an, welche sich zwischen den Therapieregimen nicht statistisch signifikant unterschieden (gesamte UE: RR [95%-KI]: 1,06 [0,78; 1,44]; $p=0,722$; Studienabbrüche durch UE: RR [95%-KI]: 1,94 [0,59; 6,33]; $p=0,273$). Durchfall und Ausschlag (bei Hoberman (2016) lediglich Ausschlag in der Windelregion) wurden in allen 3 Studien berichtet (die RR-Werte mit 95%-KI und p-Werte sind in Tabelle 31 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.4.2 dargestellt). Es zeigte sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der kürzeren und längeren Therapiedauer. Eine Metaanalyse der Ergebnisse zu Durchfall (RR [95%-KI]: 0,92 [0,60; 1,40]) und eine graphische Darstellung der Ergebnisse zu Ausschlag findet sich in Abbildung 14 und Abbildung 15 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.4.2. Auf eine Metaanalyse der Studien zum UE Ausschlag wurde verzichtet, da die Schätzung des Konfidenzintervalls nach Knapp-Hartung nicht informativ war. Hoberman (1997) berichtete zusätzlich noch Erbrechen, welches auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufwies (RR [95%-KI]: 0,71 [0,41; 1,21]; $p=0,210$). Da die Konfidenzintervalle die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitten, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

Cephalosporine der 2. Generation

5 Tage vs. 10 Tage

Gooch (1996) untersucht eine Therapiedauer von 5 vs. 10 Tagen Cefuroxim [74]. Diese Studie wurde mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Insgesamt zeigte sich bis Tag 28 kein statistisch signifikanter Unterschied der medikamentenassoziierten UE zwischen den beiden Studienarmen (RR [95%-KI]: 1,26 [0,85; 1,86]; $p=0,245$). Für die

einzelnen Nebenwirkungen (Durchfall / weicher Stuhlgang, Erbrechen, andere) waren die Unterschiede ebenfalls nicht statistisch signifikant (die RR-Werte mit 95%-KI und p-Werte sind in Tabelle 31 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.4.2 dargestellt). Auch für die Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten, lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (RR [95%-KI]: 1,58 [0,67; 3,74]; $p=0,300$). Da die Konfidenzintervalle die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitten, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

Cephalosporine der 3. Generation

5 Tage vs. 10 Tage

Die Studie von Adam (2000) beobachtete unerwünschte Ereignisse von Cefixim bis Tag 28 [75] und Cohen (2000) von Cefpodoxim bis Tag 28 [76]. Beide Studien wurden mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. In beiden Studien ergab sich in der Gesamtbetrachtung der UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Adam (2000): RR [95%-KI]: 1,97 [0,61; 6,34]; $p=0,258$; Cohen (2000): RR [95%-KI]: 0,72 [0,45; 1,14]; $p=0,162$). Auch in der Metaanalyse lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (RR [95%-KI]: 0,84 [0,55; 1,29]). Die Metaanalyse der UE ist in Abbildung 16 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.4.2 dargestellt. Auch bei Betrachtung der Studienabbrüche durch UE bei Cohen (2000) (RR [95%-KI]: 0,99 [0,14; 6,97]; $p=0,993$) oder der betroffenen Körpersysteme (Magen-Darm-Trakt, Psyche, Harnwege, andere) bei Adam (2000) (die RR-Werte mit 95%-KI und p-Werte sind in Tabelle 31 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.4.2 dargestellt) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Da die Konfidenzintervalle die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitten, konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

4.5.4.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

5 Studien berichteten Daten zu UE [80,81,83,86,89]. 1 Studie berichtete Studienabbrüche durch UE [86]. 3 Studien berichteten Daten zu Hospitalisierung [81,82,89], 1 weitere berichtete Hospitalisierung lediglich gesammelt über beide Studienarme und war daher nicht verwertbar [86]. 1 Studie berichtete zusätzlich auch ambulante Arztbesuche [89]. Die Studie von Bielicki (2021) berichtete UE nicht stratifiziert nach ambulanter und stationärer Behandlung und war daher für diesen Endpunkt nicht verwertbar [85]. Eine detaillierte Auflistung über diesen Endpunkt ist in Tabelle 32 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.4.3 zu finden.

Amoxicillin

3 Tage versus 5 / 7 / 10 Tage

3 Studien, die 3 Tage Amoxicillin-Therapie mit einer längeren Therapiedauer verglichen, lieferten Daten über schwere UE – 2 mit einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial [80,83], 1 mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial [81]. Die Studien von MASCOT (2002) und ISCAP (2004) berichteten jeweils, dass keine schweren UE aufgetreten waren (ein Todesfall bei MASCOT (2002) wurde von den Studienautoren hier nicht hinzugezählt). Lediglich in der Studie von Ginsburg (2020) traten schwere UE auf und es ergab sich nach Herausrechnen der Todesfälle zwischen den beiden Therapiegruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 1,43 [0,73; 2,83]; $p=0,298$).

Sonstige UE wurden nur in den Studien von MASCOT (2002) und Ginsburg (2020) mit jeweils niedrigem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial verwertbar berichtet [80,83]. MASCOT (2002) konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen feststellen (RR [95%-KI]: 0,86 [0,68; 1,09]; $p=0,223$) und die einzelnen Symptome wurden nur über beide Gruppen gesammelt berichtet. Ginsburg (2020) hingegen konnte zum Vorteil der kürzeren Therapie eine statistisch signifikante Verringerung der sonstigen UE nachweisen (RR [95%-KI]: 0,87 [0,78; 0,97]; $p=0,016$). Insbesondere Magen-Darm-Infekte (RR [95%-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; $p=0,013$) und Ausschlag (RR [95%-KI]: 0,64 [0,41; 1,00]; $p=0,048$) traten dabei in der Gruppe der kürzeren Antibiotikatherapie seltener auf. Auch die durchgeführte Metaanalyse zeigte eine statistisch signifikante Verringerung der sonstigen UE unter 3-tägiger Therapiedauer (RR [95%-KI]: 0,87 [0,78; 0,96]). Die durchgeführte Metaanalyse findet sich in Abbildung 17 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.4.3.

Hospitalisierung wurde lediglich von 2 Studien mit hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial berichtet [81,82]. Weder ISCAP (2004), noch Greenberg (2014) konnten dabei einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapieschemata feststellen (ISCAP (2014): RR [95%-KI]: 0,78 [0,42; 1,44]; $p=0,428$; Greenberg (2014): RR [95%-KI]: 0,36 [0,02; 8,05]; $p=0,519$). Auch das gepoolte Ergebnis war nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,76 [0,42; 1,38]). Die Metaanalyse zu Hospitalisierung findet sich in Abbildung 18 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.4.3.

Insgesamt ergab sich somit für sonstige UE nicht nur der Beleg für eine Nichtunterlegenheit (das gesamte gepoolte 95%-KI lag unter der Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1), sondern auch der Beleg für eine Überlegenheit (das gesamte gepoolte 95%-KI lag unter einem RR von 1,0) einer 3-tägigen gegenüber einer 5-tägigen Antibiotikatherapie mit Amoxicillin. Für schwere UE und Hospitalisierung konnte hingegen kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden, wobei aus einem fehlenden

Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden kann.

5 Tage vs. 10 Tage

Die Studien von Pernica (2021) und Williams (2022) berichteten von schweren UE [86,89], jeweils mit niedrigem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial. Williams (2022) berichtete dies in 2 Zeiträumen – der erste Zeitraum von Tag 5 bis Tag 15 nach Therapiebeginn und der zweite Zeitraum zusätzlich bis Tag 30 nach Therapiebeginn. Hier lag in keinem Zeitraum ein statistisch signifikanter Unterschied in den schweren UE zwischen beiden Gruppen vor (bis Tag 15: RR [95%-KI]: 0,51 [0,05; 5,53]; $p=0,576$; bis Tag 30 inkl. der Ereignisse bis Tag 15: RR [95%-KI]: 1,01 [0,26; 3,98]; $p=0,988$). Bei Pernica (2021) traten keine schweren UE bis Tag 30 auf.

Studienabbrüche durch UE wurden nur durch Pernica (2021) berichtet [86]. Auch hier gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen (RR [95%-KI]: 0,25 [0,03; 2,22]; $p=0,215$). Hospitalisierung wurden bei Pernica (2021) nur gesammelt über beide Gruppen berichtet und trat bei Williams (2022) nicht auf. Ambulante Klinikbesuche wurden bei Williams (2022) berichtet und unterschieden sich in den beiden Auswertungszeiträumen nicht statistisch signifikant (bis Tag 15: RR [95%-KI]: 2,02 [0,18; 22,10]; $p=0,564$; bis Tag 30 inkl. der Ereignisse bis Tag 15: RR [95%-KI]: 1,35 [0,31; 5,94]; $p=0,694$) [89].

Auch die gesamten UE (und einzelne Symptome) wurden bei Williams (2022) berichtet und unterschieden sich zwischen den Therapiegruppen in keinem Zeitraum statistisch signifikant (gesamte UE: bis Tag 15: RR [95%-KI]: 1,08 [0,84; 1,40]; $p=0,543$; bis Tag 30 incl. der Ereignisse bis Tag 15: RR [95%-KI]: 1,05 [0,86; 1,29]; $p=0,609$) [89].

Da die Konfidenzintervalle die Nichtunterlegenheitsgrenze des RR von 1,1 schnitten, konnte für alle Endpunkte zu UE kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

4.5.5 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in keiner der Studien – weder zur Indikation AOM noch zur Indikation CAP – Ergebnisse berichtet.

4.5.6 Ergebnisse zum ergänzenden Endpunkt Therapietreue

Therapietreue wurde in den Studien teils sehr heterogen erfasst. Teils waren eigene Angaben (der Eltern) [67-70,76,82,83,85,86,89] und / oder die entnommene Medikamentenmenge aus

den Verpackungen [67,68,70,73,74,76,81,82,85,86,89] Grundlage für die Erfassung, teils wurde die Einnahme mit einer Urinuntersuchung kontrolliert [68,73,74].

4.5.6.1 Akute Otitis media

Eine tabellarische Darstellung der Studienergebnisse zum Endpunkt Therapietreue bei AOM findet sich in Tabelle 33 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.6.1. Lediglich 4 Studien verglichen die Therapietreue einer kürzeren und einer längeren Antibiotikatherapie [68-70,74]. Weitere 3 Studien berichteten lediglich zu einem Zeitpunkt die Therapietreue gesammelt über Interventions- und Kontrollgruppe [67,73,76]. 5 Studien über akute Otitis media lieferten keinerlei Ergebnisse zum Endpunkt Therapietreue [65,66,71,72,75], 1 davon trotz vorheriger Nennung als Endpunkt im Methodenteil [66].

Die Studie von Mandel (1995) verglich die Therapietreue bei einer Therapiedauer von 10 Tagen Amoxicillin und von 20 Tagen Amoxicillin [68]. Zu allen Zeitpunkten (Tag 10 und Tag 20) war die Therapietreue (gemessen an entnommener Medikamentenmenge und Selbstbericht) vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen bei ca. 95%. Zudem unterschied sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Urin nachgewiesenen Antibiotika zwischen den Gruppen nicht an Tag 10, sondern nur an Tag 20 deutlich, da dann eine Gruppe bereits Placebo erhielt (78,8% vs. 7,7%). Allerdings änderte sich im Vergleich von Tag 10 zu Tag 20 in der Gruppe der 20-tägigen Therapie die Therapietreue nach erfasster Urinprobe deutlich (Differenz 18,9%). Wegen fehlender Angaben konnten keine Konfidenzintervalle zu den Differenzen berechnet werden. Zudem ist die lange Therapiedauer von 20 Tagen für die AOM nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

2 Studien, welche 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure untersuchten, gaben auch Daten zur Therapietreue an [69,70]. Hoberman (1997) wurde ohne Placebo und ohne Verblindung der Erkrankten durchgeführt und definierte Therapietreue als selbstberichtete Einnahme von mind. 80% der verschriebenen Medikamentenmenge [69]. In der 5-Tages-Gruppe erreichten 96,9% diesen Schwellenwert, während es in der 10-Tages-Gruppe mit 89,6% statistisch signifikant weniger waren (RR [95%-KI]: 1,08 [1,04; 1,13]; $p < 0,001$). In der Studie von Cohen (1998) wurde Therapietreue (nicht näher definiert) durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Selbstbericht erfasst [70]. Mit 93% bzw. 94,2% wurden in beiden Gruppen ähnlich viele Patientinnen und Patienten als therapietreu eingestuft (RR [95%-KI]: 0,99 [0,93; 1,04]; $p = 0,649$). Diese Studie war placebokontrolliert und Erkrankte und Behandelnde waren verblindet.

Die Studie von Gooch (1996) untersuchte die Therapietreue im placebokontrollierten Vergleich von 5 vs. 10 Tagen Cefuroxim [74]. Beide Gruppen mussten daher über 10 Tage Medikamente einnehmen. Therapietreue wurde durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Urinproben erfasst und 92% der Patientinnen und Patienten in der

Gruppe der kürzeren Therapie und 96% in der Gruppe der längeren Therapie wurden als therapietreu eingestuft. Da lediglich Prozentzahlen genannt wurden, konnten keine genauen Effektmaße berechnet werden.

4.5.6.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Eine tabellarische Darstellung der Studienergebnisse zum Endpunkt Therapietreue bei CAP findet sich in Tabelle 34 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.6.2. 4 Studien berichteten verwertbare Angaben zur Therapietreue bei Kindern mit CAP [81,83,86,89]. Die Studie von Bielicki (2021) berichtete Therapietreue nicht stratifiziert für ambulante und stationäre Patientinnen und Patienten und wurde daher nicht berücksichtigt [85]. Die Therapietreue wurde durch zurückgegebene Medikamentenmenge und / oder Bericht der Eltern erfasst. Bei allen Studien handelte es sich um placebokontrollierte Studien mit entsprechend gleich langer Einnahme eines Studienmedikamentes. Die Therapietreue war in allen Studien zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe ähnlich:

3 vs. 5 Tage: ISCAP (2004): 94,2% bzw. 93,9% (bis Tag 3; RR [95%-KI]: 1,00 [0,98; 1,02]; p=0,779) und 85,6% bzw. 84,9% (bis Tag 5; RR [95%-KI]: 1,01 [0,97; 1,04]; p=0,660);

5 vs. 10 Tage: Pernica (2021) 90,4% bzw. 86,4% (an Tag 14-21 erfasst; RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,14]; p=0,309); Williams (2022) 84% bzw. 80% (an Tag 11-15 erfasst; RR [95%-KI]: 1,06 [0,96; 1,16]; p=0,251).

Ginsburg (2020) berichtete von Therapietreue von 91,6% in der 3-Tage-Therapiegruppe bzw. 91,8% in der 5-Tage-Therapiegruppe, erfasst zu allen Untersuchungszeitpunkten bis Tag 6 ohne die genaue Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten dafür zu nennen [83].

In der Studie von ISCAP (2004) ließ sich anhand der unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkte nachvollziehen, dass mit zunehmender Therapiedauer auch die Therapietreue abnimmt [81]. Die Differenz [95%-KI] von Tag 5 verglichen zu Tag 3 lag bei 8,58% [6,08%; 11,09%] in der Interventionsgruppe mit Placebo ab Tag 3 und bei 8,97% [6,41%; 11,52%] in der Kontrollgruppe mit 5 Tagen Amoxicillin-Therapie.

4.5.7 Ergebnisse zu ergänzenden mikrobiologischen Endpunkten

4.5.7.1 Akute Otitis media

Tabellarische Darstellungen der Studienergebnisse zu mikrobiologischen Endpunkten bei AOM finden sich in Tabelle 35 und Tabelle 36 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.7.1. Lediglich 4 Studien lieferten verwertbare Daten zu mikrobiologischen Endpunkten: 1 Studie Daten zu Antibiotikaresistenzen [71], 2 Studien Daten zu mikrobiologischem Therapieversagen [65] oder anhaltenden Bakteriennachweis [70] und 1 Studie kombinierte mikrobiologisches Therapieversagen und Antibiotikaresistenzen [74]. 2 Studien berichteten

mikrobiologische Daten nur für den Zeitraum vor Antibiotikatherapiebeginn oder nur gesammelt über die Interventionsgruppe und die Vergleichsgruppe und waren daher nicht verwertbar [73,76]. 6 Studien berichteten keine Daten zu mikrobiologischen Endpunkten [66-69,72,75].

Ingvarsson (1982) berichtete den Nachweis krankheitsauslösender Bakterien an Tag 10 für den Vergleich einer Therapie mit Penicillin V über 5 Tage oder 10 Tage [65]. Zu diesem Zeitpunkt konnten bei 47 % der Behandelten in der Gruppe mit 5-tägiger Therapie und 56% der Behandelten in der Gruppe mit 10-tägiger Therapie krankheitsauslösende Bakterien nachgewiesen werden. Es resultierte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR [95%-KI]: 0,84 [0,60; 1,17]; $p=0,305$).

Cohen (1998) berichtete vom Nachweis verschiedener Bakterienstämme an Tag 12 bis 14 nach Beginn einer 5-tägigen oder 10-tägigen Therapie mit Amoxicillin-Clavulansäure [70]. Jedoch wurden die meisten Bakterienstämme nur gruppenübergreifend oder die Vergleiche zwischen den Gruppen lediglich als „nicht-signifikant“ beschrieben. Lediglich die Bakteriengattung *Moraxella catarrhalis* wurde statistisch signifikant häufiger in der Gruppe der kürzeren Antibiotikatherapie nach Therapieende nachgewiesen (RR [95%-KI]: 2,23 [1,37; 3,63]; $p=0,001$).

Hoberman (2016) berichtete über Neubesiedlung mit Penicillin-resistenten Bakterienstämmen an Tag 12 bis 14 nach Beginn der antibiotischen Therapie mit Amoxicillin-Clavulansäure (5 vs. 10 Tage) sowie den Anteil Penicillin-resistenter Bakterienstämme von *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* an Tag 12 bis 14 und bis in den folgenden September. Keiner der erhobenen Endpunkte lieferte statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den unterschiedlichen Therapiedauern (die verschiedenen Ergebnisse mit RR, 95%-KI und p-Wert sind in Tabelle 35 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.7.1 dargestellt).

Gooch (1996) gab bakteriologisches Therapieversagen (als Kombination von klinischem Versagen und Bakteriennachweis) an Tag 11 bis 14 (nach 5 vs. 10 Tagen Cefuroxim) an, unterteilt in klinisches Versagen, klinisches Versagen mit Resistenzen und Heilung mit Superinfektion. Keine der Angaben zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der kürzeren und der längeren Therapiedauer (die verschiedenen Ergebnisse mit RR, 95%-KI und p-Wert sind in Tabelle 36 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.7.1 dargestellt).

4.5.7.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Eine tabellarische Darstellung der Studienergebnisse zu mikrobiologischen Endpunkten bei CAP findet sich in Tabelle 37 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.7.2. Lediglich 1 Studie machte verwertbare Angaben zu mikrobiologischen Antibiotikaresistenzen nach

Antibiotikatherapie bei Kindern mit CAP [81]. Angaben zu anhaltenden Bakteriennachweis / Bakterieneradikation waren in den eingeschlossenen Studien zur CAP nicht verfügbar.

Die Studie von ISCAP (2004) verglich Resistenzen der Bakterienstämme *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* gegen verschiedene Antibiotika an Tag 14 nach Beginn einer 3-tägigen oder 5-tägigen Antibiotikatherapie mit Amoxicillin. Lediglich der Anteil der Stämme von *Streptococcus pneumoniae*, die an Tag 14 gegen Cotrimoxazol resistent waren, unterschied sich statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Hier waren die Resistenzen in der Gruppe von 3 Tagen Therapie mit Amoxicillin seltener anzutreffen (RR [95%-KI]: 0,85 [0,74; 0,98]; p=0,026). In den Resistenzen von *Streptococcus pneumoniae* gegen Chloramphenicol, Oxacillin oder Erythromycin oder in den Resistenzen von *Haemophilus influenzae* gegen Cotrimoxazol, Chloramphenicol, Ampicillin oder Erythromycin gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiedauern. Für eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse sei auf Tabelle 37 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.3.7.2 verwiesen.

4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

4.6.1 Akute Otitis media

Landkarte der Beleglage

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

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte bei AOM (mehrsseitige Tabelle)

| | Therapieerfolg | Wiederauftreten | Mortalität | Unerwünschte Ereignisse | | | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | | | | Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) | Hospitalisierung | Sonstige Unerwünschte Ereignisse | |
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | | | |
| Penicillin V | | | | | | | |
| 2 Tage vs. 7 Tage | ↔ | (↔) | – | – | – | – | – |
| 5 Tage vs. 10 Tage | ↔ | (↔) | – | – | – | – | – |
| Amoxicillin | | | | | | | |
| 3 Tage vs. 10 Tage | ↔ | (↔) | – ^a | – | – | (↔) | – |
| 10 Tage vs. 20 Tage | – | (–) | – | – | – | (–) | – |
| Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | | |
| 5 Tage vs. 10 Tage | ↑↓ ^b | ↑↓ ^c | – | – | – | ↔ | – |

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte bei AOM (mehrsseitige Tabelle)

| | Therapieerfolg | Wiederauftreten | Mortalität | Unerwünschte Ereignisse | | | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
|---|----------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | | | | Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) | Hospitalisierung | Sonstige Unerwünschte Ereignisse | |
| Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | |
| 3 Tage vs. 7 Tage | - | (⇔) | - ^a | - | - | - | - |
| 5 Tage vs. 10 Tage | ⇔ ^d | (⇔) | - | - | - | - | - |
| Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | | |
| 5 Tage vs. 10 Tage | - | - | - | - | - | ⇔ | - |
| Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | | |
| 5 Tage vs. 10 Tage | ⇔ ^e | ⇔ | - | - | - | ⇔ | - |
| ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer. Homogene Ergebnisse (Die 95%-Konfidenzintervalle aller Studien schneiden die Nichtunterlegenheitsgrenze) ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer. Heterogene Ergebnisse (in Bezug auf die Nichtunterlegenheitsgrenze) (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer. Homogene unpräzise Ergebnisse (zu mindestens einem Auswertungszeitpunkt kann weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden). -: keine verwertbaren Daten berichtet (-): Es wurden zwar verwertbare Daten berichtet, jedoch wurde aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit keine Nutzensaussage abgeleitet | | | | | | | |
| a. Für diesen Vergleich trat in beiden Gruppen kein Ereignis auf, weswegen die Berechnung des relativen Risikos und des 95%-Konfidenzintervalls nicht möglich war. b. Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigten alle zum als vorrangig betrachteten Auswertungszeitpunkt eine statistisch signifikant schlechtere Wirkung einer verkürzten Antibiotikatherapie. Die 95%-Konfidenzintervalle von 2 Studien schnitten zu diesem Auswertungszeitpunkt die Nichtunterlegenheitsgrenze, das 95%-Konfidenzintervall von 1 weiteren Studie lag vollständig unterhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze. c. In 1 Studie wurde Nichtunterlegenheit in Bezug auf Wiederauftreten gezeigt, in 2 weiteren schnitten jedoch die 95%-Konfidenzintervalle der Einzelstudien die Nichtunterlegenheitsgrenze. d. Das Ergebnis der Studie zeigte eine statistisch signifikant schlechtere Wirkung einer verkürzten Antibiotikatherapie. Das 95%-Konfidenzintervall schnitt die Nichtunterlegenheitsgrenze. e. Das Ergebnis der Metaanalyse zeigte zum als vorrangig betrachteten Auswertungszeitpunkt eine statistisch signifikant schlechtere Wirkung einer verkürzten Antibiotikatherapie. Das 95%-Konfidenzintervall schnitt die Nichtunterlegenheitsgrenze. | | | | | | | |

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Aufgrund der Heterogenität der veröffentlichten Studien und der geringen Anzahl der Studien pro Vergleichskategorie (< 10 Studien) erwies sich eine Untersuchung des Publikationsbias mittels Funnel Plot als nicht sinnvoll.

Es wurden in den Registersuchen keine Studien identifiziert, die abgeschlossen aber nicht publiziert wurden. In 1 der eingeschlossenen Studien wurde trotz Nennung im Methodenteil der Endpunkt Wiederauftreten nicht berichtet [75] und in 1 weiteren eingeschlossenen Studie ein prädefinierter Auswertungszeitraum für Wiederauftreten nicht berichtet [71]. Insgesamt betrachtet erscheint aber das Potenzial für Publikationsbias für die verkürzte Antibiotikatherapie bei Kindern mit AOM gering.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Die meisten vorliegenden Studien zu AOM waren mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet, was die Aussagekraft abschwächt. Lediglich 1 neuere und höherwertige Studie konnte identifiziert werden [71]. Aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Antibiotika und der unterschiedlichen getesteten Therapiedauern ergibt sich ein heterogenes Gesamtbild. Amoxicillin, welches das Antibiotikum der 1. Wahl bei bakterieller Otitis media ist [92], wurde nur in 2 Studien untersucht, wovon 1 Studie mit 10 vs. 20 Tage einen irrelevant langen Zeitraum verglich. In dieser Studie wurde daher aufgrund mangelnder Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext keine Nutzensaussage abgeleitet.

Für keines der untersuchten Antibiotika konnte im Vergleich von unterschiedlichen Therapiedauern ein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit in Bezug auf den Therapieerfolg abgeleitet werden. Bei insgesamt 5 der 9 Studien (zu Amoxicillin-Clavulansäure, einem Cephalosporin der 1. Generation, und Cephalosporinen der 3. Generation), die Therapieerfolg verwertbar berichteten, zeigten die Ergebnisse der Einzelstudien für einen Auswertungszeitpunkt sogar eine statistisch signifikant niedrigere Rate an Therapieerfolg in der Behandlungsgruppe mit der kürzeren Therapiedauer.

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse, konnte für die Endpunkte Wiederauftreten oder Mortalität ebenfalls für die untersuchten Antibiotika und Therapiedauern keine Anhaltspunkte für eine Nichtunterlegenheit abgeleitet werden. Auch für die unerwünschten Ereignisse ergab sich für keinen Vergleich ein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit oder Überlegenheit einer kürzeren Antibiotikatherapie. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht grundsätzlich auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden.

Bezüglich der ergänzenden Endpunkte ergab sich lediglich, dass die Therapietreue bei längerer Therapiedauer im unverblindeten Vergleich und beim Vergleich mehrerer Zeitpunkte einer Studie abnahm. 1 Bakterienstamm, welcher in 1 Studie nach Antibiotikatherapie häufiger in der Gruppe der kürzeren Antibiotikatherapie nachgewiesen wurde, kann als Zufallsbefund interpretiert werden (*Moraxella catarrhalis* bei 5 vs. 10 Tagen Amoxicillin-Clavulansäure).

Insgesamt kann somit keine Nichtunterlegenheit einer kürzeren Therapiedauer bei AOM nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigen, dass eine kürzere Therapiedauer in einigen

Vergleichen zu schlechteren Therapieergebnissen führt. Lediglich liegt möglicherweise ein Vorteil einer verkürzten Therapiedauer in einer verbesserten Therapietreue. Eine nicht placebokontrollierte Studie zu AOM zeigte, dass mit zunehmender Therapiedauer weniger Erkrankte die Medikation wie angeordnet einnehmen. Die anderen Studien, welche Therapietreue berichteten, waren placebokontrolliert, sodass beide Gruppen gleich lang Medikamente einnehmen mussten.

Es fehlen jedoch hochwertige Studien, welche mit ausreichender Anzahl an Probanden aktuell zum Einsatz kommende Therapiedauern besonders einer Amoxicillin-Therapie (Medikament der 1. Wahl) bei Kindern mit Indikation zur Antibiotikatherapie untersuchen.

4.6.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte bei CAP.

Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte bei CAP

| | Therapieerfolg | Wiederauftreten | Mortalität | Unerwünschte Ereignisse | | | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
|---|----------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | | | | Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) | Hospitalisierung | Sonstige Unerwünschte Ereignisse | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | | |
| Amoxicillin | | | | | | | |
| 3 Tage vs. 5 / 7 / 10 Tage | ↑↑ | ↔ | (↔) | ↔ | ↔ | ↑↑↑ ^a | – |
| 5 Tage vs. 10 Tage | ↑↑ | ↔ | – ^b | (↔) | (↔) | ↔ | – |
| ↑↑: Beleg für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer (zu allen Auswertungszeitpunkten). ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer. Homogene Ergebnisse (Die 95%-Konfidenzintervalle aller Studien schneiden die Nichtunterlegenheitsgrenze). (↔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer. Homogene unpräzise Ergebnisse (zu jedem Auswertungszeitpunkt kann weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden). –: keine Daten berichtet | | | | | | | |
| a. Für diesen Vergleich zeigte sich neben dem Beleg einer Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer auch der Beleg einer Überlegenheit der kürzeren Therapiedauer. b. Für diesen Vergleich trat in beiden Gruppen kein Ereignis auf, weswegen die Berechnung des relativen Risikos und des 95%-Konfidenzintervalls nicht möglich war. | | | | | | | |

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Aufgrund der Heterogenität der veröffentlichten Studien und der geringen Anzahl der Studien pro Vergleichskategorie (< 10 Studien) erwies sich eine Untersuchung des Publikationsbias mittels Funnel Plot als nicht sinnvoll.

Es wurden durch Suchen in den Studienregistern keine Studien identifiziert, die abgeschlossen aber nicht publiziert wurden. Es wurden jedoch 2 Studien mit veröffentlichten Ergebnissen zum Antibiotikum Cotrimoxazol identifiziert, zu denen keine Volltextpublikation erhältlich war [93,94]. Zudem wurde der Endpunkt Wiederauftreten der Infektion in der Studie von Greenberg (2014) nur in der 2. Studienphase berichtet [82]. Insgesamt betrachtet wird das Potenzial für Publikationsbias allerdings als gering eingeschätzt.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Für Kinder mit CAP lagen insgesamt 7 Studien vor, die unterschiedliche Therapiedauern von Amoxicillin untersuchten. Die meisten dieser Studien wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Die Übertragbarkeit der einzelnen Studien auf den deutschen Versorgungskontext wurde mit Blick auf die Patientencharakteristika größtenteils als gegeben angesehen und wird in Abschnitt 8.2.2 diskutiert.

Für Kinder konnte für den Vergleich der Amoxicillin-Therapiedauer von 5 Tagen mit 10 Tagen der Beleg abgeleitet werden, dass die kürzere Therapie der längeren Therapie in Bezug auf den Therapieerfolg nicht unterlegen ist. Auch für den Vergleich von 3 Tagen Amoxicillin-Therapie gegenüber einer längeren Therapiedauer von 5 / 7 / 10 Tagen ergab sich der Beleg einer Nichtunterlegenheit.

Zu Wiederauftreten konnte aufgrund geringerer Ereigniszahlen und damit resultierender größerer statistischer Unsicherheit kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit abgeleitet werden. Aufgrund der Seltenheit der Todesfälle konnte auch für Mortalität kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit abgeleitet werden. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann jedoch nicht grundsätzlich auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie für diese Endpunkte geschlossen werden. In Bezug auf sonstige unerwünschte Ereignisse konnte im Vergleich von 3 vs. 5 Tagen Amoxicillin ein Beleg für die Überlegenheit der kürzeren Therapie abgeleitet werden. In den anderen Vergleichen ergab sich, oft aufgrund breiter Konfidenzintervalle, jeweils kein Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie.

Bezogen auf die ergänzenden Endpunkte deutet die Auswertung verschiedener Zeitpunkte innerhalb der Studie von ISCAP (2004) auf eine nachlassende Therapietreue bei längerer Behandlung hin. Bezüglich mikrobiologischer Endpunkte war nur in 1 Studie 1 Bakterienstamm gegen 1 getestetes Antibiotikum statistisch signifikant seltener resistent, wenn Amoxicillin nur 3 Tage gegeben wurde (verglichen mit 5 Tagen).

Insgesamt kann somit davon ausgegangen werden, dass für die Behandlung der klinisch diagnostizierten CAP bei Kindern eine Therapie mit Amoxicillin für 3 Tage einer längeren Therapie (für 5, 7 oder 10 Tage) nicht unterlegen ist und dementsprechend auch eine 5-tägige Therapie einer 10-tägigen Therapie nicht unterlegen ist. Zwar konnte eine Nichtunterlegenheit in Bezug auf Wiederauftreten und Mortalität nicht gezeigt werden, jedoch floss in den betrachteten Studien Wiederauftreten bis zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt auch in die Ergebnisse zum Endpunkt Therapieerfolg ein. Todesfälle sind bei ambulant behandelter CAP bei Kindern insgesamt selten. Für den Vergleich von 3 Tagen gegenüber 5 Tagen Amoxicillin-Therapie ergab sich sogar eine Überlegenheit einer kürzeren Therapie für den Endpunkt der (sonstigen) unerwünschten Ereignisse. Außerdem liegt möglicherweise eine höhere Therapietreue bei verkürzter Therapiedauer vor. Es zeigte sich in einer placebokontrollierten Studie zu CAP, welche Therapietreue zu mehreren Zeitpunkten untersuchte, dass mit zunehmender Therapiedauer weniger Personen die Medikation wie verordnet einnehmen. Die anderen Studien, welche die Therapietreue berichteten, waren placebokontrolliert und berichteten Therapietreue lediglich zu einem Zeitpunkt. Auswirkungen auf Resistenzen in Bakterien bleiben unklar.

Für eine verkürzte Antibiotika-Therapiedauer bei CAP bei Erwachsenen konnten lediglich Studien identifiziert werden, die Medikamente ohne gültigen Zulassungsstatus in Deutschland untersuchten. Dies gilt auch für eine identifizierte abgebrochene Studie. Daher liegen für den deutschen Kontext keine verwertbaren Daten vor. Es fehlen hochwertige Studien, welche mit ausreichender Anzahl an Probanden verschiedene ambulante Therapiedauern mit aktuell zum Einsatz kommenden zugelassenen Medikamenten (beispielsweise Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Doxycyclin, Clarithromycin oder Levofloxacin) bei Erwachsenen untersuchen.

5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

5.1 Interventionskosten

Die zentralen Interventionskosten der Prüf- und Vergleichsinterventionen beschränken sich auf die Kosten der medikamentösen Behandlung, welche sich nur in der Dauer, nicht aber in der Dosierung unterscheidet. Die weiteren Behandlungskosten werden aufgrund der kurzen Therapiedauer von wenigen Tagen und der Betrachtung von nicht-schweren Krankheitsverläufen in den eingeschlossenen Studien als äquivalent angesehen. Pro Intervention wird von je einem Arztbesuch zu Beginn der Erkrankung und zur Nachkontrolle ausgegangen. Maßgebliche Unterschiede in den Interventionskosten ergeben sich somit vorwiegend durch die Unterschiede in der Behandlungsdauer.

Die Bewertung der Kosten aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beruht auf den Apothekenabgabepreisen (AAP, Verkaufspreis) bzw. dem Festbetrag. Der Festbetrag für ein Arzneimittel entspricht den Kosten, die in Deutschland von der gesetzlichen Krankenversicherung bei Arzneimitteln maximal übernommen werden. Diese Arzneimittelfestbeträge werden für eine Gruppe von Arzneimitteln bestimmt, die in Wirkung, Anwendung und Qualität vergleichbar sind. Übersteigt der Apothekenabgabepreis diesen festgelegten Festbetrag, tragen die Patientinnen oder Patienten den Differenzbetrag selbst [95]. So soll gewährleistet werden, dass bei gleichwertigen alternativen Arzneimitteln das kostengünstigere Präparat bevorzugt wird [96]. Liegt der Festbetrag für ein Arzneimittel über dem Apothekenabgabepreis, erstattet die GKV nur den tatsächlichen Verkaufspreis. Für die Ermittlung der Kosten aus der Perspektive der GKV müssen zudem noch der gesetzliche Apothekenrabatt, welcher aktuell 2 € beträgt (§ 130 SGB V), ein möglicher Herstellerrabatt und eine eventuell fällige Zuzahlung durch die Patientinnen oder Patienten abgezogen werden. Kassenindividuelle Rabattverträge auf Arzneimittel zwischen gesetzlichen Krankenkassen und Pharmaunternehmen können in der Berechnung nicht berücksichtigt werden, da die Konditionen dieser Verträge vertraulich sind und je nach Krankenkasse variieren können [95]. Zuzahlungen bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln sind bei erwachsenen Personen über 18 Jahren von den Versicherten zu tragen. Die Zuzahlung beträgt allgemein 10% des Apothekenabgabepreises (§ 61 SGB V) [97]. Sie liegt allerdings bei mindestens 5 € und höchstens 10 € pro Packung und darf die tatsächlichen Kosten des Arzneimittels nicht überschreiten (§ 61 SGB V) [97]. Die Zuzahlung bei Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche bis zum abgeschlossenen 18. Lebensjahr entfällt. Es gibt zudem weitere Ausnahmen zum Beispiel für chronisch kranke Personen und Zuzahlungsbefreiungen für günstige Arzneimittel (§ 31 Absatz 3 SGB V) [96].

Zur Kostenbestimmung wurden als Quellen die Liste der Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [98] der einheitliche Bewertungsmaßstab der kassenärztlichen Bundesvereinigung (EBM) [99] und die Lauer-Taxe

[100] herangezogen. Für die Bewertung der Kosten aus GKV-Perspektive wird der Festbetrag bzw. der Apothekenabgabepreis (je nachdem welcher Preis geringer ist) der größten verfügbaren Packung abzüglich des Apothekenrabatts, des Herstellerrabatts und der Zuzahlung durch die Patientinnen und Patienten verwendet [95]. Bei der Berechnung der Kosten wird vorwiegend dosis- bzw. tablettengenau vorgegangen und somit der Verwurf bei zu großen Packungen nicht explizit beachtet. Auf die notwendige Packungsgröße und daraus ggf. resultierenden Änderungen wird aber in der weiteren Betrachtung der Interventionen verwiesen [95].

Da es eine Vielzahl an Antibiotika gibt, werden die Behandlungskosten im Rahmen dieses Projekts exemplarisch anhand von je 2 Präparaten für Amoxicillin und Cefpodoxim (Cephalosporin der 3. Generation) sowie von 1 Präparat für Amoxicillin-Clavulansäure dargestellt. Amoxicillin wurde sowohl im Rahmen der eingeschlossenen Studien aus der Nutzenbewertung (2 zu AOM, 7 zu CAP) als auch aus der Domäne Gesundheitsökonomie (1 zu AOM, 1 zu CAP) verwendet. Die anderen Antibiotika wurden in insgesamt 4 Studien (alle AOM) in der Domäne Nutzenbewertung analysiert. Für die Angaben zu den Kostenparametern in Tabelle 5 wurden folgende Präparate beispielhaft ausgewählt: (i) Amoxicillin 250 mg / 5 ml Oral Suspension, BP Irland (100 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension; Pharmazentralnummer (PZN): 18890477), (ii) Amoxicillin AL 1000, ALIUD Pharma GmbH (30 Filmtabletten; PZN: 00038706), (iii) Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg / 5 ml, ratiopharm GmbH (200 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension; PZN: 09124726), (iv) Cefpodoxim-ratiopharm 200 mg, ratiopharm GmbH (15 Filmtabletten, PZN: 04478483) und (v) Amoxicillin / Clavulansäure Micro Labs 875 mg / 125 mg, Micro Labs GmbH (20 Filmtabletten; PZN: 14334414).

Die Berechnungen der Arzneimittelkosten für Erwachsene und Kinder über 40 kg Körpergewicht (KG) werden basierend auf der empfohlenen Dosierung des Herstellers laut Beipackzettel bzw. Lauer-Taxe [100] vorgenommen. Da die Dosierung bei Kindern unter 40 kg vom jeweiligen Körpergewicht abhängt, werden die anschließenden Berechnungen für den pädiatrischen Anwendungsfall ebenfalls auf Basis der empfohlenen und auf das Körpergewicht angepassten Dosierung [100] anhand der folgenden zwei Beispiele vorgenommen: (i) Säugling mit 5 kg Körpergewicht; (ii) Kind mit 19 kg Körpergewicht (mittleres Körpergewicht eines 5-jährigen Kindes [101]).

Die Kostenparameter für die 5 gewählten Präparate sind in der folgenden Tabelle 5 zusammengefasst. Ausführliche Berechnungen der Behandlungskosten sind in Tabelle 38 bis Tabelle 47 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A4.1 dargestellt.

Tabelle 5: Beschreibung der Kosten ausgewählter Arzneimittel

| | Amoxicillin 250 mg / 5 ml Oral Suspension, BP Irland | Amoxicillin AL 1000, ALIUD Pharma GmbH | Cefpodoxim- ratiopharm 40 mg /5 ml TS | Cefpodoxim- ratiopharm 200 mg | Amoxicillin/Clavulansäur e Micro Labs 875mg/125mg |
|--|---|---|---|--|--|
| PZN | 18890477 | 00038706 | 09124726 | 04478483 | 14334414 |
| Packungsgröße | 100 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (250 mg pro 5 ml) | 30 Filmtabletten zu je 1000 mg Amoxicillin | 200 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (40 mg pro 5 ml) | 15 Filmtabletten | 20 Filmtabletten |
| Dosierung | Kinder unter 40 kg: 20 - 90 mg / kgKG / Tag Personen über 40 kgKG: 1500 mg bis 3000 mg täglich | Personen über 40 kg: 1500 bis 3000 mg Amoxicillin täglich | Kinder bis 12 Jahre: 5 bis 12 mg / kgKG / Tag Erwachsene: k. A. | Personen ab 12 Jahre: 2 Filmtabletten täglich | Kinder ab 6 Jahren > 25 kg & < 40 kg: 25/3,6-70/10 mg / kgKG / Tag Personen ≥ 40 kgKG: 3 Filmtabletten täglich |
| AAP | 29,85 € | 19,33 € | 28,06 € | 33,03 € | 36,71 € |
| Festbetrag | 13,64 € | 20,28 € | - | 33,05 € | 53,20 € |
| Mehrkosten^a | 16,21 € | - | - | - | - |
| Apothekenrabatt | 2,00 € | 2,00 € | 2,00 € | 2,00 € | 2,00 € |
| Herstellerrabatt | 1,47 € | 0,00 € | 0,79 € | 0,00 € | 0,00 € |
| Zuzahlung^a | Kinder: 0,00 € Erwachsene: 5,00 € | | | | Kinder & Erwachsene: 0,00 € (zuzahlungsfrei) |
| GKV-Kosten^b | Kinder: 10,17 € Erwachsene: 5,17€ | Kinder: 17,33 € Erwachsene: 12,33 € | Kinder: 25,27 € | Kinder: 31,03 € Erwachsene: 26,03 € | Kinder & Erwachsene: 34,71 € |
| Abkürzungen: AAP: Apothekenabgabepreis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; ml: Milliliter | | | | | |
| Fachbegriffe / Erläuterungen: Erwachsene: hier: nicht-zuzahlungsbefreite Patientinnen und Patienten ab Beginn des 19. Lebensjahres; GKV-Kosten: Kosten aus GKV-Perspektive, errechnet als Festbetrag oder Apothekenabgabepreis (je nachdem welcher Betrag niedriger ist) abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung; Kinder: Patientinnen und Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr; Mehrkosten: Differenz zwischen Apothekenabgabepreis und Festbetrag, welcher (wenn größer als 0 €) von den Patientinnen und Patienten übernommen werden müsste | | | | | |
| a. Nicht-erstattungsfähige Kosten, welche von den Patientinnen und Patienten übernommen werden müssen | | | | | |
| b. Erstattungsfähige Kosten, welche von der GKV übernommen werden | | | | | |

Amoxicillin

Für das Antibiotikum Amoxicillin Oral Suspension (BP Irland) ergibt sich laut Angaben des Herstellers für einen Säugling von 5 kg Körpergewicht eine notwendige tägliche Dosis zwischen 2 ml (bei 20 mg / kgKG / Tag) und 9 ml (bei 90 mg / kgKG / Tag). Die täglichen Kosten belaufen sich ausgehend von den GKV-Kosten (Festbetrag abzgl. Apothekerrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung) auf 0,20 € (bei 20 mg / kgKG / Tag) bis 0,92 € (bei 90 mg / kgKG / Tag). Bei mittlerer Dosierung ergeben sich somit tägliche Kosten von 0,56 €. Eine Packungseinheit (zu 100 ml) genügt somit für eine Behandlung zwischen 11 (bei 90 mg / kgKG / Tag) und 50 Tagen (bei 20 mg / kgKG / Tag). Die entsprechenden Kosten insgesamt belaufen sich bei mittlerer Dosierung auf 1,68 € bei 3 Tagen, 2,80 € bei 5 Tagen, 3,92 € bei 7 Tagen und 5,59 € bei 10 Tagen Behandlung. Dabei wird allerdings, wie oben bereits erwähnt, angenommen, dass die Packungsgrößen zu diesen Preiskonditionen beliebig angepasst werden können. Andernfalls würden sich die Kosten für die GKV unabhängig von der Behandlungsdauer auf den entsprechenden Preis des Arzneimittels, im vorliegenden Beispiel also 10,17 € für eine Flasche, belaufen.

Ausgehend von einem Kind mit 19 kg Körpergewicht liegt die täglich notwendige Dosis zwischen 7,60 ml (bei 20 mg / kgKG / Tag) und 34,20 ml (bei 90 mg / kgKG / Tag). Die täglichen Kosten für die GKV liegen somit zwischen 0,77 € und 3,48 € je nach Dosierung (20 vs. 90 mg / kgKG / Tag). Bei Annahme von durchschnittlichen Kosten pro Tag von 2,13 € ergeben sich entsprechend der Behandlungsdauer insgesamt Kosten von 6,38 € bei 3 Tagen, von 10,63 € bei 5 Tagen, von 14,88 € bei 7 Tagen und 21,26 € bei 10 Tagen Behandlung. Die oben ausgeführte Annahme zur beliebig anpassbaren Packungsgröße gilt auch in diesem Szenario. Eine Packungseinheit würde bei einem Kind von 19 kg Körpergewicht zwischen 2,9 und 13 Tagen reichen. Somit würden sich die Kosten ausgehend von einer nicht variablen Packungsgröße von 100 ml entsprechend auf bis zu 40,68 € bei 10 Behandlungstagen und einer Dosis von 90 mg / kgKG / Tag (GKV-Kosten für 4 Packungen des Präparats) erhöhen. In beiden dargestellten pädiatrischen Anwendungsbeispielen fallen zudem patientenrelevante Kosten im Rahmen der Differenz zwischen Apothekenabgabepreis und Festbetrag von 16,21 € pro Flasche an. Bei 10 Behandlungstagen ergeben sich bei einem Säugling von 5 kg Körpergewicht somit Kosten von 16,21 € für 1 Flasche, bei einem Kind über 19 kg summieren sich die Kosten auf bis zu 64,84 € für 4 Flaschen.

Die Anwendung des Arzneimittels Amoxicillin Oral Suspension ist grundsätzlich auch für Erwachsene möglich, allerdings sind die Kosten entsprechend höher als Alternativen in Tablettenform. Die Kosten für eine Patientin oder einen Patienten über 18 Jahren (und einem Körpergewicht von über 40 kg) belaufen sich bei einer Dosierung von 3000 mg (60 ml) täglich auf 3,10 € für die GKV. Bei einer Behandlung von 3, 5, 7 und 10 Tagen summieren sich die Kosten für die gesetzliche Krankenkasse somit entsprechend auf 9,31 €, 15,51 €, 21,71 € und

31,02 €. Eine Packungseinheit von 100 ml reicht für eine Behandlungsdauer von 1,67 Tagen. Bei einer 10-tägigen Therapie werden entsprechend genau 6 Flaschen (600 ml) benötigt. Somit belaufen sich die Kosten aus GKV-Perspektive auf insgesamt 31,02 €. Die Kosten, welche bei einer 10-tägigen Behandlung von den Patientinnen und Patienten zu tragen sind, summieren sich aus der Differenz zwischen Apothekenabgabepreis und Festbetrag von 16,21 € pro Flasche und der Zuzahlung in Höhe von 5 € pro Flasche (in Summe also 21,21 € pro Flasche) bei 6 Flaschen auf insgesamt 127,26 €.

Das zweite betrachtete Präparat Amoxicillin AL 1000 (ALIUD Pharma GmbH) ist als Filmpille erhältlich. Die in Tabelle 5 angeführten Kosten beziehen sich dabei auf eine Packung mit 30 Filmpillen zu je 1000 mg Amoxicillin. Entsprechend den Leitlinien für ambulant erworbene Pneumonie [29] wird von einer Dosierung von 3 Tabletten täglich ausgegangen (3000 mg Amoxicillin). Die täglichen Kosten für die GKV belaufen sich somit bei einer nicht-zuzahlungsbefreiten Person auf 1,23 € (bei zuzahlungsbefreiten Personen sowie bei Kindern: 1,73 €). Ausgehend von einer Behandlungsdauer von 3, 5, 7 oder 10 Tagen summieren sich die Kosten für die GKV somit auf 3,70 €, 6,17 €, 8,63 € bzw. 12,33 €. Die Packung über 30 Filmpillen entspricht bei der untersuchten Dosierung genau einer Behandlungsdauer von 10 Tagen. Für dieses Arzneimittel sind alternativ auch Packungen mit 10, 16 und 20 Filmpillen erhältlich, die bei den täglichen Kosten von 1,92 € (10 Filmpillen), 1,57 € (16 Filmpillen) bzw. 1,35 € (20 Filmpillen) verhältnismäßig teurer ausfallen. Berücksichtigt man nun die Preise für die der Therapiedauer entsprechenden Packungsgrößen, würden sich die Kosten für die GKV bei erwachsenen Erkrankten (bei Zuzahlungsbefreiten) bei einer 3-tägigen Behandlung auf 6,41 € (11,41 €) für eine Packung mit 10 Filmpillen, bei einer 5-tägigen Behandlung auf 8,39 € (13,39 €) für eine Packung mit 16 Filmpillen und ab einer 7-tägigen Behandlung auf 12,33 € (17,33 €) für eine Packung mit 30 Filmpillen belaufen. Die Kosten für die Patientinnen und Patienten entsprechen bei allen betrachteten Varianten der Zuzahlung von 5 € pro Packung bei Erwachsenen bzw. 0 € bei minderjährigen oder zuzahlungsbefreiten Patientinnen und Patienten.

Cefpodoxim

Für die Berechnungen der Kosten für das Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft) wird, basierend auf den Angaben des Herstellers zur Normaldosis, eine Dosis mit 8 mg / kg Körpergewicht pro Tag (entspricht 1 ml / kgKG / Tag) angenommen [102]. Als Packungsgrößen sind Flaschen mit 200 ml (siehe Tabelle 5), 100 ml und 50 ml erhältlich. Für das gewählte Beispiel eines Säuglings mit 5 kg Körpergewicht ergibt sich eine tägliche Dosis von 40 mg bzw. 5 ml. Ausgehend von den GKV-Kosten der größten Packung (25,27 € pro 200 ml, 0,13 € / ml), summieren sich die täglichen Kosten somit auf 0,63 €. Bei einer Behandlungsdauer von 3 Tagen ergeben sich somit Kosten von 1,90 €, bei 5 Tagen von 3,16 €, bei 7 Tagen von 4,42 € und bei 10 Tagen von 6,32 €. Dabei wird der Verwurf nicht

berücksichtigt, andernfalls würden sich die Kosten in jeder Intervention auf 25,27 €, also genau den Kosten für eine Flasche zu 200 ml, belaufen. Die benötigte Arzneimittelmenge bei einem 5 Kilogramm schweren Kind beläuft sich bei maximal 10 Behandlungstagen auf insgesamt 50 ml. Somit wird ein Vergleich mit den Kosten für die kleinste verfügbare Flasche (50 ml) interessant, welche für die GKV insgesamt mit 14,79 € (0,30 € pro ml) weniger kostet als eine Flasche über 200ml.

Bei der Betrachtung eines Kindes mit 19 kg Körpergewicht ergeben sich eine tägliche Dosis von 19 ml (152 mg) und tägliche Arzneimittelkosten von 2,40 €. Können die Kosten pro ml der größten verfügbaren Packung unterstellt werden, ergeben sich Arzneimittelkosten für eine Behandlung über 3 Tage von 7,20 €, über 5 Tage von 12,00 €, über 7 Tage von 16,80 € und über 10 Tage von 24,01 €. Unter Berücksichtigung des Verwurfs würde für alle 4 Behandlungsstrategien insgesamt Arzneimittelkosten über 25,27 € aus GKV-Perspektive anfallen. In diesem Fall wäre bei einer Behandlungsdauer von bis zu 5 Tagen empfehlenswert, auf die mittlere Packungsgröße (100 ml) zurückzugreifen, welche aus GKV-Perspektive 19,02 € kostet.

Für die Behandlung von Erwachsenen mit Cefpodoxim wird auf die Verwendung von Filmtabletten mit entsprechend angepasster Dosierung verwiesen. Dafür wurden hier die Kosten für das Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 200 mg verwendet, welche sich aus GKV-Perspektive bei einer Packungsgröße von 15 Filmtabletten (PZN: 04478483) auf 26,03 € und bei einer Packungsgröße von 10 Filmtabletten (PZN: 04478477) auf 19,42 € belaufen. In beiden Fällen entsprechen die Kosten aus Patienten-Perspektive der Zuzahlung von 5 € pro Packung (sofern nicht zuzahlungsbefreit). Ausgehend von einer Tagesdosis von 2 Filmtabletten (2 x 200 mg), ergeben sich tägliche Kosten (GKV) von 3,47 € bzw. 3,88 €, je nach Packungsgröße (15 vs. 10 Filmtabletten). Die Kosten auf Basis der größeren Packung belaufen sich somit für die 4 betrachteten Behandlungsdauern auf 10,41 € (3 Tage), 17,35 € (5 Tage), 24,29 € (7 Tage) und 34,71 € (10 Tage). Es gilt wieder zu beachten, dass durch den Verwurf die Kosten für die GKV durch Verwendung der kleineren Packungsgröße bei einer Behandlung über 3 und 5 Tage (19,42 € vs. 26,03 €) sowie über 10 Tage (38,84 € vs. 52,06 €) geringer ausfallen. Nur im Fall einer Behandlung über 7 Tage wäre die größere Packung kostengünstiger (26,03 € vs. 38,84 €). Für die Patientinnen und Patienten hingegen kann die größere Packung als vorteilhaft (bei 7 Tagen nur 1 Packung notwendig) oder zumindest äquivalent gesehen werden, da die Zuzahlung über 5 € pro Packung unabhängig von der Packungsgröße anfällt.

Amoxicillin / Clavulansäure

Das letzte gewählte Arzneimittel ist das zuzahlungsfreie Präparat Amoxicillin / Clavulansäure Micro Labs 875 mg / 125 mg, welches für Erwachsene sowie Kinder über 6 Jahren und 25 kg Körpergewicht verwendet werden kann. Bei Personen über 40 kg Körpergewicht wird von

einer Tagesdosis von 3 Filmtabletten ausgegangen, bei Kindern zwischen 25 kg und 40 kg Körpergewicht wird eine Dosis zwischen 25 mg / 3,6 mg und 70 mg / 10 mg / kg Körpergewicht pro Tag empfohlen. Für die weiteren Berechnungen im pädiatrischen Setting wird exemplarisch von einem Kind mit 30 kg Körpergewicht und einer Tagesdosis entsprechend den Herstellerempfehlungen von 29,2 mg / 4,2 mg / kg Körpergewicht und somit von 876 mg / 126 mg / Tag ausgegangen. Dies entspricht etwa 1 Filmtablette pro Tag und somit bei einer maximal 10-tägigen Behandlung genau 10 Filmtabletten. Die täglichen Kosten aus GKV-Perspektive von 2,17 € ergeben sich auf Basis der Packung über 10 Filmtabletten (PZN: 14334383; Packungskosten: 21,74 €). Die dosisgenauen Kosten für die Behandlung eines Kindes mit 30 kg Körpergewicht mit diesem Präparat belaufen sich somit zwischen 6,52 € (3 Tage), 10,87 € (5 Tage), 15,22 € (7 Tage) und 21,74 € (10 Tage).

Die täglichen Kosten für eine erwachsene Person belaufen sich ausgehend von einer Packung über 20 Filmtabletten (Packungskosten: 34,71 €) auf 5,21 €. Die Kosten für die GKV liegen damit über 3 Tage bei 15,62 € (9 Filmtabletten), über 5 Tage bei 26,03 € (15 Filmtabletten), über 7 Tage bei 36,45 € (21 Filmtabletten) und über 10 Tage bei 52,07 € (30 Filmtabletten). Je nach Behandlungsdauer sollte bei erwachsenen Patientinnen und Patienten für die Kostenkalkulation wiederum eine Anpassung der Packungsgröße berücksichtigt werden. Bei einer 3-tägigen Behandlung und somit 9 Filmtabletten würden sich die Kosten für die GKV auf 21,74 € für eine Packung mit 10 Filmtabletten belaufen. Bei einer 5-tägigen Behandlung und 15 Filmtabletten würden die Kosten für die GKV 34,71 € für eine Packung mit 20 Filmtabletten entsprechen. Ab einer 7-tägigen Behandlung und 21 Filmtabletten fallen Kosten über insgesamt 56,45 € für eine Packung mit 20 Filmtabletten und eine Packung mit 10 Filmtabletten an. Da dieses Präparat zuzahlungsbefreit ist, entfallen aus Patientenperspektive weitere Kosten.

Fazit

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Kosten bei längerer Behandlung deutlich steigen, wobei der Unterschied je nach Körpergewicht, Medikament, Dosierungsform und verfügbaren Packungsgrößen variiert. Beim Kinderantibiotikaft Amoxicillin Oral Suspension gibt es bei der Behandlung eines 5 kg schweren Kindes aufgrund der verfügbaren Packungsgröße von 100 ml keine Unterschiede in den Kosten aus GKV Perspektive. Diese belaufen sich sowohl bei 3 als auch bei 10 Behandlungstagen genau auf die Kosten einer Packung (10,17 €). Bei einem 19 kg schweren Kind steigen die Kosten für die GKV um 20,34 € von 20,34 € bei 3 Tagen (2 Flaschen) auf 40,68 € bei 10 Tagen (4 Flaschen). Cefpodoxim zeigt im pädiatrischen Setting ähnliche Steigerungen: Für ein 5 kg schweres Kind belaufen sich die Kosten sowohl bei 3 Tagen als auch bei 10 Tagen auf 14,79 € für die kleinste verfügbare Packungsgröße von 50 ml. Bei einem 19 kg schweren Kind würden sich die Kosten aus GKV Perspektive bei 3 Behandlungstagen auf 19,02 € für eine Packung von 100 ml belaufen und

bei 10 Tagen auf 25,27 € für eine Packung über 200 ml. Dies entspricht einer Differenz von 6,25 €. Die Kosten für eine Behandlung eines 30 kg schweren Kindes mit dem gewählten Präparat für Amoxicillin / Clavulansäure zeigte keine Unterschiede in den Kosten (21,74 €), da sowohl bei 3 Tagen als auch bei 10 Tagen Behandlung eine Packung über 10 Filmtabletten genügt.

Die Differenz in den Kosten aus GKV-Perspektive zwischen einer drei- und einer zehntägigen Behandlung mit Amoxicillin entspricht bei erwachsenen Patientinnen und Patienten 20,68 € (Amoxicillin Oral Suspension) bzw. 5,92 € (Amoxicillin AL 1000). Bei Cefpodoxim Filmtabletten steigen die Kosten um 19,42 €, also um 1 Packung mit 10 Filmtabletten. Amoxicillin / Clavulansäure zeigt mit Kosten von 21,74 € (3 Tage, 1 Packung mit 10 Filmtabletten) und 56,45€ (10 Tage, 1 Packung mit 10 Filmtabletten und 1 Packung mit 20 Filmtabletten) die höchste Differenz von 34,71 €.

5.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Im Rahmen der systematischen Suche wurden aus insgesamt 387 zu screenenden Treffern nach Titel- und Abstractscreening sowie Volltextscreening 2 Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien zur gesundheitsökonomischen Evaluation verkürzter Antibiotikaeinnahme entsprachen: Coco (2007) für AOM und ISCAP (2004) für CAP bei Kindern. Die letzte Suche fand am 14. Februar 2024 statt.

5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die 2 eingeschlossenen Studien untersuchen verschiedene Anwendungsbereiche, welche im Rahmen dieses Berichts behandelt werden.

Coco (2007)

Die Studie von Coco (2007) [103] untersucht Kinder zwischen 6 Monaten und 12 Jahren mit akuter Mittelohrentzündung (AOM). Diese Modellierungs-Studie vergleicht eine Behandlung mit Amoxicillin über 5 Tage (Prüfintervention) mit einer Behandlung mit Amoxicillin über 7 bis 10 Tage (Vergleichsintervention). Die Studie stellt zusätzlich auch noch Vergleiche mit den Strategien beobachtendes Warten (d.h. 72 Stunden Überwachung und Warten auf Symptomverbesserung vor dem Start einer Behandlung mit Amoxicillin) und verzögerte Verschreibung (Behandlung mit Amoxicillin wird verschrieben, wenn Erkrankte nach 48 bis 72 Stunden weiterhin über Symptome klagen) dar. Die Studie führt dazu eine inkrementelle Kosten-Nutzwert-Analyse der insgesamt 4 Strategien durch und vergleicht anhand einer deterministischen Entscheidungsbaumanalyse das Kosten-Nutzwert-Verhältnis gemessen in Kosten pro gewonnenem qualitätsadjustierten Lebensjahr (QALY). Zusätzlich wurden Einweg-Sensitivitätsanalysen für alle Modellvariablen sowie probabilistische Sensitivitätsanalysen

beruhend auf der Normalverteilung für die Kostendaten und der Beta-Verteilung für Wahrscheinlichkeiten und Nutzwerte durchgeführt. Die Nutzwerte wurden aus der Sekundärliteratur übernommen, in der die Visuelle Analogskala (VAS) und eine Befragung von Kinderärztinnen und Kinderärzten herangezogen wurde [104]. Die Kosten beinhalten neben den Kosten für Arzneimittel auch nicht-gesundheitsbezogene Betreuungskosten, Kosten für Arbeitsausfall der Betreuungsperson und Arztbesuche. Die Kosten werden in US Dollar für 2001 angegeben auf Basis des US Medical Verbraucherpreisindex. Die Kosten wurden aufgrund des kurzen Zeithorizonts von 30 Tagen nicht diskontiert. Als Datenquellen für die Kosten dienen Publikationen von Staff (2002) [105], Marx (2002) [106] und Capra (2000) [107] sowie die Datenbanken des Pennsylvania Department of Public Welfare [108], von Medicare und Medicaid [109], die Healthcare Cost and Utilization Project 2000 Datenbank [110] und der National Compensation Survey von 2001 [111]. Für die Analysen wird eine gesellschaftliche Perspektive angenommen. Die Studie wurde vom Lancaster General Hospital und dem American Academy of Family Practice Grant gefördert.

ISCAP (2004)

Die Studie von ISCAP (2004) [81] untersucht die ambulante Behandlung von Kindern zwischen 2 und 59 Monaten mit einer ambulant erworbenen Lungenentzündung (CAP bei Kindern). ISCAP (2004) ist eine begleitende gesundheitsökonomische Evaluation zu einer randomisierten, doppelt verblindeten, kontrollierten Studie in Indien, welche eine Behandlung mit Amoxicillin über 3 Tage und über 5 Tage miteinander vergleicht. Dabei werden Nutzen und direkte medizinische Kosten der beiden Behandlungsstrategien innerhalb der Studie, aber nacheinander und getrennt voneinander, verglichen. Die Daten wurden zwischen August 2000 und Dezember 2002 erhoben. Insgesamt wurden 2188 Patientinnen und Patienten in der Studie erfasst, davon wurden 1095 Kinder über eine verkürzte Dauer von 3 Tagen mit Amoxicillin (Prüfintervention) und 1093 Kinder über 5 Tage mit Amoxicillin (Vergleichsintervention) behandelt. Die klinischen Endpunkte der Studie umfassen Therapieerfolg und Wiederauftreten. Die Kostenparameter wurden von Krankenhäusern übermittelt und wurden als Durchschnittswerte der beteiligten Krankenhäuser in der Studie verwendet. Die Analysen wurden aus der Perspektive der Kostenträger durchgeführt. Es werden direkte medizinische Kosten berücksichtigt, welche in indischen Rupien (INR) angegeben werden. Es fehlen Informationen zum Indexjahr und der ggf. hinterlegten Diskontrate. Die Studie wurde von US AID über INCLen und IndiaClen gefördert.

5.2.3 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen

Coco (2007)

Die deterministische Entscheidungsbaumanalyse von Coco (2007) [103] ergab nach der Umrechnung von US Dollar in Euro mit dem CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter [112] für Deutschland und nach Inflationsbereinigung für das Basisjahr 2022 Kosten von insgesamt

173,76 € pro Patientin bzw. Patient (156,90 US\$) für die verkürzte Behandlungsstrategie über 5 Tage Amoxicillin und Kosten von insgesamt 171,98 € pro Patientin bzw. Patient (155,30 US\$) für die längere Behandlungsstrategie über 7 bis 10 Tage Amoxicillin. Die Kosten für Arzneimittel liegen bei der längeren Vergleichsintervention zwar höher (2,43 €), dafür werden unter anderem geringere Kosten beim Arbeitsausfall (-2,92 €) und bei Arztbesuchen (-0,86 €) verzeichnet. In Summe ergeben sich daraus Mehrkosten von 1,77 € pro Patientin bzw. Patient (1,60 US\$) bei der kürzeren Prüfindervention im Vergleich zur längeren Vergleichsintervention.

In Bezug auf die Nutzwerte, welche Coco (2007) [103] in qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY) angibt, zeigen sich für die Prüfindervention (5 Tage Amoxicillin) ein QALY-Wert von 0,99487 und für die Vergleichsintervention ein QALY-Wert von 0,99501. Dies resultiert somit in einem geringeren Nutzen für die verkürzte Behandlungsstrategie (-0,00014). Da die Prüfindervention in diesem Modell nun teurer ist (Kostendifferenz = 1,77 €) und weniger Nutzen stiftet (Nutzwertdifferenz = -0,00014), wird die Prüfindervention von Coco (2007) als dominiert angesehen. Die Schlussfolgerung aus der Studie von Coco (2007), die wie oben beschrieben insgesamt 4 Behandlungsstrategien von AOM bei Kindern untersucht, ergibt somit keinen weiteren Vergleich der beiden im vorliegenden Bericht analysierten Strategien, sondern analysiert den Trade-Off zwischen der Behandlung über 7 bis 10 Tage mit Amoxicillin und der Behandlungsstrategie der verzögerten Verschreibung. Während die Behandlung über 7 bis 10 Tage die effizienteste Variante mit dem höchsten Nutzwert (QALY) ist, kann die Strategie „verzögerte Verschreibung“ als kostengünstigste Variante (Kosten = 146,62 € (132,40 US\$)) identifiziert werden. Die angeführten weiteren Sensitivitätsanalysen von Coco (2007) beziehen sich schließlich nur mehr auf den Vergleich zwischen diesen beiden Strategien und dem entsprechenden inkrementellen Kostennutzwertverhältnis (ICUR) von 61 854 € (55 853 US\$) pro gewonnenem QALY.

ISCAP (2004)

Der Vergleich der beiden untersuchten Behandlungsstrategien von Kindern mit CAP in Indien in der ISCAP (2004) Studie [81] zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden klinischen Endpunkten Therapieerfolg nach 5 Tagen (89,5% vs. 89,9% bei 3 bzw. 5 Behandlungstagen, Differenz [95%-KI] = 0,4 [-2,1; 3,0]) und Wiederauftreten nach 14 Tagen (5,3% vs. 4,4% bei 3 bzw. 5 Behandlungstagen; Differenz [95%-KI] = 1,0 [-1,0; 3,0]) (vgl. Abschnitt 4.5). Die direkten medizinischen Kosten, umgerechnet mit dem CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter für Deutschland in Euro und inflationsbereinigt für 2022, werden bei Therapieerfolg (Heilung) für die Prüfindervention über 3 Behandlungstage mit 1,15 € (11 INR) und für die Vergleichsintervention über 5 Behandlungstage mit 1,99 € (19 INR) angegeben. Dies resultiert somit in einer Differenz von -0,84 € (-8 INR) zu Gunsten einer verkürzten Behandlung über 3 Tage (Prüfindervention). Die Autorengruppe der ISCAP (2004) Studie empfehlen somit in den Schlussfolgerungen die Behandlung mit Amoxicillin auf 3 Tage zu

verkürzen, da sich diese Strategie als gleichermaßen wirksam, aber dabei günstiger erweist. Zudem wurde bei Kindern, die über 5 Tage behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Anstieg der Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Cotrimoxazol von der Studienbeginn bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nach 14 Tagen beobachtet. Lt. Studiengruppe könnten also durch eine Verkürzung der Vergabedauer auch Antibiotikaresistenzen reduziert werden. Als Limitation führt die Autorengruppe ferner an, dass es sich um eine krankenhausbasierte Studie handelt, bei der die Infektionsursachen nicht untersucht wurden, der Nachbeobachtungszeitraum nur 15 Tage betrug und Kinder mit Asthma ausgeschlossen wurden.

Es muss kritisch angemerkt werden, dass in der Publikation keine Angaben zur Diskontrate und zum Kostenjahr gemacht werden. Für die oben durchgeführte Inflationsanpassung wurde als Kostenjahr 2004, das Publikationsjahr der Studie, angenommen. Zudem werden zur Studie keine Sensitivitätsanalysen berichtet und somit keine Information zum Umgang mit Unsicherheiten gegeben. Die Ergebnisse und die Kosten ergeben sich aus dem indischen Gesundheitssystem und sind entsprechend nicht direkt auf Deutschland übertragbar.

Fazit

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Literatur, dass aus Kostenperspektive keine generelle Empfehlung für die Verkürzung der Behandlungsdauer mit Antibiotika bei AOM gegeben werden kann [103]. Die Strategie einer verkürzten Therapiedauer von 5 Tagen im Vergleich zu 7 bis 10 Tagen verringert zwar die Arzneimittelkosten, aber weitere Kosten für z. B. Arbeitsausfall oder Transport scheinen höher auszufallen. Darüber hinaus führt eine Verkürzung der Therapiedauer auf 5 Tage bei Coco (2007) zu einer Verringerung der gewonnenen QALYs im Vergleich zur Therapie über 7 bis 10 Tage. Somit erachtet Coco (2007) die längere Therapiedauer als dominante Strategie gegenüber der verkürzten Therapiedauer. Aus Sicht einer Kostenträger-Perspektive erscheint bei CAP eine Verkürzung der antibiotischen Therapiedauer als interessante Alternative, da die Kosten für Arzneimittel bei vergleichbarer Wirksamkeit (Therapieerfolg und Wiederauftreten) reduziert werden können [81]. Aufgrund der begrenzten Übertragbarkeit der gesundheitsökonomischen Aspekte auf das deutsche Gesundheitssystem können diese Ergebnisse aber nur bedingt für die Einschätzung im Rahmen des vorliegenden ThemenCheck-Berichtes verwendet werden.

6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte

6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

Die Analyse der ethischen Aspekte erfolgte auf Grundlage eines etablierten ethischen Rahmengerüsts für die Bewertung von Interventionen im Gesundheitsbereich nach Marckmann (2015) [60], welches entsprechend modifiziert wurde (vgl. Tabelle 58).

Bei der orientierenden Recherche in der wissenschaftlichen und nichtwissenschaftlichen Literatur wurden nur wenige Publikationen gefunden, die explizit ethische Aspekte einer (verkürzten) Antibiotikatherapie bei AOM oder CAP von Kindern und Jugendlichen, wie auch Erwachsenen untersucht haben. Vielmehr konnte hinsichtlich einer verkürzten Antibiotikatherapie im Allgemeinen Literatur gefunden werden, die es ermöglicht, eine ethische Einschätzung zu treffen. Insgesamt konnten 26 Publikationen in die ethische Bewertung eingeschlossen werden. Anhand der spezifizierten Kriterien wurden die ethischen Aspekte analytisch-argumentativ bewertet. Dabei wurde auf die Ergebnisse der anderen Domänen, insbesondere der rechtlichen (Abschnitt 6.3) und der sozialen Aspekte (Abschnitt 6.2) sowie der vorbereitenden Interviews mit Betroffenen (ThemenCheck-Details Kapitel A10) zurückgegriffen und „reflective thoughts“ der Berichtsautorinnen und -autoren [59] integriert.

Überblick

Akute Otitis Media betrifft Kinder erheblich und stellt eine große Belastung sowohl für die betroffenen Kinder als auch für ihre Familien (sorgeberechtigten Personen) dar (vergleiche hierzu Abschnitt 1.2.2). Mögliche Folgen auf die psychosoziale Entwicklung, Bildung und soziale Interaktion von Kindern und Jugendlichen werden in Abschnitt 6.2 ausführlich diskutiert. Die Belastung durch AOM bei Kindern geht allerdings über die unmittelbaren gesundheitlichen und sozialen Auswirkungen der betroffenen Kinder hinaus. Eltern sehen sich häufig mit wiederholten Besuchen bei Gesundheitsdienstleistern und wiederkehrenden Antibiotikabehandlungen konfrontiert. Dieser Kreislauf von Krankheit und Behandlung kann den Alltag bzw. die Erwerbstätigkeit stören und zu (psychischen) Belastungen führen. Die ambulant erworbene Lungenentzündung kann sowohl Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene betreffen. 2 dieser Bevölkerungsgruppen können durch CAP besonders belastet sein: Bei jüngeren Menschen trägt die CAP erheblich zur Arbeitsunfähigkeit bei und bei älteren und multimorbiden Erkrankten besteht vor allem das Risiko für lebensbedrohliche Hypoxie und akute kardiale Komplikation (vergleiche hierzu Abschnitt 1.2.3). Damit hat auch CAP das Potenzial sozioökonomischer Belastungen (auch hierzu ausführlich Abschnitt 6.2).

Die Antibiotikatherapie bei CAP wie auch AOM wirft hinsichtlich der Therapiedauer ethische Fragen auf, die von der Verantwortung zur Erhaltung der individuellen Patientenversorgung bis zur öffentlichen Gesundheit reichen. Der Fokus der vorliegenden ethischen Analyse liegt

daher auf den Folgen einer (verkürzten) ambulanten Antibiotikatherapie für beide Diagnosen. Die ethischen Überlegungen umfassen die Themenbereiche angemessener Einsatz (Verschreibung) von Antibiotika, die Vermeidung von Antibiotikaresistenzen und die Gewährleistung einer gerechten Gesundheitsversorgung.

Erwarteter gesundheitlicher Nutzen für die Zielgruppe

Der erwartete Nutzen einer verkürzten Antibiotikatherapie bei AOM und CAP für die betroffenen Personengruppen findet sich ausführlich in Kapitel 1 beschrieben. In Kapitel 4 deutete sich in zwei Studien an, dass ein identifizierbarer Vorteil einer kürzeren Antibiotikatherapie bei der Behandlung von AOM und CAP möglicherweise in der Verbesserung der Therapietreue liegt. In beiden Fällen führte eine verkürzte Behandlungsdauer zu einer besseren Einhaltung der Therapie durch die Patientinnen und Patienten. Alle anderen Studien, welche Therapietreue evaluierten, waren placebokontrolliert und untersuchten nur einen Zeitpunkt. Auch generell sind Erkrankte eher bereit, eine kürzere Antibiotikabehandlung vollständig einzunehmen, was zu einer höheren Adhärenz führen kann [113]. Dieser Zusammenhang wird ebenso in einem Betroffeneninterview bestätigt (ThemenCheck-Details Kapitel A10). Eine hohe Adhärenz ist entscheidend für die Wirksamkeit der Therapie, da unvollständige Behandlungen die Gefahr bergen, dass die Infektion nicht vollständig ausheilt. Kardas (2013) und Hoppe (1999) haben in ihren Studien festgestellt, dass kürzere Therapien und damit geringe Therapiebelastungen durch Adhärenz-Steigerungen zu einer höheren Gesamteffektivität der Behandlung führen [113,114].

Garau (2006) und Spellberg (2016) betonen, dass eine kürzere Behandlungsdauer nicht nur die körperliche Genesung beschleunigt, sondern auch die psychosozialen Auswirkungen der Krankheit verringert [2,115]. So kann eine verkürzte Behandlungsdauer auch zu einer schnelleren Erholung der Erkrankten führen und damit eine raschere Rückkehr zur normalen Lebensführung ermöglichen. Dies ist besonders für erwerbstätige Erwachsene und Schulkinder von großer Bedeutung, die weniger Ausfallzeiten erleben können.

Aus Public Health Sicht ist zu berücksichtigen, dass die Länge der Antibiotikatherapien Einfluss auf die Resistenzentwicklung haben kann, was nicht nur für die unmittelbare Patientenversorgung von Bedeutung ist, sondern auch für die langfristige öffentliche Gesundheit und die Nachhaltigkeit der Antibiotikawirksamkeit (ausführlich dazu [116], siehe auch Abschnitt 1.2.1). Dieses Argument wird auch in einem Betroffeneninterview artikuliert, indem die Wirksamkeit von Antibiotika bei zukünftigen bakteriellen Infektionen als sehr wichtig kategorisiert wird (ThemenCheck-Details Kapitel A10).

Potenzieller Schaden und Belastungen

Eine wesentliche Belastung einer verkürzten Antibiotikatherapie kann das Risiko einer unzureichenden Behandlung sein. Bei unzureichender Therapiedauer besteht die Gefahr, dass

die Infektion nicht vollständig ausheilt, was zu Rückfällen oder chronischen Verläufen führen kann. Wenn Kinder und Erwachsene erneut an denselben Infektionen erkranken, könnte dies zu wiederholten Behandlungen, weiteren gesundheitlichen Beeinträchtigungen und zusätzlichen Belastungen für das Gesundheitssystem führen [2,117]. Diese zusätzliche Belastung kann sowohl physisch als auch psychisch belastend sein, insbesondere für Kinder, die unter wiederkehrenden Schmerzen und Beschwerden leiden könnten. Diese möglichen Konsequenzen einer verkürzten Antibiotikabehandlung werden auch in den Betroffeneninterviews geäußert, indem sowohl auf eine unzureichende Wirksamkeit, keine Symptomverbesserung wie auch einen langen Krankheitsverlauf (möglicher Rückfall nach kurzfristiger Verbesserung) eingegangen wird (ThemenCheck-Details Kapitel A10).

Aus ethischer Sicht ist es auch wichtig, nicht nur den potenziellen Schaden einer unzureichenden Behandlung zu berücksichtigen, sondern auch die mit der Antibiotikatherapie verbundenen Belastungen durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten beeinträchtigen können. Kapitel 4 zeigt in Bezug auf CAP, dass eine kürzere Antibiotikatherapie in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse beim Vergleich von 3 vs. 5 Tage Amoxicillin einen Vorteil bringt. Für andere Vergleiche (AOM oder andere Therapiedauern) konnte dies jedoch nicht gezeigt werden.

Auswirkungen auf die Autonomie

Die Fähigkeit und das Recht, selbstbestimmte Entscheidungen über die Gesundheitsversorgung zu treffen, sind zentrale ethische Prinzipien in der medizinischen Praxis (zur rechtlichen Verortung der Patientenautonomie und der damit verbundenen Einwilligungsfähigkeit siehe Abschnitt 6.3, zu der hierfür grundlegend notwendigen Gesundheitskompetenz siehe Abschnitt 6.2).

Das Konzept der informierten Einwilligung geht grundsätzlich davon aus, dass Erkrankte umfassend über die Vor- und Nachteile, Risiken und Alternativen einer Therapie aufgeklärt werden, bevor sie eine Entscheidung über die Behandlung treffen [118]. Ergänzt werden sollte dieses Konzept der informierten Einwilligung durch Shared Decision Making. Es handelt sich dabei um einen kollaborativen Prozess, bei dem Erkrankte sowie Behandelnde gemeinsam Entscheidungen treffen, in dem die Präferenzen und Werte der Patientinnen und Patienten wie auch die medizinischen Informationen und Empfehlungen Berücksichtigung finden [119].

Die Umsetzung von Patientenautonomie im Sinne der informierten Einwilligung basiert auf den Komponenten Aufklärung, Freiwilligkeit, rechtliche Kompetenz und Einwilligung. Im Zuge der Aufklärung sollten Behandelnde den Erkrankten klare und verständliche Informationen über die (verkürzte) Antibiotikatherapie geben, und vor allem auch über mögliche Risiken und unerwünschte Wirkungen sowie über alternative Behandlungsmöglichkeiten aufklären. Im Kontext verkürzter Antibiotikatherapien ist hier vor allem der in Abschnitt 6.2 beschriebene

eingeschränkte Wissensstand von Betroffenen im Hinblick auf eine Verkürzung der Antibiotikatherapie zu berücksichtigen, wie auch die Anwendung relevanter Leitlinien aus Sicht der Medizinerinnen und Mediziner. Entsprechend sind Erkrankte über die Möglichkeit verkürzter Antibiotikatherapien aufzuklären, um im Sinne der Selbstbestimmtheit basierend auf den eigenen Präferenzen eine Entscheidung treffen zu können. Kardas (2013) und Spellberg (2016) weisen darauf hin, dass gut informierte Patientinnen und Patienten eher dazu neigen, medizinische Ratschläge zu befolgen und sich an Behandlungspläne zu halten, was in weiterer Folge die Wirksamkeit der Therapie erhöht [2,113].

Die Interviews mit Betroffenen zeigen, dass die Entscheidung über die Dauer der Antibiotikatherapie auf informierter Basis im Rahmen des medizinisch sinnvollen von den Betroffenen selbst gefällt werden sollte (ThemenCheck-Details Kapitel A10). Sie äußern jedoch auch Bedenken hinsichtlich der Resistenzentwicklung, die eine selbstbestimmte Entscheidung einschränken könnte. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer gründlichen Aufklärung und einer sorgfältigen Abwägung der individuellen und gesellschaftlichen Implikationen.

Besondere Aufmerksamkeit muss im Kontext der gegenständlichen Analyse auf die Rechte und Bedürfnisse vulnerabler Patientengruppen wie Kinder oder ältere Menschen gelegt werden. Diese Gruppen benötigen möglicherweise (rechtlich geforderte) Entscheidungsunterstützung durch Eltern, Sorgeberechtigte oder Erwachsenenvertreter sowie eine spezifische Aufklärung, die auf die individuellen Eigenschaften Rücksicht nimmt und gleichzeitig sicherstellt, dass damit die Autonomie der Betroffenen gewahrt bleibt. Die Betroffeneninterviews zeigen, dass eine solche Unterstützung essenziell ist, um eine informierte Entscheidung zu treffen (ThemenCheck-Details Kapitel A10).

Kinder und Jugendliche sollten entsprechend ihrem Entwicklungsstand Teil der Entscheidungsfindung sein (Shared Decision Making), vor allem auch um ihre Adhärenz gegenüber der Therapieform zu fördern [113]. Im Interview mit einem betroffenen Jugendlichen äußerte dieser, dass er ein verschriebenes Antibiotikum stets so lange einnehmen würde, wie es der Arzt verordnet hat. Auf die Frage, welche Informationen er benötigen würde, um eine fundierte Entscheidung über die Dauer der antibiotischen Behandlung zu treffen, antwortete er, dass er dafür sowohl Empfehlungen vom Arzt oder der Ärztin als auch von seinen Eltern berücksichtigen würde. Eine altersgerechte Aufklärung sowie ein partizipativer Entscheidungsprozess können dazu beitragen, die Akzeptanz und Wirksamkeit der Behandlung zu verbessern. Den Eltern bzw. Sorgeberechtigten von Kindern und Jugendlichen sollte durch eine sachgerechte Aufklärung über die Chancen und Risiken eine informierte Entscheidung über den Einsatz einer (verkürzten) Antibiotikatherapie (auch in Zusammenspiel mit den gegebenen Standardtherapien) ermöglicht werden.

Abschließend soll noch das Spannungsfeld zwischen der beschriebenen individuellen Autonomie und dem Schutz der öffentlichen Gesundheit aus Public Health Perspektive

angesprochen werden. Die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen stellt ein erhebliches Risiko für die Allgemeinheit dar. Daher sollten Entscheidungen zur Antibiotikagabe nicht nur die individuellen Präferenzen und Rechte der aktuellen Erkrankten berücksichtigen, sondern auch die potenziellen Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit und damit verbunden auf die zukünftigen Erkrankten [115,119,120]. Ein verantwortungsbewusster Einsatz von Antibiotika ist entscheidend, um die Entwicklung und Ausbreitung resistenter Bakterien zu verhindern [117]. Die WHO (2000) und Davey (2002) unterstreichen die Bedeutung der Aufklärung der Öffentlichkeit und der medizinischen Fachkräfte über die Risiken und Konsequenzen von Antibiotikaresistenzen [119,121]. Ärztinnen und Ärzte können daher vor allem im Kontext von Shared Decision Making dazu beitragen, bei der Verschreibung von Antibiotika eine Balance zwischen der Wahrung der Patientenautonomie und der Vermeidung eines übermäßigen oder unangemessenen Antibiotikaeinsatzes zu finden, der der öffentlichen Gesundheit schaden könnte. Diesem Abwägungsprozess wird in aktuellen Leitlinien große Aufmerksamkeit geschenkt [29,30,92] und wird auch durch nationale und internationale Antibiotika-Resistenzstrategien thematisiert (beispielsweise [122]). Zu den spezifischen Verschreibungspraktiken und den relevanten Beziehungen zwischen den Fachleuten vergleiche Abschnitt 6.2.

Gerechtigkeitsethische Auswirkungen

Gerechtigkeitsethische Überlegungen spielen eine zentrale Rolle in der Diskussion um die Gestaltung und Implementierung von Antibiotikatherapien, vor allem um sicherzustellen, dass medizinische Ressourcen fair verteilt werden, aktuelle und zukünftige Bedürfnisse abgedeckt sind und keine Generation benachteiligt wird [123-125]. Dabei verlangt die Verteilungsgerechtigkeit, dass Gesundheitsressourcen nach Bedarf und nicht nach Fähigkeit, diese zu bezahlen, verteilt werden. Littmann und Buyx (2015) betonen hier vor allem die Notwendigkeit, dass allen Erkrankten gleicher Zugang zu wirksamen und notwendigen Behandlungen gewährt werden sollte, insbesondere in Zeiten, in denen medizinische Ressourcen knapp sind [120]. Des Weiteren ist im Sinne einer Zukunftsgerechtigkeit die Verantwortung gegenüber zukünftigen Erkrankten zu reflektieren. Eine effektive Antibiotikatherapie heute darf nicht auf Kosten der Wirksamkeit von Antibiotika morgen gehen. Laxminarayan (2013), Littmann (2015, 2018) und Amente (2023) betonen, dass Maßnahmen ergriffen werden müssen, um die Ausbreitung von Resistenzen zu minimieren und die Wirksamkeit von Antibiotika langfristig zu erhalten [120,126-128]. Unter anderem wird darauf hingewiesen, dass Antibiotika nur dann eingesetzt werden sollten, wenn sie wirklich notwendig sind, und dass Behandlungen so kurz wie möglich, aber so lange wie nötig sein sollten, um die Entwicklung und Ausbreitung von Resistenzen zu verhindern. „Antimicrobial Stewardship“ umfasst koordinierte Maßnahmen zur Förderung des angemessenen Einsatzes antimikrobieller Medikamente, um die Wirksamkeit der Behandlung zu maximieren und die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen zu minimieren. Diese

Programme beinhalten Überwachung, evidenzbasierte Leitlinien, Schulung des medizinischen Personals und interdisziplinäre Zusammenarbeit (ausführlich dazu [129,130]).

Abschließend sollten in diesem Kontext auch intergenerationale Aspekte berücksichtigt werden, die vor allem auf die gerechte Verteilung von Ressourcen und Chancen zwischen verschiedenen Generationen referenzieren [124]. In Bezug auf Antibiotika bedeutet dies, dass heutige Generationen die Verantwortung haben, die Wirksamkeit dieser Medikamente für zukünftige Generationen zu bewahren. Eine nachhaltige Nutzung von Antibiotika trägt dazu bei, dass auch zukünftige Generationen Zugang zu wirksamen Behandlungen haben. Die ethische Herausforderung besteht auch darin, die langfristigen Bedürfnisse und Rechte zukünftiger Erkrankter in die aktuellen Entscheidungsprozesse einzubeziehen.

Erwartete Effizienz

Wie in Kapitel 5 ausführlich diskutiert, zeigt die relevante gesundheitsökonomische Literatur, dass eine Verkürzung der Antibiotikatherapie bei AOM zwar Arzneimittelkosten senkt, jedoch durch höhere Folgekosten wie Arbeitsausfall sowie eine Verringerung der gewonnenen QALYs beschrieben wird. Bei CAP kann eine Verkürzung der Therapie aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit, geringerer Arzneimittelkosten sowie der Reduktion unerwünschter Ereignisse potenziell vorteilhaft sein. Die gesellschaftlichen Vorteile verkürzter Antibiotikatherapien können sich damit bei vergleichbarer Wirksamkeit in verschiedenen Aspekten zeigen, von direkten Kosteneinsparungen und effizienter Ressourcennutzung bis hin zur Vermeidung von unerwünschten Ereignissen. Die gerechte Verteilung von Therapien, die Vermeidung von unsachlichen Differenzierungen und die Verantwortung gegenüber zukünftigen Generationen sind zentrale Aspekte, die bei der Gestaltung und Implementierung von Antibiotikatherapien berücksichtigt werden müssen. Diese Ansätze haben das Potenzial, nicht nur die individuelle, sondern auch die öffentliche Gesundheit und das Vertrauen in das Gesundheitssystem insgesamt zu fördern.

6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten

Die Informationsaufbereitung orientiert sich an dem von Mozygamba (2016) [61] vorgeschlagenen, umfassenden konzeptionellen Rahmen (vergl. Tabelle 59).

Die Analyse zu sozialen Aspekten beruht auf den Betroffeneninterviews, „reflective thoughts“ [59] und insgesamt 51 eingeschlossenen Publikationen. Neben den bereits skizzierten ethischen Aspekten (Abschnitt 6.1), fokussiert sich dieses Teilkapitel auf folgende soziale Aspekte: soziales Konstrukt und Verständnis von AOM und CAP, Verständnis von verkürzter Antibiotikatherapie bei AOM und CAP und deren Nutzung in Gesellschaft und Wissenschaft, soziokulturelle Aspekte der Interventionsimplementierung und Nutzungsorganisation.

Soziales Konstrukt und Verständnis von AOM und CAP

In Bezug auf Kinder und Jugendliche werden zu AOM national und international primär die Folgen auf Entwicklung und Bildung diskutiert. Insbesondere Hörschaden und -verlust können demnach zu sozial relevanten Verzögerungen führen, z. B. in der Sprach- und Sprechentwicklung, in der emotionalen und psychosozialen Entwicklung und der Schulreife [131-139]. Zum sozialen Verständnis und den Folgen von CAP bei Kindern konnte weniger eindeutige Literatur gefunden werden. Grundsätzlich bestehe ein großer Forschungsbedarf, um Auswahl und Dosierung von Arzneimitteln bei CAP zu verbessern [140]. Einzelne Autorinnen und Autoren identifizieren einen Zusammenhang zwischen sozialer Benachteiligung und höheren Fallzahlen sowie Krankenhauseinweisungen [141,142]. Die identifizierten Publikationen zu sozialen Risiken von CAP bei Erwachsenen thematisieren in erster Linie Risikofaktoren und Prädiktoren für eine Erkrankung. Das Risiko für eine CAP-Erkrankung erhöhen demnach: Alleinleben, Kontakt mit Kindern, Kontakt mit Haustieren, männliches Geschlecht, Ex-Raucherstatus, chronische Vorerkrankungen, ein Krankenhausaufenthalt in den letzten 5 Jahren, ein niedriges Bildungsniveau und Zusammenleben mit mehr als 10 Personen [143-145]. Das Risiko für Sterblichkeit bei einer CAP-Erkrankung kann erhöht werden durch ein höheres Alter, nicht-weiße Ethnizität sowie niedriges Einkommen [146,147]. Das Risiko für eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus nach einer CAP-Behandlung kann erhöht werden durch höheres Alter, niedriges Einkommen, nicht-weiße Ethnizität, niedrige Bildung und Arbeitslosigkeit [146,147]. Fernandez (2010) und Izquierdo (2020) fanden hingegen keinen Zusammenhang zwischen sozioökonomischen Faktoren und CAP-Entstehung bzw. -Genesung [148,149].

Verständnis von verkürzter Antibiotikatherapie bei AOM und CAP und deren Nutzung in Gesellschaft und Wissenschaft

Zum wahrgenommenen Nutzen einer verkürzten Antibiotikatherapie bei Kindern mit AOM finden sich zahlreiche der bereits in Kapitel 1 benannten Aspekte: Dazu gehören die prinzipiell mögliche Senkung des Risikos allergischer Reaktionen / Nebenwirkungen, die prinzipiell mögliche Senkung des Risikos einer Resistenzentwicklung, die Reduzierung des

Antibiotikagesamtverbrauchs und somit Senkung der Kosten für Antibiotika sowie eine höhere Therapietreue ([65,66], siehe dazu auch die Ergebnisse der Nutzenbewertung in Abschnitt 4.5 und der gesundheitsökonomischen Evaluation in Kapitel 5, welche wiederum dahin gehend keine einheitlichen und / oder keine statistisch signifikanten Ergebnisse liefern). Vernon-Feagans (1996) [139] geben allerdings zu bedenken, dass Antibiotika und andere Behandlungsformen wirksam bei der Beseitigung bakterieller Infektionen sind, es aber keinen Nachweis gibt, dass sie Flüssigkeit im Mittelohr reduzieren. Es sei jedoch der Mittelohrerguss und nicht die Infektion, die den Hörverlust verursacht [139] und – wie oben skizziert – zu sozialen Folgen führen kann. Mit Blick auf CAP bei Kindern und Erwachsenen finden sich teils widersprüchliche Ergebnisse zur Therapietreue, Nebenwirkungen und der sozioökonomisch relevanten Arbeitsabwesenheit der Eltern / Kinderbetreuung [83-86,89]. Gleichzeitig mache die teils schwierige Abgrenzung zu viralen Infektionen eine Nutzenabwägung, ob überhaupt mit Antibiotika behandelt werden sollte, schwierig [140]. Insgesamt, so konkludieren Bielicki (2021) und Barratt (2021), deute die Datenlage auf eine komplexe und dynamische Beziehung zwischen Dauer, Dosis, Behandlungserfolg und Resistenzentwicklung bei Antibiotikabehandlungen hin [84,85]. In diesem Zusammenhang hat das Bundeskabinett im April 2023 die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2030 (DART 2030 [122]) verabschiedet. Zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzentwicklungen haben sich die G7-Gesundheits- und Agrarministerinnen und -minister dazu verpflichtet, integrierte Surveillance-Systeme zu Antibiotikaeinsatz und Resistenzen auf- bzw. auszubauen. Langfristiges Ziel ist es, (molekulare) Daten aus dem Human- und Veterinärbereich, der Umwelt, epidemiologische Daten und weitere kontextrelevante Daten auch mit sozialmedizinischen Daten zu verknüpfen [122]. Auch der Deutsche Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V. ist sich der Thematik bewusst und hat z. B. im Jahr 2021 einen Kongress zum Thema Antibiotikavermeidung abgehalten [150].

Es konnten keine expliziten Quellen zum Wissen und zum Verständnis einer verkürzten Antibiotikagabe bei AOM und CAP bei Erwachsenen bzw. Kindern recherchiert werden. Es finden sich aber relevante Publikationen zu Vermeidung von Antibiotika und Resistenzen im Allgemeinen: Da in den USA Vorschulkinder mit leichter CAP routinemäßig Antibiotika erhalten, wurde dort die „Keine Antibiotika“-Strategie entwickelt. Eine Evaluation von Szymczak (2024) [151] zeigte, dass kein Elternteil vorher von der „Keine Antibiotika“-Strategie gehört hatte und auch der Grad der Unterstützung der Strategie variierte. In der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie 2030 (DART 2030) [122] wird allgemein, um die Einhaltung präventiver Maßnahmen zu gewährleisten, eine Stärkung der Gesundheitskompetenz in der Bevölkerung als von zentraler Bedeutung benannt, wofür Zugangswege entwickelt und evaluiert werden müssen. In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, dass aktuell auf gängigen Gesundheitsinformationsportalen wie der Website der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung [152] und Gesundbund.de [153] weder in Bezug auf die Vermeidung der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen noch in Bezug auf Informationen zu

AOM und CAP Angaben zu Vor- und Nachteilen einer verkürzten Antibiotikaeinnahme recherchiert werden konnten. Vielmehr wird darauf verwiesen, dass das Antibiotikum so lange eingenommen werden soll, wie von der Ärztin bzw. dem Arzt verordnet [152-155].

Mit Blick auf die Akzeptanz einer verkürzten Antibiotikabehandlung wird im Betroffeneninterview (ThemenCheck-Details Kapitel A10) allgemein geäußert, dass eine kürzere Behandlung, wenn sie gleich wirksam ist, in Ordnung sei. Es wird betont, dass Erfolgchancen und Risiken gegeneinander abgewogen werden müssen. Der Behandlungserfolg wird von Betroffenen definiert als Symptomverbesserung. Diese sollte nicht schlechter als bei der Standardbehandlung, das heißt der längeren Behandlung, sein. Neben den Erkenntnissen aus den Betroffeneninterviews konnten keine weiteren expliziten Publikationen zur Akzeptanz einer verkürzten Antibiotikagabe bei AOM und CAP recherchiert werden. Im Zusammenhang mit der generellen Behandlung von AOM bei Kindern sind 2 Publikationen interessant: Gooch (1996) [74] setzt einen Fokus auf den Geschmack des Antibiotikums als entscheidend für die Akzeptanz durch Kinder. Chando (2016) [27] kommt zu dem Schluss, dass eine Behandlung von AOM bei Kindern, die das Vertrauen der Eltern stärkt und ihre Sorgen hinsichtlich der Entwicklung des Kindes berücksichtigt, die Behandlungsergebnisse bei Kindern mit Mittelohrentzündung verbessern kann. Eine der recherchierten Publikationen setzt sich mit Akzeptanz bzw. Therapietreue bei Kindern mit CAP auseinander: Bei ISCAP (2004) [81] gab es Diskrepanzen zwischen der Einschätzung der Behandelnden und der Einschätzung der Eltern bezüglich Heilung und Verbesserung. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern deshalb, dass die Eltern möglicherweise von einer Beratung oder Zweitbegutachtung profitieren könnten.

Danach gefragt, ob er sich über mögliche negative Aspekte einer kürzeren Antibiotikatherapie sorgt, antwortet ein betroffener Jugendlicher, dass er sich über eine unzureichende Wirksamkeit, das Ausbleiben des Abklingens der Symptome, einen langen Krankheitsverlauf und einen möglichen Rückfall nach kurzfristiger Verbesserung Sorge. Zudem wird auf die Frage, ob die Befragten (soziale) Verpflichtungen haben, bei denen eine längere Abwesenheit oder Ausfall aufgrund von Wiederauftreten der Erkrankung durch eine zu kurze antibiotische Behandlungszeit negative Konsequenzen haben könnte, geantwortet, dass ein Wiederauftreten sich nachteilig auf die Schulbildung oder den Beruf auswirken könnte (ThemenCheck-Details Kapitel A10).

Soziokulturelle Aspekte der Interventionsimplementierung und Nutzungsorganisation

Zu soziokulturellen Aspekten der Zielgruppe bzw. sozialer Ungleichheit und der Nutzung einer (verkürzten) Antibiotikabehandlung finden sich zahlreiche Aspekte sowohl zu AOM als auch zu CAP. Zwei Aspekte sozialer Ungleichheit werden in Bezug auf AOM bei Kindern diskutiert: (1) Erkrankungswahrscheinlichkeit (demnach erhöht bei Kindern aus einer niedrigen sozialen Schicht, bei Kindern mit nordafrikanischer oder asiatischer Herkunft und bei Kindern, deren

Eltern einen niedrigen Bildungsgrad haben [134,156]) und (2) die darauffolgende Behandlung (auch hier haben Kinder aus sozial benachteiligten Schichten geringere Behandlungschancen, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für Komplikationen durch unzureichende Behandlung, werden öfter stationär behandelt und erhalten seltener Paukenröhrchen [157,158]). Auch junges Alter und der Besuch einer Tagesbetreuung wirken sich demnach in Form einer erhöhten Erkrankungs- und einer niedrigeren Behandlungserfolgsrate aus [70,76]. In Bezug auf eine Antibiotikabehandlung bei Kindern mit CAP wird insbesondere der Einfluss sozioökonomischer Faktoren auf den Behandlungserfolg bzw. das -versagen diskutiert [80,83].

Ein weiterer relevanter soziokultureller Aspekt ist die Entscheidungsfindung zwischen Betroffenen und Behandelnden. Im durchgeführten Betroffeneninterview (ThemenCheck-Details Kapitel A10) äußert ein Jugendlicher, dass er ein verschriebenes Antibiotikum immer so lange einnehmen würde, wie vom Arzt oder der Ärztin verordnet. Bei medizinischen Entscheidungen seien demnach die Empfehlung von Ärztin bzw. Arzt und die Meinung von den Eltern wichtig. Ein weiterer Betroffener spezifiziert, dass auch die ärztliche Empfehlung auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen sollte. Auch Szymczak (2024) [151], welcher u. a. ambulant praktizierende Ärztinnen und Ärzte aus (Kinder-)Notaufnahmen und Kinderarztpraxen interviewte, konkludiert, dass Interventionen für einen umsichtigen Einsatz von Antibiotika bei Kindern mit CAP emotionale, soziale und logistische Aspekte berücksichtigen müssen.

Grundlegend für den Erfolg einer Behandlung sind darüber hinaus die Verschreibungspraktiken und Beziehungen zwischen Fachleuten, die die Intervention bereitstellen. Sowohl in der aktualisierten S2k-Leitlinie zu Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen, in der S2k-Leitlinie zum Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen, als auch in der S3-Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit ambulant erworbener Pneumonie wird den Themen „Dauer der Antibiotikabehandlung“ und „Resistenzentwicklung“ große Relevanz zugeordnet [29,30,92]. Damit Leitlinien zu einer erfolgreichen Behandlung führen, müssen diese wiederum durch Behandelnde umgesetzt werden. Für Deutschland attestierte Kohlhammer (2007) in der Behandlung von ambulant erworbener Lungenentzündung eine große Varianz in der Leitlinienumsetzung, die sich zwar innerhalb der vorgegebenen Richtlinien bewegt, jedoch – um potenzielle negative klinische oder wirtschaftliche Folgen zu vermeiden – verstärkt richtlinienkonform ausgerichtet werden sollte [159]. Auch international finden sich Untersuchungen zu Leitlinienkonformität bei der Antibiotikabehandlung von CAP bei Kindern und Erwachsenen: Alle identifizieren eine unzureichende Leitlinienkonformität [160-162]. Sedrak (2017) [163] untersuchte begünstigende und hinderliche Faktoren bezüglich der Einhaltung von Leitlinien durch Ärztinnen und Ärzte bei CAP. Es wurde herausgefunden, dass die Akzeptanz und Zugänglichkeit der Richtlinien durch die Ärztinnen und Ärzte begünstigende Faktoren sind. Auch eine allgemein positive Einstellung gegenüber „Antibiotic Stewardship“-Diensten war

förderlich, da so den Behandelnden personalisiertes Feedback und Updates gegeben wird. Die Studie schlussfolgert entsprechend, dass ein verstärkt sozialer und personalisierter Ansatz zu einer schrittweisen Verbesserung der leitlinienkonformen Praxis bei der Beurteilung und Behandlung von CAP führen könnte [163].

Zusammenfassung soziale Aspekte

Insgesamt deutet die Datenlage auf eine komplexe und dynamische Beziehung zwischen sozialen Aspekten, spezifischer Erkrankung, Dauer der Antibiotikabehandlung sowie Gründen und (sozialen) Folgen von Therapieversagen und -erfolg hin. Auch wenn die Datenlage nicht optimal ist, gibt es zahlreiche Hinweise, dass soziale Benachteiligung und weitere soziale Faktoren sich negativ auf Erkrankungswahrscheinlichkeit, Erkrankungsfolgen und Behandlungserfolg bei AOM und CAP auswirken können. Darüber hinaus gibt es Anzeichen, dass eine verkürzte Antibiotikabehandlung prinzipiell das Risiko allergischer Reaktionen und Nebenwirkungen, Resistenzentwicklung und Antibiotikagesamtverbrauch senken und zu einer höheren Therapietreue führen könnte. Gerade letzteres scheint für eine erfolgreiche Behandlung sehr relevant. Die Ergebnisse machen zudem deutlich, dass nicht nur die Dauer der Antibiotikabehandlung, sondern auch die Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikabehandlung näher beleuchtet werden sollte.

Aus sozialer Sicht sollte das grundsätzliche Ziel sein, eine informierte und erfolgreiche Behandlung sicherzustellen, bei der soziokulturelle Aspekte einen möglichst kleinen bis gar keinen Einfluss auf Erkrankungswahrscheinlichkeit und Behandlungsinhalte beziehungsweise -erfolg haben. Die Analyse zeigt, dass dies aktuell bei AOM und CAP womöglich nicht ausreichend sichergestellt ist: Obwohl „Antibiotikabehandlung“ in Bezug auf beide Erkrankungen, z. B. vor dem Hintergrund drohender Resistenzen, vielfach in der Fachwelt und in Leitlinien diskutiert wird, scheint das Wissen über die Vor- und Nachteile einer (verkürzten) Antibiotikabehandlung bei den Erkrankten eingeschränkt. Vielmehr scheinen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte deren Hauptinformationsquelle. Eben jene scheinen international aber nicht zufriedenstellend leitlinienkonform und in Deutschland zumindest mit großer Varianz innerhalb der Leitlinien zu behandeln. Um das noch besser einschätzen zu können, bräuchte es neuere und krankheitsspezifisch ausdifferenzierte Untersuchungen. Eine besondere Bedeutung sollte vor diesem Hintergrund der (verstärkten) Einhaltung aktueller, evidenzbasierter Leitlinien zur Antibiotikabehandlung und deren Dauer zukommen. Ein verstärkt sozialer und personalisierter Informationsansatz könnte zu einer schrittweisen Verbesserung der leitlinienkonformen Praxis führen. Um auch dem aktuell eingeschränkten Wissen der Nutzenden zu begegnen, sollte zusätzlich deren Gesundheitskompetenz verbessert werden. Insbesondere sozial benachteiligte Personengruppen und Eltern sollten dabei im Fokus stehen. Das Thema verkürzte Antibiotikagabe könnte dafür in einem ersten Schritt z. B. verstärkt in gängigen Gesundheitsportalen aufgegriffen werden.

6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten

Analysiert wurden die rechtlichen Fragestellungen zum Thema „Antibiotikatherapie: Führt eine verkürzte Einnahmedauer zu vergleichbaren Ergebnissen?“ durch Heranziehung der bestehenden rechtlichen Regelungen. Dies betrifft die in dem von Brönneke (2016) [62] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten dargestellten Punkte, hier insbesondere die Art der vertraglichen Beziehung zwischen den Akteuren und haftungsrechtliche Aspekte bei der Anwendung der Methode sowie sozialrechtliche Fragestellungen und solche, die sich mit der Patienteneinwilligung und der ärztlichen Aufklärung befassen (vergl. Tabelle 60).

Untersucht und analysiert wurden die einschlägigen Gesetze und Normen (aus dem BGB, StGB, AMG, AMVV, SGB V) und die einschlägige Kommentarliteratur. Dabei wurden die juristischen Datenbanken „juris“ und „beck-online“ als Suchquellen genutzt und 25 Publikationen eingeschlossen. Die Literatur wurde mit Blick darauf ausgewertet, ob sie von anerkannten Autorinnen und Autoren, also Expertinnen und Experten mit entsprechendem Fachwissen, verfasst wurden und ob die Publikation für die Fragestellung inhaltlich zielführend ist.

Zusammenfassung rechtlicher Aspekte

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es sich bei der Vergabe von Antibiotika um einen Behandlungsvertrag i. S. d. § 630a BGB handelt. Die Hauptleistungspflicht der Behandelnden ist die medizinische Behandlung der Erkrankten. Die Behandelnden treffen daneben einige weitere Pflichten, wie bspw. Dokumentations-, Aufklärungs- und Sorgfaltspflichten. Bei einer fehlerhaften Behandlung kommen zivilrechtliche sowie strafrechtliche Haftungsansprüche sowie berufsrechtliche Konsequenzen in Betracht.

Bei der Verschreibung von Antibiotika ist stets zu beachten, dass ein möglichst zurückhaltender Einsatz von Antibiotika verfolgt wird. Ein Antibiotikum soll nur bei medizinischer Indikation verschrieben werden. Vor Vornahme jeder medizinischen Behandlung ist die Einwilligung der Erkrankten einzuholen. Diese setzt deren Einwilligungsfähigkeit voraus. Bei minderjährigen einwilligungsunfähigen Erkrankten erteilen die Eltern die Einwilligung oder lehnen die Behandlung ab. Dies ist generell bei Kindern < 14 Jahren der Fall und bei Kindern zwischen 14 und 18 Jahren je nach Persönlichkeit des Kindes und Schwere des Eingriffes individuell zu entscheiden. In der Aufklärung sind den Erkrankten Alternativmethoden mitzuteilen. Die Behandelnden haben darüber hinaus über die Kosten, die Diagnose, die Risiken und die Therapiemöglichkeiten aufzuklären. Bei der Vergabe von Antibiotika ist die Aufklärung über eine mögliche kürzere Einnahmedauer und die Risiken davon erforderlich. Eine unzureichende Aufklärung kann die Wirksamkeit der Einwilligung der Patientin oder des Patienten entfallen lassen.

Der für die Behandlung einzuhaltende Sorgfaltsstandard richtet sich nach dem zu dem Zeitpunkt anerkannten fachlichen Standard. Dieser kann durch Leitlinien konkretisiert werden. Aus der Leitlinie zur Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen oder zur Behandlung der CAP oder AOM ergibt sich die Therapiedauer, an der sich Behandelnde zu orientieren haben [20,29,30,92]. Hinsichtlich der haftungsrechtlichen Auswirkung einer verschriebenen, verkürzten Einnahmedauer eines Antibiotikums gilt Folgendes: Ungeachtet dessen, dass Evidenz nahelegt, dass eine verkürzte Therapiedauer in bestimmten Situationen gleich gute Therapieergebnisse bei den Erkrankten lieferte, wird von den Behandelnden ein differenzierteres Herangehen verlangt. Nach derzeitigem Stand ist im jeweiligen Einzelfall zu beurteilen, ob ein Antibiotikum abgesetzt werden kann, sobald die Symptome abgeklungen sind oder nicht. Zu berücksichtigen sind die Art der Erkrankung, die Schwere, der individuelle Verlauf sowie der jeweilige Bakterientyp.

Ein Behandlungsfehler kann sich dann aus einer sorgfaltswidrig vorgenommenen Anamnese und der daraus resultierenden fälschlichen Therapiedauer und dem Nichtaufklären über die kürzere Anwendung des Antibiotikums und die damit verbundenen Vorteile und auch Risiken ergeben. Sofern eine der Pflichten durch die Behandelnden verletzt wird, kann ein Anspruch auf Schadensersatz wegen Vermögensschäden und Schmerzensgeld bei Behandlungsfehlern in Betracht kommen. Daneben kann u. U. auch eine strafrechtliche Haftung in Betracht kommen. Sowohl eine zivilrechtliche als auch eine strafrechtliche Haftung kommt bei einer fehlenden oder fehlerhaften Aufklärung in Betracht.

Die Kosten von Antibiotikatherapien, sowohl in der vorgegebenen Dauer als auch in verkürzter Form, werden von den Krankenkassen übernommen.

Die Besonderheiten der rechtlichen Aspekte hinsichtlich von Antibiotikavergaben finden sich in der nachfolgenden Tabelle 6. Eine ausführliche Darstellung der einzelnen Aspekte findet sich in Tabelle 60 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A5.3.

Tabelle 6: Besonderheiten der rechtlichen Aspekte bei einer verkürzten Antibiotikatherapie bei AOM / CAP (mehreseitige Tabelle)

| Rechtlicher Aspekt | Besonderheiten bei einer verkürzten Antibiotikatherapie bei AOM / CAP | Normen | (Weiterführende) Literatur |
|--|--|---|----------------------------|
| Behandlungsvertrag | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsvertrag bei Antibiotikavergabe zur Behandlung von AOM / CAP ▪ Maßgeblich: konkrete anamnetische, diagnostische und einzeltherapeutische Vorgehensweise ▪ Konsequenz der Einordnung als Behandlungsvertrag: Aufklärungspflicht, Dokumentationspflicht, erleichterte fristlose Kündigung ▪ Besondere Aufklärungspflichten über die möglichen Alternativmethoden bei mehreren zur Auswahl stehenden Behandlungsmöglichkeiten, die Risiken, die Erfolgsaussichten | <p>§ 611 BGB</p> <p>§ 627 BGB</p> <p>§ 630a BGB</p> <p>§ 630d BGB</p> <p>§ 630e BGB</p> <p>§ 630h BGB</p> | [164-170] |
| Zivilrechtliche und Strafrechtliche Haftung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mglw. Schadensersatz wegen Vermögensschäden und Schmerzensgeld bei Behandlungsfehlern ▪ Behandlungsfehler kann vorliegen, wenn notwendige Anamnese sorgfaltswidrig nicht vorgenommen und entsprechend ein Antibiotikum zu kurz verschrieben wurde ▪ Mglw. Strafbarkeit wegen einfacher oder fahrlässiger Körperverletzung ▪ Vor Vornahme einer medizinischen Behandlung muss in diese eingewilligt werden ▪ Wirksame Einwilligung setzt die Einwilligungsfähigkeit der Erkrankten voraus ▪ Einwilligungsfähigkeit meint die natürliche Willensfähigkeit ▪ Einwilligungsunfähige minderjährigen Patientinnen und Patienten (generell < 14 Jahre, zwischen 14 und 18 Jahren nach Entwicklungsstand und Art des Eingriffes): Eltern bzw. personensorgeberechtigter Elternteil als gesetzlicher Vertreter berechtigt, Einwilligung zu erteilen oder zu verwehren ▪ Aufklärung muss Informationen über Diagnose, Risiko, Therapie und Kosten enthalten ▪ Umfang der Aufklärung von Risiko und medizinischen Indikation abhängig: Aufklärung über kürzere Einnahmedauer und die Risiken ist erforderlich ▪ Jeweilige Therapieoption hängt von Verlauf und Schwere der Krankheit ab: Vorrang von Standardanalgetika vor Antibiotika ▪ Behandelnde haben über alle zur Auswahl stehenden Therapieformen aufzuklären ▪ Grundsätzlich: Behandelnde entscheiden über geeignete Therapiemöglichkeit ▪ Erkrankte können die Wahl der Therapieform bei mehreren Optionen treffen (Patientenautonomie) ▪ Behandelnde schlagen aus ihrer Sicht gebotene Maßnahme vor und Erkrankte lehnen ab: Erkrankte handeln auf eigenes Risiko | <p>§ 278 BGB</p> <p>§§ 280 ff. BGB</p> <p>§§ 823 ff. BGB</p> <p>§ 223 StGB</p> <p>§ 229 StGB</p> | [164,165,171-174] |

Tabelle 6: Besonderheiten der rechtlichen Aspekte bei einer verkürzten Antibiotikatherapie bei AOM / CAP (mehreseitige Tabelle)

| Rechtlicher Aspekt | Besonderheiten bei einer verkürzten Antibiotikatherapie bei AOM / CAP | Normen | (Weiterführende) Literatur |
|---|---|---|----------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sorgfaltsmaßstab: sog. Ärztliche Leitlinien der medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften werden ergänzend herangezogen ▪ Bei Aufklärungsverzicht (seitens der Erkrankten) liegt dennoch eine wirksame Einwilligung vor und eine Strafbarkeit gem. §§ 223, 229 StGB scheidet aus ▪ Unzureichende Aufklärung kann Wirksamkeit der Einwilligung entfallen lassen ▪ Berufsrechtliche Konsequenzen: Berufsgerichte können (Ver-)Warnungen, Verweise und die Aberkennung der Mitgliedschaft in den Kammerorganen und des Wahlrechts aussprechen und Geldbußen verhängen | | |
| Gesetzliche Krankenversicherung: Antibiotikatherapie bei CAP / AOM | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für Leistungsanspruch gegenüber der GKV muss der Versicherte eine Krankheit aufweisen ▪ CAP / AOM sind Krankheiten ▪ Antibiotikavergabe ist eine medizinische Behandlung ▪ Das Wirtschaftlichkeitsgebot ist stets zu beachten, § 12 SGB V ▪ Die Richtlinien des G-BA bestimmen, welche Leistungen von der GKV übernommen werden, § 92 SGB V ▪ Antibiotikavergabe wird von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen | <p>§ 2 I a SGB V § 11 V SGB V § 11 VI SGB V § 12 SGB V § 27 I Nr. 1 SGB V § 28 I SGB V § 92 SGB V</p> | [175,176] |
| Private Krankenversicherung: Kostenerstattung der Antibiotikatherapie bei CAP / AOM | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medizinisch notwendige Behandlungen werden übernommen ▪ Medizinisch notwendig: wenn nach objektiven Befunden und wissenschaftlichen Erkenntnissen Notwendigkeit besteht ▪ Bei CAP / AOM: Antibiotikagabe zur Heilung / Linderung und mithin zur Behandlung der Krankheit notwendig ▪ Antibiotikatherapien werden von der privaten Krankenversicherung übernommen | <p>§ 192 VVG GOÄ</p> | [177] |
| <p>Abkürzungen: AMG: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln; AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); BGB: Bürgerliches Gesetzbuch; CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte; SGB V: Fünftes Buch Sozialgesetzbuch; StGB: Strafgesetzbuch; VVG: Versicherungsvertragsgesetz</p> | | | |

6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten erfolgte nach Orientierung am von Perleth (2014) [63] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Behandlungsmethoden (vergl. Tabelle 61).

Für die inhaltliche Aufbereitung der organisatorischen Aspekte im vorliegenden ThemenCheck-Bericht wurden insgesamt 19 Publikationen eingeschlossen. In den meisten Publikationen wurde auf allgemeine organisatorische Aspekte der Antibiotikatherapie eingegangen, die aber auch im Kontext einer verkürzten Antibiotikatherapie relevant sind. Zudem wurden die Ergebnisse der Betroffenenbefragung, wie auch „reflective thoughts“ der Berichtsautorinnen und -autoren [59] in die organisatorische Analyse integriert.

Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung

Akute Mittelohrentzündungen und ambulant erworbene Lungenentzündungen sind häufige Krankheitsbilder, insbesondere bei Kindern, und die ambulante Behandlung dieser Krankheitsbilder gehört zur (pädiatrischen) Grundversorgung [11-16,20,29,30,32-34,38]. Eine Änderung des Behandlungsortes oder der Qualifikation der Behandelnden wäre bei einer verkürzten Antibiotikatherapie nicht nötig.

Allerdings ist die Umsetzung der Antibiotikatherapie bei der AOM und CAP nicht immer einheitlich nach den fachlichen Standards [159]. Um die evidenzbasierte Verschreibung von Antibiotika zu steigern, sollte die Anpassung von Leitlinien und praxisnahen fachlichen Standards an wissenschaftliche Erkenntnisse unter Beteiligung der Interessengruppen und unter Einbezug weiterer Faktoren, wie klinischer Expertise der Behandelnden oder Bedürfnissen der Patientinnen und Patienten, erfolgen [163,178]. Auch Training und Fortbildung der Behandelnden können wichtig sein [178-180]. Programme für sachgerechte Verschreibung und Einnahme von Antibiotika im Sinne des „Antibiotic Stewardship“ mit niederschweligen Informations- und Beratungsangeboten steigern ebenfalls den bewussten und korrekten Einsatz von Antibiotika [122,163,178,180]. Außerdem schaffen sie Austauschmöglichkeiten zwischen Behandelnden [179] sowie klare Verantwortlichkeiten [180,181]. Zusätzlich sollte Monitoring der korrekten Antibiotikaverschreibung stattfinden [179].

Einfluss auf Prozesse

Auch mit einer kürzeren antibiotischen Therapie muss weiterhin sorgfältig geprüft werden, ob eine antibiotische Therapie im individuellen Falle überhaupt indiziert ist. Sowohl bei CAP und insbesondere bei AOM ist unter gewissen Umständen gerade bei Kindern auch eine symptomatische Therapie ohne Einsatz von Antibiotika ausreichend [20,29,30,92]. Bei guter Wirksamkeit und Akzeptanz kann eine kürzere Antibiotikatherapie zu Einsparung von Ressourcen führen [81], bei schwächerer Wirksamkeit (durch erhöhte Komplikationen) oder

geringer Akzeptanz (durch häufigere Wiedervorstellungen und längere Gespräche im Sinne des Shared Decision Making) kann das Gegenteil der Fall sein [103]. Bei Risiken, Vorbehalten oder schlechterer Akzeptanz (s.u.) könnte vermehrte Aufklärung und Nachbeobachtung nötig sein (ThemenCheck-Details Kapitel A10, [103,179]). Zudem besteht auch seitens der Betroffenen der Wunsch nach Shared Decision Making, was die Therapietreue und das Behandlungsergebnis steigern kann (ThemenCheck-Details Kapitel A10, [2,113,163]).

Weitere Aspekte

Es ist möglich, dass die Interessen unterschiedlicher Akteure im Hinblick auf die Dauer einer antibiotischen Therapie differieren. Während Betroffene ein Interesse an einer schnellen und sicheren Heilung, Vermeidung von Rückfällen und unerwünschten Ereignissen und schneller Rückkehr in verschiedene Lebensbereiche haben (ThemenCheck-Details Kapitel A10), sind für die öffentliche Gesundheit zusätzlich eine ressourcensparende Behandlung, die Vermeidung von Resistenzen und eine schnelle Wiederherstellung der Arbeits- / Schulfähigkeit wichtig. Den Behandelnden kommt die Aufgabe zu, zwischen diesen Interessen zu vermitteln und unter Einhaltung der Vorgaben des Gesundheitssystems zusammen mit der betroffenen Person eine Entscheidung über das Vorgehen zu treffen [163,181].

Aus der Nutzenbewertung ging hervor, dass eine kürzere Antibiotikadauer zu einer höheren Therapietreue führen kann [68,74,81]. Die Betroffenen äußerten in der Befragung ebenfalls, dass ihnen die Medikamenteneinnahme über einen kürzeren Zeitraum leichter fallen würde, als über einen längeren (ThemenCheck-Details Kapitel A10). Gleichzeitig äußerte ein Betroffener, dass er sehr irritiert über die kurze Verschreibungszeit eines (hier nicht untersuchten) Antibiotikums wäre und daher mehrfach bei verschiedenen Ärztinnen und Apothekern nachgefragt hätte (ThemenCheck-Details Kapitel A10, [179]). Niederschwellig zugängliche Informationen mit Beratungsmöglichkeiten für die Behandelnden und Betroffenen und partizipative Entscheidungsfindung können helfen, die Akzeptanz zu steigern [2,113,179,180]. Weiterhin kann die Entwicklung von Strategien zum Identifizieren von und Umgang mit Vorbehalten seitens der Behandelnden oder Betroffenen bezüglich einer kürzeren antibiotischen Therapie dazu beitragen, die Akzeptanz steigern [178,179].

Positiven Einfluss auf die erfolgreiche Implementation von angemessener Antibiotikaverschreibung hat darüber hinaus die Überwachung von Resistenzen [181], die Stärkung von Prävention und Hygiene [181] und die Stärkung evidenzbasierter Gesundheitsversorgung allgemein [178-180].

6.5 Ergebnisse zu Umwelt- und Klimaaspekten

Die Aufarbeitung der Umwelt- und Klimaaspekte orientiert sich an den Aspekten der Emission von Treibhausgasen, der Freisetzung toxischer Substanzen, des Abfallmanagements sowie an weiteren Aspekten (vergl. Tabelle 62).

Für die inhaltliche Aufbereitung der Umwelt- und Klimaaspekte im vorliegenden ThemenCheck-Bericht wurden insgesamt 16 Publikationen eingeschlossen. Hierbei handelte es sich um Publikationen zu Umwelt- und Klimaaspekten von Antibiotikatherapie allgemein, die eine Abschätzung der Folgen einer verkürzten Antibiotikatherapie möglich machen. Zudem wurden die Ergebnisse der Betroffenenbefragung, wie auch „reflective thoughts“ der Berichtsautorinnen und -autoren [59] in die Analyse integriert.

Treibhausgas-Emissionen

2014 machten in Deutschland die vom Gesundheitssystem verursachte Emissionen 6,7% der Gesamt-Treibhausgas-Emissionen aus, insgesamt 55,1 Megatonnen CO₂ [182]. Etwa ein Drittel der Emissionen des Gesundheitssektors sind auf Medikamente und Medizinprodukte zurückzuführen [183]. Längere Therapien erfordern größere Mengen an produzierten und transportierten Medikamenten, was den Energieverbrauch und die CO₂-Emissionen erhöht. Kürzere Behandlungszeiten reduzieren den Bedarf an Arzneimitteln und somit auch die Umweltbelastung durch deren Herstellung. Daher könnte ein sorgfältiger und effizienter Einsatz von Arzneimitteln dazu beitragen, unnötige Emissionen zu reduzieren [184].

Aus der HealthcareLCA Datenbank [185] lassen sich Informationen zu den CO₂-Emissionen von Penicillin (6,0 g CO₂/g [186]), Vancomycin (57,2 g CO₂/g [187]) und Amoxicillin (14,3 g CO₂/g [183]) entnehmen. Für die Behandlung von Erwachsenen mit Amoxicillin (Dosierung: 3 g/Tag [29]) entstehen somit 42,9 g CO₂-Emissionen und bei einem 19 kg schweren Kind (bei 55 mg/kgKG) 14,9 g CO₂-Emissionen pro Behandlungstag [183]. Dies führt bei Erwachsenen zu einem kumulierten Amoxicillin-bedingten CO₂-Ausstoß von 128,7 g bei einer 3-tägigen, 214,5 g bei einer 5-tägigen, 300,3 g bei einer 7-tägigen und 429,0 g bei einer 10-tägigen Behandlung [183]. Bei einem 19 kg schweren Kind (mittleres Gewicht eines 5-jährigen Kindes [101]) beläuft sich der kumulierte CO₂-Ausstoß durch Amoxicillin auf 44,8 g (3 Tage), 74,7 g (5 Tage), 104,6 g (7 Tage) oder 149,4 g (10 Tage).

Es zeigen sich jedoch Unterschiede in der Darreichungsform. Bezogen auf die Wirkstoffmenge steigen die CO₂-Emissionen bei Tabletten mit niedrigen Dosierungen auf das 1,5-fache und bei Verwendung von Suspensionen auf das 5-fache [188]. Außerdem lässt sich feststellen, dass alle pharmazeutischen Produkte einen CO₂-Fußabdruck aufweisen, unabhängig davon, ob sie tatsächlich verwendet werden [184]. Dies ist insbesondere im Hinblick auf Verwurf bei unpassenden Packungsgrößen relevant (vergl. Abschnitt 5.1). Neben CO₂ konnte auch ein Einfluss von Antibiotika auf die Methanbildung in Süßwassersystemen gezeigt werden [189].

Toxische Substanzen

Das Stockholm International Water Institute (SIWI) weist auf die unzureichenden Umweltstandards in der Antibiotikaherstellung hin, die erhebliche ökologische Risiken mit sich bringen [190]. Insbesondere wird die Kontamination von Gewässern durch chemische Substanzen und Antibiotikarückstände kritisiert, die wiederum die Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen fördern können [190,191].

Abfallmanagement

Eine verlängerte Antibiotikatherapie erhöht die Menge ausgeschiedener Wirkstoffe, die über den menschlichen Stoffwechsel in das Abwassersystem und schließlich in natürliche Gewässer gelangen können [192]. Zudem stellt die unsachgemäße Entsorgung insbesondere nicht verbrauchter Medikamente eine Herausforderung dar [193]. Eine längere Antibiotikatherapie kann zu einer erhöhten Menge an medizinischen Abfällen führen. Dies umfasst auch nicht verbrauchte Medikamente und kontaminierte Verpackungen, die je nach Packungsgröße, Dosierung, Therapiedauer und Therapietreue in unterschiedlichem Maße anfallen können. Diese Abfälle müssen sicher entsorgt werden, um zu verhindern, dass Antibiotika in die Umwelt gelangen, und um durch Recycling den Bedarf an neuen Rohstoffen zu verringern und die Umweltbelastung durch Rohstoffgewinnung und -verarbeitung zu reduzieren [194]. Im Rahmen einer ambulanten Therapie geben die meisten Menschen allerdings an, die Medikamentenbehälter über den Hausmüll oder die Toilette zu entsorgen [193]. Kläranlagen sind jedoch oft nicht darauf ausgelegt, pharmazeutische Substanzen vollständig zu entfernen, was zu einer Belastung der Abwässer führt und die Effizienz der Klärprozesse beeinträchtigen kann. Zudem können Kläranlagen die Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien sogar begünstigen [195].

Weitere Aspekte

Ein bedachter Einsatz von Antibiotika ist sowohl aus individueller als auch aus globaler Sicht relevant. Längere Antibiotikatherapien führen zu einer erhöhten Ausscheidung von Antibiotika und deren Metaboliten in die Umwelt – im Produktionsprozess, durch Verwendung und durch unsachgemäße Entsorgung. Diese Stoffe gelangen über Abwasser in Flüsse, Seen und Meere, was zu einer chronischen Belastung der aquatischen Ökosysteme führt und die Bildung von Resistenzen fördert [190-192]. Es wird sogar postuliert, einen spezifischen „antibiotischen Fußabdruck“ analog zum CO₂-Fußabdruck zu etablieren [196]. Auch den im Rahmen der Betroffeneninterviews befragten Personen war bewusst, dass eine verkürzte Antibiotikatherapie Ressourcen schonen könnte. Jedoch wurde zu bedenken gegeben, dass bei unzureichender Heilung oder Wiederauftreten durch erneute Therapie ein gegenteiliger Effekt resultieren könnte (ThemenCheck-Details Kapitel A10). Unzureichende Heilung oder Wiederauftreten erfordern häufig eine (erneute) Verordnung von teils breiter wirksamen Antibiotika [20,29,30,92]. Umweltbelastungen und Emissionen lassen sich daher nur bei ausreichender Wirksamkeit durch eine verkürzte Antibiotikatherapie reduzieren.

7 Domänenübergreifende Zusammenführung der Ergebnisse

Im Rahmen dieses Projektes wurde ein initiales logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA [197] als integrierte Methode zur Bewertung von komplexen Gesundheitstechnologien erstellt. Dieses wurde im Projektverlauf den Ergebnissen folgend überarbeitet und erweitert. Ziel war es, die relevanten Aspekte zur Bewertung der Gesundheitstechnologie graphisch zusammenzufassen. Es beinhaltet epidemiologische, politische, rechtliche (Details in Abschnitt 6.3), soziokulturelle (Details in Abschnitt 6.2), ethische (Details in Abschnitt 6.1), geographische / Umwelt- / Klima- (Details in Abschnitt 6.5) und sozioökonomische Kontextfaktoren. Des Weiteren werden Kriterien für Studienteilnehmende und die geprüfte Intervention mit Interventionstheorie und Erwartungen sowie die Vergleichsintervention vorgestellt (Details in Kapitel 3). Schließlich werden patientenrelevante Outcomes (Details in Kapitel 4) und weitere (gesundheitsökonomische und ökologische) Outcomes (Details in Kapitel 5 und Abschnitt 6.5) überblicksartig zusammengefasst und Faktoren für eine erfolgreiche Implementierung (vergl. dazu Abschnitt 6.4) genannt.

Abbildung 1 fasst die Ergebnisse des vorliegenden ThemenCheck-Berichts als logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA [197] zusammen.

Kontext

Logisches Modell für T23-04: Verkürzte Antibiotikatherapie

| | | | | | | |
|--|--|---|--|--|---|---|
| <p>Epidemiologisch</p> <ul style="list-style-type: none"> 85% der Antibiotika werden im ambulanten Bereich eingesetzt Prävalenz und Inzidenz von Infektionskrankheiten (wie AOM oder CAP) im ambulanten Setting hoch Ziel: Vermeidung von antibiotikaresistenten Organismen, aber ausreichende Behandlung der Erkrankten | <p>Politisch</p> <ul style="list-style-type: none"> Antibiotikaresistenzen zählen zu den drängendsten Herausforderungen für die Gesundheitsversorgung im 21. Jahrhundert Steigende Gesundheitskosten führen zu Diskussion um Kosteneinsparung durch gesetzliche und private Krankenversicherungen Probleme der Verfügbarkeit einzelner Antibiotika | <p>Rechtlich</p> <ul style="list-style-type: none"> Verschreibung von Antibiotika nur durch qualifizierte Ärztinnen und Ärzte nach fachlichen Standards Behandlungsvertrag: Aufklärung über Therapieoptionen und Einwilligung der Erkrankten in die Therapie (bei Kindern bis 14 Jahre grundsätzlich der Eltern) Zivil- / Straf- / Berufsrechtliche Haftung; Konsequenzen bei Verstoß möglich Übernahme der Behandlungskosten durch gesetzliche / private Krankenversicherung (nur bei Behandlung nach ärztlicher Kunst) | <p>Soziokulturell</p> <ul style="list-style-type: none"> Höhere Krankheitsinzidenz bei sozial Benachteiligten Soziale Probleme durch Krankheitsfolgen Akzeptanz von kürzerer Therapie wichtig für höhere Therapietreue, weniger psychosoziale Belastung und bessere Therapieergebnisse Informationen für Betroffene wichtig | <p>Ethisch</p> <ul style="list-style-type: none"> Autonomie: informierte Einwilligung, Shared Decision Making Abwägung individueller Interessen gegen gesellschaftliche Interessen (Kosten, Resistenzen) Gerechte Verteilung von Ressourcen zwischen Individuen und in Bezug auf zukünftige Generationen Rücksicht auf vulnerable Gruppen | <p>Geografisch / Umwelt / Klima</p> <ul style="list-style-type: none"> Hohe Emissionen insgesamt durch Medikamentenherstellung und Transport Wenig Daten zu Treibhausgasemissionen von einzelnen Antibiotika Emissionen unterscheiden sich nach Darreichungsform Entstehung und Ausleitung toxischer Substanzen bei Produktion von Antibiotika Weltweit Kontamination der Umwelt mit Bildung von antibiotikaresistenten Organismen durch Produktion, Konsum und unsachgemäße Entsorgung von Antibiotika | <p>Sozioökonomisch</p> <ul style="list-style-type: none"> Antibiotika als günstige und effektive Therapie für AOM und CAP Kosten durch Therapie, Arztbesuche, Arbeitsausfall, unerwünschte Ereignisse und Resistenzentwicklung Belastung des Gesundheitssystems durch Kosten und Bindung von Ressourcen |
|--|--|---|--|--|---|---|

Teilnehmer*innen

Population

- Erkrankte (bei AOM Einschränkung auf Kinder und Jugendliche) mit gängigen bakteriellen Infektionskrankheiten (CAP und AOM), die im ambulanten Setting behandelt werden (siehe Methoden-Teil)
- Ausschluss von Erkrankten, die aufgrund der Schwere der Infektionserkrankung im stationären Setting behandelt werden

Erwartungen / Präferenzen / weitere Aspekte

- Prüfintervention genauso wirksam wie Vergleichsintervention (Nichtunterlegenheitsvergleich bei Therapieerfolg, Wiederauftreten, Mortalität)
- Verringerung von unerwünschten Ereignissen (Überlegenheitsvergleich)
- Möglichst auf unnötige Einnahme von Antibiotika verzichten
- Verringerung der Entstehung antibiotikaresistenter Bakterien (Prävention)
- Kosteneinsparung durch Verschreibung von weniger Antibiotika

Implementierung

Politik / Finanzierung

- Stärkung von rationaler Antibiotikaverschreibung und Monitoring der Erfolge
- Stärkung evidenzbasierter Gesundheitsversorgung
- Etablierung von Überwachungssystemen / Surveillance zu Antibiotikaresistenzen
- Reduktion von Umweltkontamination mit Antibiotika (Produktion, Entsorgung)

Stärkere Berücksichtigung von Umwelt- und Klimaaspekten im Gesundheitssystem

- Finanzierung einer rationalen und angemessenen Antibiotikatherapie erfolgt durch gesetzliche und private Krankenversicherung
- Keine Finanzierung einer unnötig langen Antibiotikatherapie

Organisation / Struktur / Leistungserbringer*innen

- Anpassung der Leitlinien und Einbindung der Interessengruppen in Leitlinienprozesse
- Verstärkte Verschreibung von Antibiotika nach Leitlinien
- Möglichkeit der symptomatischen Therapie ohne Antibiotika
- Niederschwellige Informationen und Beratungsmöglichkeiten für Betroffene und Behandelnde

Einbindung von Erkrankten in Entscheidung über Antibiotikatherapie (innerhalb der indizierten Therapieoptionen)

- Identifizieren und Adressieren von Ängsten und Vorbehalten gegen eine kürzere Therapie

Interventionen

Interventionstheorie

Prüfintervention

Therapeutische Wirksamkeit identisch zu Vergleichsintervention

- Vermeidung / Verringerung von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen
- Vermeidung von Antibiotikaresistenzen

Komponenten / Ausführung / Durchführungsmechanismus

Prüfintervention

- Kurzzeitbehandlung (3 bis 5 Tage) abhängig von Erkrankung: Orale Einnahme eines Antibiotikums (als Monotherapie im ambulanten Setting, in Deutschland zugelassen)
- Ausschluss: Prophylaktische Behandlung

Ausführung

- Verlaufskontrolle

Durchführungsmechanismus

- Orale Antibiotikatherapie
- Die vom ärztlichen Personal verschriebene Dosierung und die vorgeschriebene Dauer der Einnahme muss genau eingehalten werden, um die Effektivität der Behandlung sicherzustellen und die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen zu verhindern

Vergleichsintervention

- Langzeitbehandlung (5 bis 10 Tage) abhängig von Erkrankung, bis auf Dauer der Anwendung identisch zur Prüfintervention

Outcomes

Gesundheits-Outcomes

Wirksamkeit

- Nichtunterlegenheit nur bei CAP; keine Nichtunterlegenheit bei AOM (basierend auf Therapieerfolg)
- Keine klaren Ergebnisse zu Wiederauftreten und Mortalität

Unerwünschte Ereignisse

- Überlegenheit einer kürzeren (3-tägigen) Therapiedauer bei CAP für (sonstige) UE
- Keine klaren Ergebnisse zu schweren UE / sonstigen UE / Hospitalisierung für andere Vergleiche bei CAP und für AOM

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Nicht berichtet

Ergänzende Endpunkte

- Therapietreue steigt möglicherweise bei kürzerer Therapiedauer
- Keine klaren Ergebnisse zu Bakterienradikation und Resistenzen

Nicht-Gesundheits-Outcomes

Kosten / Kosteneffektivität / Umwelt

- Einsparungen möglich (niedriger zweistelliger €-Betrag) durch kürzere Therapie nur bei gleicher Wirksamkeit
- Bei schlechterer Wirksamkeit höhere Kosten durch Arbeitsausfall und Arztbesuche
- CO₂-Einsparungen durch verkürzte Therapie möglich

Abbildung 1: Logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA: Überblickartige Darstellung der wesentlichen Ergebnisse der verschiedenen Domänen

8 Diskussion

Die AOM und die CAP sind häufige Krankheitsbilder in der hausärztlichen und kinderärztlichen Grundversorgung [15,16,32,34,43]. Für beide Krankheitsbilder stehen mit Antibiotika effektive und günstige Therapien zur Verfügung. Die Auswahl des verwendeten Antibiotikums richtet sich nach der Schwere der Erkrankung und dem zu erwartenden Erregerspektrum sowie patientenbezogenen Faktoren [20,29,30,92]. Bei der AOM und der CAP bei Kindern und Erwachsenen ist bei unkompliziertem Verlauf und fehlenden Kontraindikationen Amoxicillin das Antibiotikum der 1. Wahl [20,29,30,92]. Bei unzureichender Besserung, Kontraindikationen oder Risikofaktoren stehen auch andere Antibiotika zur Verfügung. Jedoch verbleiben Diskussionen, wie lange die initiale Antibiotikatherapie erfolgen sollte. Die Leitlinien geben hier bei AOM eine Therapiedauer von 7 bis 10 Tagen und bei CAP eine Therapiedauer von 5 Tagen vor [20,29,30].

Da jede Gabe von Antibiotika potenziell Nebenwirkungen bei den Behandelten oder Resistenzen in Bakterien auslösen kann [3], welche auch gesamtgesellschaftlich eine zunehmende Rolle spielen [153], wäre eine kürzere Antibiotikatherapie prinzipiell erstrebenswert. Zudem können durch eine verkürzte Behandlungsdauer auch psychosoziale Auswirkungen der Krankheit verringert werden [2,115]. Es können möglicherweise ebenfalls die Therapiekosten gesenkt werden (Vergleiche Abschnitt 5.1, [81]), die Therapietreue erhöht werden (vergleiche Abschnitt 4.5.6; [113,114]) und CO₂-Emissionen sowie Umweltbelastungen bei Produktion, Verpackung und Entsorgung von Antibiotika vermieden werden (vergleiche Abschnitt 6.5). Durch (unsachgemäße) Ausleitung von antibiotikakontaminierten Substanzen in die Umwelt bei der Produktion sowie unsachgemäße Entsorgung wird ebenfalls die Bildung von Resistenzen in Bakterienstämmen angeregt [190-193,195].

Demgegenüber stehen der Wunsch der Erkrankten nach schneller Heilung und Symptomlinderung sowie die Vermeidung von Rückfällen, die nicht nur individuell belastend sein können, sondern auch vor dem Hintergrund möglicher sozialer Verpflichtungen wichtig sein können. Insbesondere bei Kindern ist in diesem Zusammenhang Abwesenheit von der Schule mit negativen Auswirkungen auf die Bildung und soziale Aufstiegschancen zu nennen – insbesondere vor dem Hintergrund, dass Kinder aus sozial schwächeren Familien möglicherweise häufiger von den Krankheiten betroffen sind [134,141,142,156]. Auch kann sich eine AOM auf das Hörvermögen auswirken, was wiederum langfristige soziale Folgen haben kann [131-139]. Auswirkungen der Krankheit auf das Hörvermögen wurden allerdings (ohne statistisch signifikanten Unterschied) nur in 1 der identifizierten Studien betrachtet [67] und daraus folgende Langzeitfolgen wurden in keiner Studie berichtet.

Auch können die Therapiekosten nur dann durch eine kürzere Antibiotikatherapie gesenkt werden, wenn die Einsparungen in der Verordnung der Antibiotika nicht von vermehrten

Arztbesuchen, Behandlung von Komplikationen oder längerer Abwesenheit (der Eltern) vom Arbeitsplatz übertroffen werden [103]. Ähnliches gilt für die Vermeidung von Resistenzen oder Auswirkungen auf die Umwelt: Bei nicht ausreichender Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie wären Folgebehandlungen mit erneuter Verschreibung von Antibiotika (mit möglicherweise weiterem Spektrum) nötig [20,29,30,92].

Dementsprechend kommt der Nutzenbewertung und hier insbesondere dem Endpunkt Therapieerfolg (und Wiederauftreten der Infektion) die größte Bedeutung zu. Dies wurde auch in den Betroffeneninterviews deutlich (ThemenCheck-Details Kapitel A10). Für die Erkrankten sind außerdem die unerwünschten Ereignisse, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wichtige Faktoren. Nur bei annähernder Gleichwertigkeit im medizinischen Nutzen sind nachhaltige Vorteile in Bezug auf Kosten / Kosteneffektivität, Umweltbelastung, mikrobiologische Resistenzen oder Therapietreue zu erwarten.

Bei gleichwertiger Wirksamkeit müssten organisatorische und rechtliche Fragen unter Berücksichtigung ethischer und sozialer Aspekte adressiert werden. Eine verkürzte Therapie könnte in die Leitlinien als fachlicher Standard übernommen werden, unter Einbindung von Interessengruppen und unter Berücksichtigung weiterer Faktoren, wie klinische Expertise oder Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten [163,178]. Ohne Verankerung in fachlichen Standards wären haftungsrechtliche Fragen bei verkürzter Antibiotikatherapie unklar (vergleiche Abschnitt 6.3). Für eine effiziente Senkung der Kosten und Schonung der Ressourcen könnten in einigen Konstellationen auch seitens der Hersteller die Packungsgrößen angepasst werden (Vergleiche Abschnitt 5.1 und Abschnitt A4.1).

Bei der Behandlung einer Krankheit durch qualifizierte Ärztinnen oder Ärzte (nur diese dürfen Antibiotika verschreiben) wird ein Behandlungsvertrag abgeschlossen, der die Behandelnden zur Aufklärung über Vor- und Nachteile der Therapieoptionen und zur Dokumentation verpflichtet (vergl. Abschnitt 6.3 und in den ThemenCheck-Details Abschnitt A5.3). Bei Kindern bis 14 Jahren geschieht die Aufklärung grundsätzlich mit den Eltern [164]. Im Sinne des Shared Decision Making von Behandelnden und Erkrankten sollte vor jeglicher Therapie eine Aufklärung über Wirkung und potenzielle Nebenwirkungen sowie Therapiealternativen erfolgen, damit die Erkrankten zusammen mit den Behandelnden sich bestmöglich informiert für eine Therapie entscheiden können [118,119]. Die Behandlung muss sich allerdings nach fachlichen Standards richten und somit gilt die Wahlmöglichkeit der Erkrankten lediglich für medizinisch indizierte Therapieoptionen [165,198].

Durch eine gute Information von Patientinnen und Patienten kann zudem die Therapietreue gesteigert werden [113]. Es sollten jedoch auch gesellschaftliche Konsequenzen, beispielsweise durch erhöhte Gefahr der Ausbildung von Resistenzen, in die Entscheidung einbezogen werden [115,119,120]. In begründeten Fällen könnte allerdings von den Leitlinien abgewichen werden und eine längere Antibiotikatherapie verabreicht werden [164]. Im Falle

von medizinisch notwendigen Maßnahmen werden die Behandlungskosten in der Regel von den gesetzlichen und privaten Krankenkassen übernommen, nicht jedoch bei unnötiger Verschreibung von Antibiotika (vergl. Abschnitt 6.3 und in den ThemenCheck-Details Abschnitt A5.3).

Es gilt darüber hinaus zu beachten, dass unter gewissen Umständen die Therapie sowohl bei der AOM als auch bei der CAP ohne Antibiotika rein symptomatisch erfolgen kann [20,30,92]. Der Verzicht auf Antibiotika in diesen Fällen könnte ebenfalls einen positiven Einfluss auf Nebenwirkungen, psychosoziale Belastung, Kosten, Umweltfaktoren und die Entwicklung von Resistenzen haben.

Für die generelle Qualität der Behandlung kommt zudem der zielgerichteten Bereitstellung von Informationen an Betroffenen und Behandelnden eine wichtige Rolle zu, da sich in vielen Fällen die Behandlung nicht einheitlich nach den Leitlinien richtet [159]. Dabei sollten Hindernisse und Vorbehalte auf Seiten der Behandelnden und der Betroffenen identifiziert und adressiert werden [178,179]. Durch Verordnung nach Antibiotic Stewardship können zudem unnötige Antibiotikaverschreibungen reduziert und somit der Entwicklung von Resistenzen vorgebeugt werden [122,163,178,180]. Auch ein System zum Überwachen von Resistenzentwicklungen in Bakterien könnte hilfreich sein, um die antibiotische Therapie noch zielgerichteter gestalten zu können [181].

8.1 ThemenCheck-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Es liegt eine große Zahl systematischer Übersichtsarbeiten vor, die eine kürzere mit einer längeren antibiotischen Therapie bei AOM oder CAP bei Kindern oder Erwachsenen vergleichen. Viele dieser systematischen Übersichtsarbeiten entschieden sich dazu, unterschiedliche Antibiotikaklassen in Metaanalysen zusammenzufassen [116,199-204]. Angesichts der unterschiedlichen Angriffspunkte und Wirkungsweisen der Antibiotikaklassen und der somit eingeschränkten Aussagekraft eines Gesamtergebnisses wurden dagegen in diesem ThemenCheck-Bericht die Antibiotikaklassen einzeln betrachtet.

8.1.1 Akute Otitis media

Ein Cochrane-Review von Kozyrskyj (2010) [116] und eine systematische Übersichtsarbeit der WHO (2009) [204] schlossen zusätzlich zu den in diesem ThemenCheck-Bericht untersuchten Studien auch Studien ein, bei denen unterschiedliche Antibiotika verglichen wurden sowie auch Medikamente ohne Zulassung in Deutschland. Der WHO-Bericht stellte dabei in Bezug auf Therapieerfolg keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer kurzen (≤ 3 Tage) und einer längeren Therapie fest [204], während Kozyrskyj (2010) bei vielen Vergleichen zu Therapieerfolg eine statistisch signifikant schlechtere Wirksamkeit einer kürzeren Therapie feststellte [116]. Bei Analyse einzelner Antibiotikaklassen konkludieren beide Publikationen übereinstimmend Ergebnisse, die ähnlich zu den Ergebnissen dieses ThemenCheck-Berichtes

auf eine möglicherweise geringere Wirksamkeit einer verkürzten Therapie mit verschiedenen Beta-Laktam-Antibiotika, wie beispielsweise Amoxicillin(-Clavulansäure), hinweisen [116,204].

8.1.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Zur CAP kamen ein Cochrane Review von Haider (2008) [200] und eine systematische Übersichtsarbeit von Li (2022) [201] in Bezug auf den Therapieerfolg zu der gleichen Schlussfolgerung, wie dieser ThemenCheck-Bericht, dass eine 3-tägige Therapie mit Amoxicillin bei der Behandlung einer CAP bei Kindern nicht-unterlegen zu einer 5-tägigen Amoxicillintherapie sei. 2 dort eingeschlossene Studien zu Cotrimoxazol erfüllten nicht die Einschlusskriterien dieses ThemenCheck-Berichtes, da keine Vollpublikationen verfügbar waren [93,94].

Eine systematische Übersichtsarbeit von Kuitunen (2023) [205] schloss Studien ein, die eine 3 bis 5-tägige Therapie mit einer 7 bis 10-tägigen Therapie bei Kindern > 6 Monaten verglichen. Hier wurden 4 Studien eingeschlossen und es wurde eine Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapie in Bezug auf Therapieerfolg gezeigt, ohne jedoch auf den Vergleich 3 vs. 5 Tage Amoxicillin einzugehen. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die systematische Übersichtsarbeit von Marques (2022) [206] für 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Therapie, welche 3 Studien einschloss. Alle in diesen Arbeiten eingeschlossenen Studien waren auch Teil dieses ThemenCheck-Berichtes.

In diesem ThemenCheck-Bericht konnten keine relevanten Studien zur Antibiotikadauer bei ambulanter Behandlung der CAP bei Erwachsenen identifiziert werden. Auch andere systematische Übersichtsarbeiten, wie beispielsweise das Cochrane-Review von López-Alcalde (2018) [207], konnten keine relevanten Studien identifizieren.

Andere systematische Übersichtsarbeiten, beispielsweise von Furukawa (2023) [199], Tansarli (2018) [203] oder Royer (2018) [202] schlossen Studien mit stationär behandelten Patientinnen und Patienten sowie Studien mit in Deutschland nicht zugelassenen Medikamenten oder Studien mit verschiedenen verwendeten Antibiotika und Dosierungen zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe ein. Es ergab sich in den meisten Fällen eine vergleichbare Wirkung von kürzeren Antibiotikadauern.

8.2 ThemenCheck-Bericht im Vergleich zu Leitlinien

8.2.1 Akute Otitis media

Die aktuellsten verfügbaren Leitlinien, in denen die Therapie(-dauer) der AOM beschrieben wird, sind die S2k-Leitlinie zur Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC) von 2019 und eine S2k-Leitlinie zu Ohrenschmerzen der Deutschen Gesellschaft für

Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) von 2014 [20,92]. Beide Leitlinien werden gerade aktualisiert, die Fertigstellungen sind für Mitte 2025 [208] und Mitte 2026 geplant (letztere dann als S3-Leitlinie) [209].

In den verfügbaren Leitlinien wird ausführlich die Möglichkeit einer rein symptomatischen Therapie erläutert. Nicht in allen in diesem ThemenCheck-Bericht eingeschlossenen Studien erfüllten alle Kinder die heutigen Voraussetzungen für die Indikation einer antibiotischen Therapie (vergl. Tabelle 14 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.2.1.1). So schloss beispielsweise Hendrickse (1988) Kinder bis 12 Jahre mit AOM ein, ohne dass weitere Faktoren vorliegen mussten, die eine Antibiotikatherapie rechtfertigen.

Bei erforderlicher Antibiotikagabe wird Amoxicillin 50 mg / kgKG / Tag (2-3 Einzeldosen) über 7 Tage als 1. Wahl empfohlen [20,92]. Unter gewissen Umständen kann die Dosis aber auch erhöht werden und ein Beta-Laktamase-Inhibitor hinzugefügt werden (Amoxicillin-Clavulansäure). Als Alternativen werden Cephalosporine der 2. Generation (z.B. Cefuroxim) oder der 3. Generation (Cefpodoxim) und Makrolide (z.B. Erythromycin) genannt [20,92]. Zu Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Cefuroxim und Cefpodoxim konnten in diesem ThemenCheck-Bericht Studien identifiziert werden, wobei die einzige Studie zu Cefuroxim wegen hoher Raten von Studienabbrüchen bei wichtigen Endpunkten nicht in die Nutzenbewertung einfließen konnte. Die Ergebnisse dieses Berichtes konnten für keines der untersuchten Antibiotika eine Nichtunterlegenheit einer verkürzten Therapie (2 / 3 / 5 Tage) gegenüber einer längeren Therapie (7 / 10 Tage) zeigen. Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigten sogar zum Teil statistisch signifikant schlechtere Raten von Therapieerfolg bei 5-tägiger Therapie, verglichen mit 10-tägiger Therapie.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass mit zunehmendem Alter der Kinder die Wahrscheinlichkeit für Therapieerfolg nach Antibiotikatherapie steigt [69,76,210]. Viele Fachgesellschaften empfehlen daher eine Antibiotika-Therapiedauer für die AOM, die dem Alter der erkrankten Kinder angepasst wird. So geben die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (DGKJ), die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ) und der Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ) gemeinsam die Empfehlung zur 10-tägigen Antibiotikatherapie bei Kindern < 2 Jahren, 7 Tage bei Kindern ≥ 2 Jahren und 5 bis 7 Tage bei Kindern ≥ 6 Jahren [211], ebenso wie die American Academy of Pediatrics [23]. Die britischen NICE-Guidelines empfehlen generell eine Antibiotikatherapie von 5 bis 7 Tagen unter Verweis auf den vorhandenen, aber aus Sicht des Ausschusses tolerablen Unterschied zwischen einer kürzeren und einer längeren Therapie [212], welcher sich in der systematischen Übersichtsarbeit von Kozyrskyj (2010) gezeigt hatte [213].

8.2.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Die aktuelle S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) zur CAP im Kindesalter ist 2024 veröffentlicht worden und empfiehlt zur Behandlung einer nicht-schweren Lungenentzündung als Erstlinientherapie Amoxicillin oral in einer Dosierung von 50 mg / kgKG / Tag für 5 Tage [30]. Auch die britischen NICE-Guidelines geben ähnliche Empfehlungen [40]. Bezüglich der Länge der antibiotischen Therapie konnte auch dieser ThemenCheck-Bericht eine Nichtunterlegenheit einer 5-tägigen Therapie gegenüber einer 10-tägigen Therapie feststellen.

Zugleich wird in den Leitlinien bei Säuglingen und Kleinkindern die fehlende Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie bei Anzeichen einer viralen Genese betont. Einige der in diesem ThemenCheck-Bericht untersuchten Studien schlossen jedoch Kinder mit Anzeichen einer viralen Erkrankung mit ein. Darauf wird in den deutschen Leitlinien bei der Diskussion in Bezug auf eine Amoxicillintherapie von 3 Tagen verwiesen – im Hinblick auf die auch in diesem ThemenCheck-Bericht eingeschlossenen Studien von MASCOT (2002) [80], ISCAP (2004) [81] und Ginsburg (2020) [83]. Diese wurden in Pakistan, Indien und Malawi durchgeführt. Die Diagnose beruhte, wie in Deutschland auch, auf dem klinischen Zustand ohne die zwingende Anfertigung eines Röntgenbildes. Atemwegsobstruktion in Form eines Giemens als Atemnebengeräusch trat als Zeichen einer viralen Erkrankung bei jeweils 22,3% [80], 13,1% [81] und 1,6% [83] der Studienpopulation auf. Bei ISCAP (2004) wird der Endpunkt Therapieerfolg zusätzlich separat für Kinder mit und ohne Giemen angegeben, ohne relevante Unterschiede [81]. Auch RSV-Abstriche lieferten nur bei einer Minderheit von ca. 20% einen positiven Nachweis und dies schließt eine Koinfektion mit Bakterien auch nicht aus [30]. Zudem war Fieber als eine auch in Deutschland gängige Indikation für eine antibiotische Therapie [30] anamnestisch in den Studien bei vielen Teilnehmenden präsent (siehe Tabelle 19 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.2.1.2). Das bei einigen erkrankten Kindern vorhandene Untergewicht und Stillen bei Kindern > 12 Monaten sowie die im Verhältnis geringere Rate an Kindern mit vollständiger Impfung gegen Pneumokokken erhöht zusätzlich die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Pneumonie [214-216]. Die Brustwandeinziehungen der eingeschlossenen Kinder in der Studie von Ginsburg (2020) sprechen zudem für eine ausgeprägte Symptomatik, die auch in Deutschland mit ausschlaggebend für eine antibiotische Behandlung ist [30]. Damit eine statistische Nichtunterlegenheit in diesen Studien nicht mehr vorläge, müssten die Ergebnisse von jeweils > 40% der eingeschlossenen Patientinnen oder Patienten nicht verwertbar sein. Dieser Prozentsatz der eingeschlossenen Patientinnen oder Patienten müsste also unter deutschen Standards nicht die Indikation zu einer Antibiotikatherapie erhalten. Dies erscheint angesichts der Charakteristika der Studienpopulationen für die Studien von ISCAP (2004) und Ginsburg (2020) unwahrscheinlich. Lediglich bei der Studie von MASCOT (2002) blieb die

Übertragbarkeit unklar, da sich radiologisch nur bei einem kleinen Teil der Kinder Zeichen einer Lungenentzündung zeigten. Es wurden Sensitivitätsanalysen ohne diese Studie durchgeführt, die das Gesamtergebnis jedoch nicht wesentlich veränderten.

Zudem liegt mit der ebenfalls erwähnten multizentrisch durchgeführten Studie mit 824 eingeschlossenen Kindern von Bielicki (2021) [85] ebenfalls eine Studie aus Ländern mit hohem mittleren Einkommen vor, die Kinder mit Anzeichen einer nicht-bakteriellen Lungenentzündung ausschloss und eine Nichtunterlegenheit einer 3-tägigen Therapie zeigte. Die in den DGPI-Leitlinien ebenfalls angeführte Studie von Greenberg (2014) [82], welche dagegen eine schlechtere Wirksamkeit einer 3-tägigen Therapie zeigte, wurde in diesem ThemenCheck-Bericht ebenfalls eingeschlossen und verfügte über ein hohes Verzerrungspotenzial und nur 18 ausgewertete Teilnehmer (in dieser Studienphase) und beeinflusste daher das Gesamtergebnis nur wenig.

Einschränkend muss jedoch beachtet werden, dass in allen eingeschlossenen Studien lediglich Kinder im Alter von 2 Monaten bis knapp unter 5 Jahren bzw. bis zu einem Gewicht von 24 kg eingeschlossen wurden.

Auf Basis der durchgeführten zusammenfassenden Betrachtung der Studien erscheint eine initiale Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin bei jüngeren Kindern unter 5 Jahren ohne signifikante Grunderkrankung mit nicht-schwerer ambulant erworbener Lungenentzündung vertretbar, wenn (wie bei nicht-schweren Fällen empfohlen) die Diagnose rein klinisch auf Basis von Symptomatik und klinischer Untersuchung erfolgt. Bei zusätzlichen radiologischen oder laborchemischen Befunden, könnte allerdings möglicherweise auch ein anderes Vorgehen besser geeignet sein. Der Verweis der Leitlinien auf ein Cochrane-Review von Lassi (2015) [217], welches auf mangelnde Evidenz für eine 2 bis 3-tägige Therapiedauer verweist, ist in Hinblick auf diesen ThemenCheck-Bericht nicht relevant, da im Cochrane-Review lediglich intravenöse Therapie thematisiert wird.

In der aktuellen S3-Leitlinie zur ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Erwachsenen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) (zusammen mit anderen Fachgesellschaften), die in aktualisierter Form 2021 veröffentlicht wurde, wird für nicht-schwer Erkrankte eine Therapiedauer von 5 Tagen empfohlen, wenn zuvor mindestens 2 Tage klinische Stabilisierung erfolgt ist [29]. Als Mittel der ersten Wahl bei Erkrankten ohne relevante Komorbidität wird Amoxicillin empfohlen. Als Beleg dafür wurden die bereits in Abschnitt 8.1.2 diskutierten Reviews herangezogen, die auch hospitalisierte Patientinnen und Patienten und in Deutschland nicht zugelassene Medikamente sowie Vergleiche unterschiedlicher Medikamente oder Dosierungen einschließen [203,218].

Bei einigen Antibiotika werden auch noch kürzere Therapiedauern als Therapieoption genannt – Azithromycin 3 Tage und Amoxicillin 3 Tage [29]. Die zugrundeliegenden Studien schließen

auch hier hospitalisierte Patientinnen und Patienten ein oder vergleichen Therapieregime mit unterschiedlichen Antibiotika. In diesem ThemenCheck-Bericht konnte keine Aussage über eine verkürzte Antibiotikatherapie bei Erwachsenen mit CAP getroffen werden, da hierzu keine Studien identifiziert werden konnten, welche die Einschlusskriterien erfüllten.

8.3 Limitationen und kritische Reflexion des Vorgehens

Einschlusskriterien

In diesen ThemenCheck-Bericht wurden nur ambulant behandelte Erkrankte mit AOM oder CAP eingeschlossen. In der Studie von Bielicki (2021) wird darauf verwiesen, dass gerade bei Kindern bei gleichem Schweregrad bei CAP ähnliche Ergebnisse von ambulant und stationär behandelten Patientinnen und Patienten erwartbar sind, weswegen dort in der primären Analyse nicht mehr zwischen ambulant und stationär behandelten Patientinnen oder Patienten unterschieden wurde [85]. Andere Reviews schlossen auch Studien mit stationär behandelten Patientinnen oder Patienten oder dem Vergleich von unterschiedlichen Antibiotika und Antibiotikadosierungen ein [199,202,203]. Durch ein solches Vorgehen hätten mehr Studien identifiziert und eingeschlossen werden können, gerade im Hinblick auf die CAP bei Erwachsenen, bei der keine Studien identifiziert werden konnten, die den Einschlusskriterien dieses ThemenCheck-Berichtes entsprachen. Allerdings wären hier dann die Ergebnisse möglicherweise aufgrund anderer Patientencharakteristika, der schwereren Erkrankung, der eingesetzten Antibiotika und der gegebenenfalls eingesetzten intravenösen Applikation nur begrenzt auf den ambulanten Versorgungskontext übertragbar gewesen.

Da in ThemenCheck-Berichten des IQWiG grundsätzlich keine Medikamente ohne gültige Zulassung in Deutschland untersucht werden, wurden 3 Studien zu AOM bei Kindern (zu Cefprozil [77] und Ceftributen [78,79]) und 2 Studien zu CAP bei Erwachsenen (zu Gemifloxacin [91] und Telithromycin [90]) ausgeschlossen. Cefprozil ist in Deutschland zwar nicht zugelassen, jedoch in anderen Ländern Europas und in den USA [219,220]. Die Zulassung von Ceftributen in Deutschland erlosch 2017, nachdem das Produkt aus wirtschaftlichen Gründen vom Hersteller nicht mehr vertrieben wurde [221,222]. Ebenso erlosch die Zulassung von Telithromycin in Deutschland 2019, nachdem bereits zuvor die Anwendung aufgrund von teils schweren Nebenwirkungen eingeschränkt wurde [222,223]. Ein Antrag auf Zulassung von Gemifloxacin in Europa beim Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA wurde 2009 vom Hersteller wieder zurückgezogen [224]. Obwohl die Wirkstoffe selbst keine Zulassung besitzen, gibt es allerdings Wirkstoffe der gleichen Antibiotikaklasse der Cephalosporine der 2. / 3. Generation, der Fluorchinolone oder der Makrolide, welche eine Zulassung besitzen und zur Behandlung der Krankheitsbilder verwendet werden [20,29,30,92].

Bei der Studie zu Cefprozil ergab sich für den Endpunkt Therapieerfolg bei AOM kein Unterschied zwischen 5 und 10 Tagen Therapiedauer (RR [95%-KI]: 0,98 [0,94; 1,02]; p=0,273) [77]. Ceftributen war in 1 Studie im Hinblick auf Therapieerfolg bei AOM im Vergleich statistisch

signifikant weniger wirksam bei Verabreichung für 5 Tage gegenüber 10 Tagen (RR [95%-KI]: 0,80 [0,71; 0,89]; $p < 0,001$) [78]. 1 andere Studie zu Ceftributen lieferte kein Ergebnis zu Therapieerfolg bei AOM, allerdings kam es hier statistisch signifikant häufiger zu Wiederauftreten in der Gruppe der 5-tägigen Therapie verglichen mit der 10-tägigen Therapie (RR [95%-KI]: 4,75 [1,68; 13,40]; $p = 0,003$) [79].

Die ausgeschlossene Studie von Tellier (2004) [90] untersuchte 5 vs. 7 Tage Telithromycin für die Therapie der CAP bei Erwachsenen und zeigte vergleichbare Raten an Therapieerfolg zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,91; 1,10]; $p = 0,969$). Diese Studie lieferte auch gesundheitsökonomische Daten, die in der Publikation von Niederman (2004) veröffentlicht wurden, aber ebenfalls aufgrund der fehlenden Zulassung des Antibiotikums in Deutschland nicht in diesen Bericht einfließen konnten [225]. Die ausgeschlossene Studie von File (2007) [91] untersuchte 5 vs. 7 Tage Gemifloxacin für die Therapie der CAP bei Erwachsenen und zeigte ebenfalls vergleichbare Raten an Therapieerfolg zwischen den Gruppen (Tag 7 bis 9: RR [95%-KI]: 1,02 [0,97; 1,07]; $p = 0,474$; Tag 24 bis 30: RR [95%-KI]: 1,06 [1,00; 1,13]; $p = 0,039$).

Studiencharakteristika

Die eingeschlossenen Studien sind unterschiedlich alt (zwischen 1982 und 2022 publiziert) und unterscheiden sich daher in Methoden, den analysierten Medikamenten und den untersuchten Therapiedauern. Nicht alle Vergleiche sind im heutigen Kontext relevant. So werden beispielsweise die in den hier eingeschlossenen Studien untersuchten Antibiotika Penicillin V und Cefixim nicht in den Leitlinien als Therapie der Wahl für die ambulante Therapie der AOM empfohlen [20,92]. Für die gesundheitsökonomischen Interventionskosten wurden daher nur untersuchte und empfohlene Medikamente zur Behandlung von AOM oder CAP beispielhaft analysiert. Mandel (1995) [68] untersuchte zudem mit 10 vs. 20 Tage Amoxicillin einen irrelevant langen Zeitraum der Antibiotikaeinnahme, weswegen die Relevanz der Studie für den deutschen Kontext, in dem je nach empfehlender Fachgesellschaft und Alter des Kindes 5 bis 10 Tage empfohlen werden [20,92,211], eingeschränkt ist. Auch Erregerspektrum und Resistenzlage unterscheiden sich im zeitlichen und geographischen Kontext [226-229].

Die Diagnose der Infektionskrankheiten beruhte in den Studien auf unterschiedlichen Symptomen und Untersuchungen. So war bei CAP beispielsweise in den Studien von Pernica (2021) [86] und Greenberg (2014) [82] ein Röntgenbild mit typischen Befunden nötig, bei MASCOT (2002) [80], ISCAP (2004) [81], Ginsburg (2020) [83] und Bielicki (2021) [85] hingegen nicht. Bei AOM unterschieden sich die geforderten Symptome oder die geforderten Otoskopiebefunde. Auch das Alter und die Ausschlusskriterien waren in den Studien nicht konsistent zwischen den einzelnen Studien und nicht konsistent zu heutigen Indikationen zur Antibiotikatherapie. Hierdurch können sich Einschränkungen der Übertragbarkeit von Studien auf den heutigen deutschen Kontext ergeben, wie sie für die Studien von MASCOT (2002) [80],

ISCAP (2004) [81] und Ginsburg (2020) [83] in Abschnitt 8.2.2 diskutiert wurden. Auf Basis der Studienpopulationscharakteristika konnte zumindest für die Studien von ISCAP (2004) und Ginsburg (2020) eine Übertragbarkeit der Ergebnisse attestiert werden und für MASCOT (2002) wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 14 und Tabelle 18 dargestellt und die Studienpopulationen werden in Tabelle 15 und Tabelle 19 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.2.1 charakterisiert.

Auch die Definition des zusammengesetzten Endpunktes Therapieerfolg unterschied sich zwischen den Studien. Dieser bestand oft aus Symptombesserung und ggf. zusätzlich der Besserung der klinischen Befunde. In vielen Studien war Wiederauftreten in diesem Endpunkt mit enthalten. Auch der Erhebungszeitpunkt folgte nicht immer den Empfehlungen der EMA (AOM: 1 bis 2 Tage nach Therapieende und ggf. ca. 14 bis 21 Tage nach Therapiebeginn; CAP: 5 bis 10 Tage nach Therapieende) [53]. Da unterschiedliche Endpunktdefinitionen und Erhebungszeitpunkte die Vergleichbarkeit der Studien in Frage stellen und die Ergebnisinterpretation beeinflussen können, wurden die einzelnen Definitionen der Studien für den Endpunkt Therapieerfolg mit Erhebungszeitpunkt in Tabelle 13 und Tabelle 17 in den ThemenCheck-Details im Abschnitt A3.2.1 ausführlich dargestellt. Subgruppenanalysen erwiesen sich aufgrund der Datenlage als nicht sinnvoll.

Insgesamt wurden in den Studien nur wenige Todesfälle berichtet. In den Studien zu AOM wurden diese auch nicht strukturiert erfasst. Angesichts der äußerst geringen Mortalität in Europa durch AOM von < 5 Fällen pro 10 Millionen Personen [11], wären Todesfälle im Rahmen von Studien allerdings ohnehin nur schwer zu erfassen und in den wenigsten Fällen kausal auf den Krankheitsverlauf zurückzuführen gewesen.

In Bezug auf die Erhebung der Therapietreue sind insbesondere Studien mit unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten sowie nicht-placebokontrollierte Studien von Interesse, da nur hier die Einnahme unterschiedlich lang ist. Mit der fehlenden Verblindung resultieren jedoch höhere Risiken der Verzerrung des Ergebnisses.

Nichtunterlegenheitsfragestellung

Die Wahl der Nichtunterlegenheitsgrenzen des RR von 0,9 bzw. 1,1 basierte für AOM und CAP auf Empfehlungen der EMA [53,54]. Durch die Verwendung von relativen Werten ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeit von den untersuchten Ereignissen unterschiedliche absolute Unterschiede. Relative Abweichungen von 10% entsprechen bei einer Therapieerfolgsrate der Kontrollgruppe von ca. 90% einer absoluten Differenz von 9 Prozentpunkten (Number needed to harm (NNH) von 11). Bei einer Rate von Wiederauftreten der Infektion von ca. 5% entspricht eine relative Abweichung von 10% hingegen einer absoluten Differenz von nur 0,5 Prozentpunkten (NNH von 200). Dementsprechend ist dem Endpunkt Therapieerfolg in der Gesamtbetrachtung die größte Bedeutung zuzumessen, da

dies die meisten Erkrankten betrifft und für diesen Endpunkt die größten absoluten Veränderungen auftreten. Die Endpunkte Wiederauftreten und Mortalität betreffen hingegen wegen der niedrigen Auftretensrate nur wenige Personen, weswegen Veränderungen hier nur sehr geringe absolute Effekte bedeuten und dementsprechend für individuelle Erkrankte von nachrangiger Wichtigkeit sind.

Prinzipiell wird in ThemenCheck-Berichten die ITT-Analyse bevorzugt, die alle randomisierten Studienteilnehmenden mitberücksichtigt [230]. Bei Nichtunterlegenheits-Fragestellungen kann dies jedoch zur Verfälschung der Ergebnisse beitragen [231]. Die Verwendung der ITT-Analysen erscheint im Kontext von Nichtunterlegenheitsfragestellungen zu Antibiotikatherapie dennoch zu konservativeren Schätzungen zu führen [232]. Daher wurden in diesem ThemenCheck-Bericht die ITT-Analysen verwendet, aber auch die PP-Analysen (wenn vorhanden) mitbetrachtet (siehe Fußnoten in den Tabellen des Abschnitts A3.3 in den ThemenCheck-Details). Diese lieferten jedoch stets vergleichbare Ergebnisse.

Bei Nichtunterlegenheits-Fragestellungen besteht zudem bei serieller Prüfung die Gefahr, dass sich noch akzeptable Unterschiede (innerhalb der Nichtunterlegenheitsgrenzen) kumulieren und letztendlich zu deutlichen Unterschieden (nicht akzeptablen Unterschieden jenseits der Nichtunterlegenheitsgrenzen) führen, welche aber durch die seriellen Vergleiche nicht detektiert werden [233-236]. Auch bei der Studienlage dieses ThemenCheck-Berichtes zu CAP mit Studien, welche 5 vs. 10 Tage Amoxicillintherapie verglichen und andere Studien, die 3 vs. 5 Tage Amoxicillintherapie verglichen, wäre ein Einfluss dieses Phänomens, auch „Bio-creep“ genannt, denkbar. Jedoch erscheint aufgrund einer neueren Studie zu Bio-creep bei Antibiotikatherapie [236], der Deutlichkeit der Nichtunterlegenheit und der Studienlage mit weiteren eingeschlossenen Studien (3 vs. 7 Tage, 3 vs. 10 Tage) ein relevanter Einfluss auf das Ergebnis hierdurch unwahrscheinlich.

9 Schlussfolgerung

Insgesamt wurden in diesen ThemenCheck-Bericht 19 randomisierte Studien mit 22 Publikationen eingeschlossen, die eine kürzere mit einer längeren Antibiotikatherapie bei ambulant behandelten Kindern untersuchten – 12 Studien (mit 12 Publikationen) zu akuter Mittelohrentzündung und 7 Studien (mit 10 Publikationen) zu der ambulant erworbenen Lungenentzündung. Es konnten keine Studien zur Dauer der Antibiotikatherapie bei der ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Erwachsenen identifiziert werden, die die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts erfüllten.

Akute Mittelohrentzündung

Die 12 Studien zu akuter Mittelohrentzündung mit 3409 randomisierten Kindern untersuchten die Antibiotika Penicillin V (n=2), Amoxicillin (n=2), Amoxicillin-Clavulansäure (n=3), ein Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor, n=2), ein Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim, n=1) und Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim und Cefpodoxim, n=2). Die verglichenen Therapiedauern waren 5 vs. 10 Tage (n=8), 2 vs. 7 Tagen (n=1), 3 vs. 7 Tage (n=1), 3 vs. 10 Tage (n=1) und 10 vs. 20 Tage (n=1). Das Alter der eingeschlossenen Kinder lag zwischen 1 Monat und 14 Jahren und variierte zwischen den Studien. 1 Studie besaß ein niedriges und die anderen 11 Studien ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial.

9 Studien, die Kinder mit einer akuten Mittelohrentzündung untersuchten, lieferten Daten zum Endpunkt Therapieerfolg. Für keinen der Vergleiche konnte ein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer gefunden werden. Viele Einzelstudien berichteten sogar statistisch signifikant schlechtere Raten von Therapieerfolg bei kürzerer Therapie.

10 Studien berichteten zudem den Endpunkt Wiederauftreten, 8 Studien unerwünschte Ereignisse und aus 2 Studien konnten Daten zu Mortalität abgeleitet werden. Zu keinem dieser Endpunkte lagen Daten vor, die einen Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer rechtfertigen könnten. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann generell jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht berichtet.

Insgesamt kann auf Basis der aktuellen Datenlage nicht davon ausgegangen werden, dass eine kürzere Therapiedauer (von 2 / 3 / 5 Tagen) gleichwertige Therapieergebnisse liefert verglichen mit einer längeren Therapiedauer (von 7 / 10 Tagen). Allerdings fehlen Analysen zu altersstratifizierten Ansätzen und Studien zu Jugendlichen. Auch fehlen belastbare Daten zu anderen Endpunkten, wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusätzlich fehlen belastbare Studien zu verschiedenen in Deutschland eingesetzten Antibiotika, allen voran

Amoxicillin, welches in den Leitlinien als 1. Wahl in der antibiotischen Therapie der akuten Mittelohrentzündung genannt wird.

Ambulant erworbene Lungenentzündung

Alle 7 Studien zu ambulant erworbener Lungenentzündung mit 8590 randomisierten Kindern untersuchten Amoxicillin als Antibiotikum. Die verglichenen Therapiedauern waren 3 vs. 5 Tage (n=3), 3 vs. 7 Tage (n=1), 3 vs. 10 Tage (n=1), 5 vs. 10 Tage (n=3) (1 Studie untersuchte sowohl 3 vs. 10 Tage, als auch 5 vs. 10 Tage). Das Alter der eingeschlossenen Kinder lag zwischen 2 Monaten und 10 Jahren. 6 Studien besaßen ein niedriges und 1 Studie ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial.

Alle 7 Studien lieferten Daten zum Endpunkt Therapieerfolg. Hieraus konnte im Hinblick auf Therapieerfolg der Beleg abgeleitet werden, dass eine 5-tägige Therapie mit Amoxicillin einer 10-tägigen Therapie für die ambulante Behandlung einer ambulant erworbenen Lungenentzündung nicht unterlegen ist. Zusätzlich ergab sich der Beleg, dass auch eine 3-tägige Therapie mit Amoxicillin einer längeren Therapie (von 5 / 7 / 10 Tagen) im Hinblick auf Therapieerfolg nicht unterlegen ist. Bei sonstigen unerwünschten Ereignissen zeigte sich nicht nur der Beleg einer Nichtunterlegenheit, sondern sogar der Beleg einer Überlegenheit einer kürzeren Therapiedauer von 3 Tagen gegenüber einer längeren (5-tägigen) Therapiedauer. Im Vergleich der unerwünschten Ereignisse von einer 5-tägigen gegenüber einer 10-tägigen Therapiedauer konnte hingegen kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit abgeleitet werden. Für die Endpunkte Wiederauftreten (in 5 Studien berichtet) und Mortalität (in 7 Studien berichtet) ließ sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauern ableiten. Aus einem fehlenden Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit kann generell jedoch nicht auf einen Nachweis einer Unterlegenheit der kürzeren Antibiotikatherapie geschlossen werden. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht berichtet.

In Zusammenschau der Endpunkte zeigte sich somit, dass eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin über 3 Tage einer längeren Therapie nicht unterlegen ist in der Behandlung der klinisch diagnostizierten nicht-schweren ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Kindern, auch wenn auf Basis der Studienlage nur für den Vergleich von 3 gegenüber 5 Tagen Therapiedauer eine Überlegenheit (in Bezug auf sonstige unerwünschte Ereignisse) einer verkürzten antibiotischen Therapie abgeleitet werden konnten. Unklar bleibt, wie sich eine noch kürzere Antibiotikadauer auswirkt. In dem Zusammenhang sei auf eine laufende Studie aus Australien verwiesen, die in 4 Studienarmen eine Therapiedauer von 2, 3, 4 und 5 Tagen Amoxicillin vergleicht. Des Weiteren fehlen Studien zur Antibiotika-Therapiedauer bei weiteren häufig eingesetzten Antibiotika wie beispielsweise Amoxicillin-Clavulansäure, Clarithromycin oder Doxycyclin. Auch fehlen Studien zur Antibiotika-Therapiedauer bei älteren Kindern und Jugendlichen.

Es konnten keine relevanten Studien zur ambulanten Behandlung der ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Erwachsenen identifiziert werden. Auch hier fehlen Studien zur Therapiedauer mit den in Deutschland empfohlenen Medikamenten Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure und Doxycyclin sowie mit in Deutschland zugelassenen Fluorchinolonen und Makroliden.

Allgemeine Ergebnisse zur verkürzten Antibiotikatherapie

Zum ergänzenden Endpunkt Therapietreue berichteten 8 Studien Daten (je 4 Studien über akute Mittelohrentzündung und über ambulant erworbene Lungenentzündung). Diese steigt möglicherweise bei kürzerer Therapiedauer: 2 Studien zeigten eine bessere Therapietreue bei kürzerer Behandlungsdauer (1 Studie zu akuter Mittelohrentzündung zum Vergleich 5 vs. 10 Tage und 1 Studie zu ambulant erworbener Lungenentzündung zum Vergleich 3 vs. 5 Tage). Die anderen Studien untersuchten nur einen Zeitpunkt und waren placebokontrolliert, sodass beide Gruppen über den gleichen Zeitraum Medikamente nehmen mussten.

Zu ergänzenden mikrobiologischen Endpunkten berichteten 5 Studien Daten (4 Studien über akute Mittelohrentzündung und 1 Studie über ambulant erworbene Lungenentzündung). In diesen ergaben sich bezüglich der Eradikation und Resistenzentwicklungen keine eindeutigen Unterschiede zwischen einer kürzeren und einer längeren Therapie.

Die Kostenübernahme der indizierten Antibiotikatherapie erfolgt durch die gesetzliche oder private Krankenversicherung mit gegebenenfalls Zuzahlungen durch die Patientin oder den Patienten. Die Therapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung lassen sich in Beispielrechnungen mit verschiedenen eingesetzten Antibiotika bei einem 5 kg schweren Säugling, einem 19 kg schweren Kind oder einer erwachsenen Person bei Verkürzung der Therapiedauer um bis zu ca. 35€ reduzieren. Dabei waren die Therapiekosten bei Verwendung von Tabletten deutlich geringer, als bei Verwendung von Lösungen. In einigen Berechnungen blieben die Therapiekosten aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen bei verschiedenen Therapiedauern unverändert. Durch Anpassung der Packungsgröße könnte daher der Verwurf verringert werden und eine weitere Reduktion der Antibiotikakosten erreicht werden.

2 Studien mit gesundheitsökonomischer Evaluation (1 Modellierungsstudie zu akuter Mittelohrentzündung und 1 randomisiert kontrollierte Studie zu ambulant erworbener Lungenentzündung) konnten identifiziert werden. Die Studie zu akuter Mittelohrentzündung zeigte, dass bei schlechterer Wirksamkeit einer auf 5 Tage verkürzten Therapiedauer zwar die Medikamentenkosten geringer ausfallen, als bei einer längeren Therapiedauer von 7 bis 10 Tagen. In der Gesamtbetrachtung resultieren allerdings höhere Kosten einer kürzeren Therapiedauer verursacht durch höhere Kosten von Arztbesuchen und Arbeitsausfall. Bei gleichwertiger Wirksamkeit, wie sie in der Studie zur ambulant erworbenen Lungenentzündung gezeigt wurde, ergaben sich hingegen insgesamt Kostenersparnisse aus

einer Verkürzung der Therapiedauer von 5 Tagen auf 3 Tage. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass diese Studien im Kontext anderer Gesundheitssysteme (USA und Indien) durchgeführt wurden und die Berechnungen der Studien daher nur begrenzt auf den deutschen Kontext übertragbar sind.

Medikamentenproduktion und -transport ist eine der Hauptquellen von CO₂-Emissionen im Gesundheitsbereich. Des Weiteren gelangen durch Ausleitung in der Produktion, übermäßige Verwendung und unsachgemäße Entsorgung Antibiotika und Metaboliten in die Umwelt und führen dort zu vermehrter Resistenzbildung. Kürzere Therapiedauern reduzieren die Menge der benötigten Arzneimittel, wenn an die verkürzte Therapiedauer angepasste Packungsgrößen verfügbar sind. Eine verkürzte Antibiotikatherapie kann so dazu beitragen, die CO₂-Emissionen und die Umweltbelastung zu reduzieren, sofern auch eine ausreichende Wirksamkeit ohne die Notwendigkeit einer konsekutiven Antibiotikagabe gegeben ist.

Ethisch spielt insbesondere die Autonomie der Erkrankten (und hier besonders von vulnerablen Gruppen) eine große Rolle. Diese kann durch umfassende (altersgerechte) Aufklärung und partizipative Entscheidungsfindung im Sinne des Shared Decision Making gestärkt werden, was zu besserer Therapietreue und besseren Behandlungsergebnissen führt. Allerdings kann die individuelle Patientenautonomie in gewissen Konstellationen im Spannungsfeld zu gesellschaftlichen Interessen (Vermeidung von unnötiger Antibiotikaverschreibung und Resistenzen) stehen, sodass eine sorgsame und auf den individuellen Fall abgestimmte Abwägung erfolgen sollte – unter Berücksichtigung von Gerechtigkeit in der Verteilung der Ressourcen und gegenüber zukünftigen Generationen.

Wichtige soziale Aspekte sind die ungleiche Verteilung von Erkrankungswahrscheinlichkeit und ungleiche Behandlungsmaßnahmen sowie Erkrankungsfolgen, wie beispielsweise Hörschäden bei Mittelohrentzündung bei Kindern, verpasste Schul- und Arbeitstage oder Mortalität (insbesondere bei älteren Personen mit Lungenentzündung). Zusätzlich ist die Akzeptanz einer kürzeren Antibiotikatherapie wichtig, die sich primär durch gute Behandlungsergebnisse in Bezug auf Symptome und Rückfall erreichen lässt, aber auch durch umfassende Aufklärung. Für letzteres könnte das Informationsangebot für Behandelnde und Erkrankte erweitert werden.

Rechtlich dürfen nur Ärztinnen und Ärzte verschreibungspflichtige Medikamente (zu denen Antibiotika zählen) verordnen. Die Therapie soll sich dabei an fachlichen Standards orientieren, sonst können gegebenenfalls zivilrechtliche und strafrechtliche Konsequenzen mit Haftung folgen. Bei Abweichungen von den Standards, wie momentan beispielsweise auch bei einer verkürzten Antibiotikatherapie, muss daher eine ausführliche Abwägung individueller Faktoren und sorgfältige Aufklärung erfolgen. Grundsätzlich ergeben sich aus dem Behandlungsvertrag Aufklärungspflichten über Vor- und Nachteile indizierter Therapieoptionen mit Wahlmöglichkeit der Erkrankten zwischen den indizierten Therapien.

Bei minderjährigen einwilligungsunfähigen Kindern betrifft dies primär die Erziehungsberechtigten.

Organisatorisch ist die Anpassung von fachlichen Standards an Erkenntnisse zur Antibiotikatherapiedauer von zentraler Bedeutung, auch mit Blick auf die Ergebnisse dieses ThemenCheck-Berichts und unter Berücksichtigung weiterer für die Leitlinien-Erstellung wichtiger Faktoren, wie klinischer Expertise der Behandelnden oder Bedürfnissen der Patientinnen und Patienten. In Hinblick auf große Behandlungsvariabilität in Deutschland sind vor allem Maßnahmen von Bedeutung, die die einheitliche sachgerechte Antibiotikaverschreibung nach fachlichen Standards in der Praxis erleichtern und die Akzeptanz dafür erhöhen. Dabei spielen praxisnahe Edukation mit niederschweligen Beratungsmöglichkeiten für Behandelnde und Betroffene sowie Einbindung von Betroffenen in Entscheidungsprozesse eine große Rolle.

Insgesamt scheint eine kürzere antibiotische Therapie einfach durchführbar, kosteneffektiv, umwelt- und ressourcenschonend, ethisch und sozial vertretbar und ohne größere rechtliche Hürden umsetzbar, sofern die Therapie in Bezug auf das medizinische Behandlungsergebnis als gleichwertig betrachtet werden kann. Während sich bei der klinisch diagnostizierten ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Kindern eine Verkürzung der Therapiedauer auf 3 Tage (mit Amoxicillin) im Vergleich zu einer längeren Therapie als nicht unterlegen zeigte, konnte bei der akuten Mittelohrentzündung bei Kindern keine Nichtunterlegenheit festgestellt werden – bei Mittelohrentzündung führte eine verkürzte Therapiedauer eher zu schlechteren Behandlungsergebnissen. Eine Überlegenheit einer kürzeren Therapie in Bezug auf (nicht-schwere) unerwünschte Ereignisse konnte für den Vergleich von 3 Tagen gegenüber 5 Tagen Therapiedauer mit Amoxicillin bei ambulant erworbener Lungenentzündung gezeigt werden. Bei beiden Krankheitsbildern steigt zudem bei kürzerer Therapiedauer möglicherweise die Therapietreue. Unklar bleiben jedoch Auswirkungen einer verkürzten Antibiotikatherapie bei weiteren häufig eingesetzten Antibiotika und bei verschiedenen Altersgruppen. Auch die optimale ambulante Therapiedauer der ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Erwachsenen bleibt in Ermangelung relevanter Studien unklar. Grundsätzlich sind die Anpassung medizinischer Standards an neue Erkenntnisse zur Therapiedauer sowie die Edukation und Einbindung von Betroffenen und Behandelnden zentral für eine erfolgreiche Implementation.

ThemenCheck-Details

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2021 bis Juli 2022 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Antibiotikatherapie: Führt eine verkürzte Einnahmedauer zu vergleichbaren Behandlungsergebnissen?“ für die Erstellung eines ThemenCheck-Berichts mit der Projektnummer T23-04 ausgewählt.

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

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines ThemenCheck-Berichts zur Fragestellung.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen, wurden von den externen Sachverständigen Betroffene eingebunden.

Die externen Sachverständigen erstellten zunächst ein ThemenCheck-Berichtsprotokoll, das in der Version 1.0 vom 05.02.2024 am 06.02.2024 auf der Website des IQWiG veröffentlicht wurde.

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

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

Der abschließende ThemenCheck-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie eine allgemein verständliche Version (ThemenCheck 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 ThemenCheck-Bericht veröffentlicht.

Dieser ThemenCheck-Bericht ist unter der Registrierungsnummer CRD42024519113 bei PROSPERO, einem prospektiven Register für systematische Übersichtsarbeiten, registriert.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorläufiger ThemenCheck-Bericht im Vergleich zum ThemenCheck-Berichtsprotokoll

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

- Spezifizierung 1: Die patientenrelevanten Endpunkte wurden spezifiziert (gemäß Abschnitt A2.1.1):
 - Bei Morbidität wurden die Endpunkte Therapieerfolg und Wiederauftreten der Infektionserkrankung erfasst. Hospitalisierung wurde aufgrund der heterogenen Berichterstattung und der möglichen Kausalität durch die Erkrankung oder aber durch unerwünschte Ereignisse zusammen mit unerwünschten Ereignissen betrachtet, aber separat ausgewiesen.
- Spezifizierung 2: Die Kriterien für das Zusammenfassen von Studien in Metaanalysen wurden spezifiziert (gemäß Abschnitt A2.1.3):
 - Es wurde spezifiziert, dass bei der Durchführung von Metaanalysen eine getrennte Auswertung nach verwendeten Antibiotika (-gruppen) erfolgt.
- Spezifizierung 3: Die Aussagen zur Beleglage wurden spezifiziert und an die Nichtunterlegenheits-Fragestellung dieses Berichtes angepasst (gemäß Abschnitt A2.1.3):
 - Die Ableitung der Beleglage erfolgt ausschließlich in Bezug auf die Nichtunterlegenheit. Lediglich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (inkl. Hospitalisierung) erfolgt im Falle vorliegender Nichtunterlegenheit zusätzlich eine Beurteilung der Überlegenheit.
 - Abgeleitet von Empfehlungen der EMA wurden konkrete Nichtunterlegenheitsgrenzen für AOM und CAP sowie primäre Auswertungszeitpunkte festgelegt und begründet (siehe Abschnitt 3.1).
 - Die Wortwahl zu den Aussagen zur Beleglage wurde entsprechend angepasst.
- Spezifizierung 4: Für die orientierenden Recherchen zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten sowie zu Umwelt- und Klimaaspekten wurden die für die Recherche genutzten Datenbanken und Informationsquellen angepasst (gemäß Abschnitt A2.3.2 und Abschnitt A2.4.2).
 - In den verschiedenen Domänen waren jeweils lediglich einige der im Protokoll angegebenen Datenbanken und weiteren Informationsquellen relevant und wurden verwendet. Einige Datenbanken / Informationsquellen wurden nicht genutzt.

- Es wurde auf weitere identifizierte und für die Suche relevant erscheinende Informationsquellen und Datenbanken zurückgegriffen.
- Spezifizierung 5: Das Rahmengerüst für die ethische Analyse wurde festgelegt (gemäß Abschnitt A2.3):
 - Die ethische Analyse und die damit verbundene ethische Bewertung basiert im vorliegenden ThemenCheck-Bericht auf Marckmann 2015.

A2 Details der Methoden – Methodik gemäß ThemenCheck-Berichtsprotokoll

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem ThemenCheck-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

Population

In den ThemenCheck-Bericht werden Studien mit Patientinnen und Patienten, die entweder an einer akuten Otitis media (AOM) oder einer ambulant erworbenen Lungenentzündung (CAP) erkrankt sind, aufgenommen.

Für die Indikation AOM werden nur Studien berücksichtigt, in denen Kinder (bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres) antibiotisch behandelt werden. Für die Indikation CAP werden sowohl Kinder als auch Erwachsene (ohne Alterseinschränkung) betrachtet.

Studien mit Patientinnen und Patienten, die auf Grund der Schwere der Erkrankung stationär behandelt werden, werden nicht berücksichtigt. Auch werden keine Studien berücksichtigt, die Patientinnen und Patienten einschließen, die eine Indikation aufweisen, die den natürlichen Verlauf einer AOM oder CAP verkomplizieren können. Dazu zählen beispielsweise Patientinnen und Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder genetischen Anomalien (z. B. Down Syndrom).

Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die orale Behandlung mit Antibiotika mit kürzerer Einnahmedauer dar. Die Prüfintervention kann dabei ggf. in Kombination mit einem weiteren Arzneimittel (Schmerzmittel) verabreicht werden. Es erfolgt dabei keine Einschränkung hinsichtlich der Antibiotikagruppe.

Als Vergleichsintervention gilt eine orale Behandlung mit Antibiotika mit längerer (herkömmlicher) Einnahmedauer. Die Vergleichsintervention muss bis auf die Einnahmedauer identisch zur Prüfintervention sein.

Studien, in denen die antibiotische Behandlung prophylaktisch verabreicht wird, werden ausgeschlossen.

Es wird geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Interventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität, wie
 - Symptomatik (z. B. Schmerz, Fieber)
 - Wiederauftreten der Infektionserkrankung
 - Komplikationen (z. B. Hospitalisierung)
- unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

Ergänzend werden mikrobiologische Endpunkte (z. B. mikrobiologische Heilungsrate, Nachweis von Antibiotikaresistenz, Nachweis von multiresistenten Erregern) und die Therapietreue betrachtet. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität oder krankheitsbezogene Symptome werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. mit validierten Skalen) erfasst wurden.

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 genannten Interventionen und Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

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

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

| Einschlusskriterien | |
|---|--|
| EN1 | Kinder mit AOM und Kinder und Erwachsene mit einer CAP, die zu Hause antibiotisch behandelt werden (siehe auch Abschnitt A2.1.1) |
| EN2 | Prüfintervention: orale antibiotische Behandlung mit kürzerer Einnahmedauer (siehe auch Abschnitt A2.1.1) |
| EN3 | Vergleichsintervention: orale antibiotische Behandlung mit längerer Einnahmedauer (siehe auch Abschnitt A2.1.1) |
| EN4 | patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1 formuliert |
| EN5 | Studientyp (siehe auch Abschnitt A2.1.1) |
| EN6 | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch |
| EN7 | Vollpublikation verfügbar ^a |
| a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [237], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [238] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. | |
| Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media; CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EN: Einschlusskriterien Nutzenbewertung; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | |

Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80% erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.1.2 Informationsbeschaffung

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic

Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche in MEDLINE und in der HTA Database fand am 23.10.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in diesen beiden Datenbanken finden sich in Abschnitt A9.1.1. Die Selektion der Treffer erfolgt durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrundeliegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann, wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- 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
 - European Medicines Agency. Clinical Trials Information System

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Registry, werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieser beiden Register entfernt.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Januar 2010 eingeschränkt. Die MEDLINE Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung der Informationsbeschaffung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen.

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [239] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die

Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase Suche werden MEDLINE Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote identifiziert und entfernt. 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 Einschlusskriterien (siehe Tabelle 7) 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 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. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.1.3 Informationsbewertung und -synthese

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 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 im Folgenden 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 und Patienten basieren, das heißt,

wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, 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 und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15% ist.

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

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person(en)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials

- 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.

Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots – **stratifiziert und Infektionskrankheitsbezogen (AOM bei Kindern, CAP bei Kindern, CAP bei Erwachsenen)** – dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [240] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden

kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespalten und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studiengruppen.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, wird für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [241]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ ist, also z. B. das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Zusätzlich wird ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ ist oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Im Fall von mehr als 2 Studien muss die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. Ist die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wird die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. Ist die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die bspw. durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss

solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Vorerkrankung
- Dosierung
- Antibiotikagruppe
(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)
- Alter

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

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

Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: 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.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 8 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 8: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

| | | Anzahl Studien | | | | |
|---|---------------|---|---|---|----------------------------------|------|
| | | 1 (mit statistisch signifikantem Effekt) | ≥ 2 | | | |
| | | | gemeinsame Effektschätzung sinnvoll | gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll | | |
| | | | | Metaanalyse statistisch signifikant | konkludente Effekte ^a | |
| | | | deutlich | | mäßig | nein |
| Qualitative Ergebnis- sicherheit | <i>hoch</i> | Hinweis | Beleg | Beleg | Hinweis | – |
| | <i>mäßig</i> | Anhaltspunkt | Hinweis | Hinweis | Anhaltspunkt | – |
| | <i>gering</i> | – | Anhaltspunkt | Anhaltspunkt | – | – |
| a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [230]) | | | | | | |

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

Darüber hinaus wird die Nichtunterlegenheit der Wirksamkeit der kürzeren im Vergleich zur längeren Antibiotikatherapie anhand einer vordefinierten Schwelle (Nichtunterlegenheitsgrenze) untersucht. Für die Auswahl einer akzeptablen Nichtunterlegenheitsgrenze im ThemenCheck-Bericht ist der geschätzte Behandlungseffekt der Vergleichsintervention (im vorliegenden Berichtsprotokoll: die längere, herkömmliche Behandlung) im Vergleich zu Placebo und das klinische Urteilsvermögen ausschlaggebend, das einschätzt, wieviel vom geschätzten Behandlungseffekt (im Vergleich zu Placebo) erhalten bleiben soll (z. B. [242]).

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

A2.2 Gesundheitsökonomische 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 zusätzlich mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Sofern die Prüf- oder Vergleichsintervention aus mehreren Leistungen besteht, werden alle Komponenten dargestellt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, z. B. aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneyespezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-Related-Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Sofern notwendig, werden alternative Vorgehensweisen zur Bestimmung der Interventionskosten transparent dargestellt. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten sowie Zuzahlungen werden getrennt ausgewiesen.

A2.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

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

Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [55], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Es werde sowohl gesundheitsökonomische Analysen entlang von klinischen Studien als auch gesundheitsökonomische Modellierungen eingeschlossen [56]. Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Prüfintervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug

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

Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 7 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 9: 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) |
| EÖ2 | Vollpublikation verfügbar |
| EÖ3 | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch |
| Abkürzungen: EÖ: Einschlusskriterien ökonomische Bewertung | |

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 ThemenCheck-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 9) 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 2022 (CHEERS 2022-Statement) [57].

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 [58].

A2.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

Es werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen ausschließlich zu den Kosten der Prüfintervention 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 ThemenCheck-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 bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

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

A2.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

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

- relevante Datenbanken wie Ethik in der Medizin (ETHMED), Philosopher's Index, Social Science Citation Index (SSCI)
- nationale und regionale Register
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien (JURIS, beck-online)
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

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

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente geprüft:

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

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

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

Zusätzlich können „reflective thoughts“ [59], also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden.

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 ThemenCheck-Berichts stehen. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

A2.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte

A2.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen sowie von Umwelt- und Klimaaspekten

Im ThemenCheck-Bericht werden Argumente bzw. Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten. Zusätzlich können auch Umwelt- und Klimaaspekte einer Technologie betrachtet werden.

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

A2.4.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte sowie von Umwelt- und Klimaaspekten werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- relevante Datenbanken wie SSCI und MEDLINE
- nationale und regionale Register
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien (JURIS, beck-online)
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

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

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche soziale, rechtliche und / oder organisatorische Argumente sowie Umwelt- und Klimaaspekte 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 sowie Umwelt- und Klimaaspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

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

Zusätzlich können „reflective thoughts“ [59], also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente sowie Umwelt- und Klimaaspekte, als Informationsquelle genutzt werden.

A2.4.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

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

Soziale Aspekte

Soziale und soziokulturelle Aspekte im ThemenCheck-Bericht greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (z. B. 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 [61] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im ThemenCheck-Bericht beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte

(z. B. Autonomie von Patientinnen und Patienten). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [62] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Organisatorische Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [63] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

Umwelt- und Klimaaspekte

Umwelt- und Klimaaspekte umfassen die Auswirkungen, die Gesundheitstechnologien auf die Umwelt haben, etwa aufgrund von CO²-Emissionen bei Herstellung und Transport, aufgrund von toxischen Substanzen (vor allem während des Herstellungsprozesses) oder aufgrund von Abfällen (z. B. bei der Entsorgung des Produkts oder Verpackungsmaterialien). Zusätzlich kann die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen Auswirkungen auf die Umwelt haben, beispielsweise durch die Übertragung resistenter Bakterien über menschliche Ausscheidungen.

In der Informationsaufbereitung erfolgt, sofern zutreffend, eine deskriptive Darstellung möglicher Umwelt- und Klimaaspekte

- zu CO²-Emissionen (z. B. während der Produktion, Nutzung und Entsorgung, während des Transports),
- zu toxischen Substanzen (z. B. metabolische Nebenprodukte),
- zum Abfallmanagement (z. B. Einmal- oder Mehrfachprodukt, Recyclingfähigkeit, Abfallmenge, unsachgemäße Entsorgung von Arzneimittel)

sowie ggf. zu weiteren Aspekten (z. B. Antibiotikaresistenzen).

A2.5 Domänenübergreifende Zusammenführung

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

Für die Zusammenführung der Ergebnisse der Domänen des ThemenCheck-Berichts wird ein logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA erstellt [197].

A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 23 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A8.1.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 2 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 A9.1.1. Die letzte Suche fand am 06.02.2024 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A8.1.3.

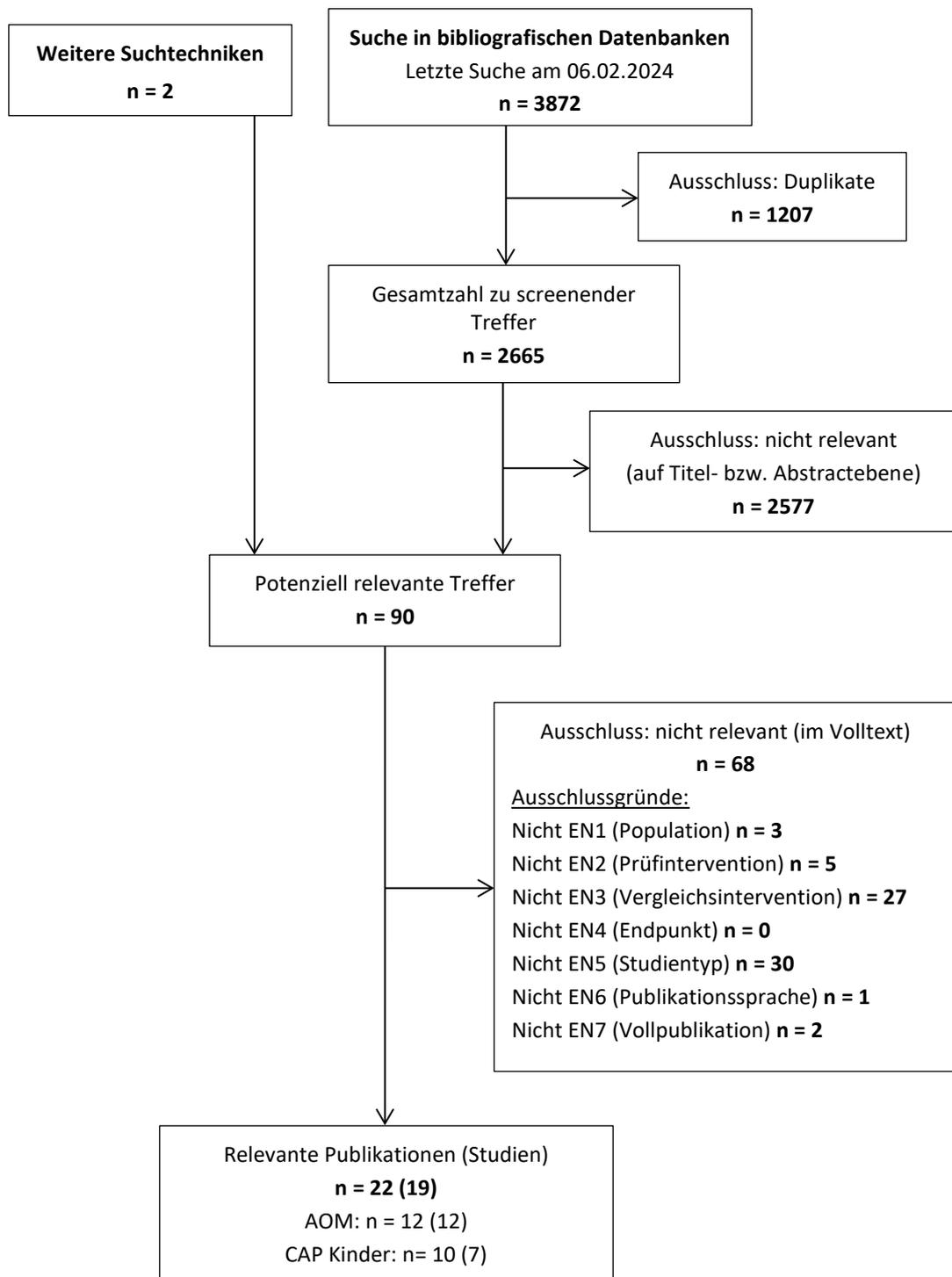


Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Nutzenbewertung

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 10):

Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

| Studie | Studienregister ID | Studienregister | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden |
|---|---------------------------------|---|--|
| Akute Otitis media – Kinder | | | |
| Hoberman (2016) | NCT01511107 | ClinicalTrials.gov [243] | ja + publiziert [71] |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | |
| Blyth (2021) https://anzctr.org.au/ACTRN12621000967886.aspx | ACTRN12621000967886 | Australian New Zealand Clinical Trials Registry [64] | nein (laufend) |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) | 2016-000809-36 / ISRCTN76888927 | EU Clinical Trials Register [244] / ISRCTN registry [245] | ja + publiziert [84,85] |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | NCT02678195 | ClinicalTrials.gov [246] | nein, Ergebnisse jedoch publiziert [83,87,247,248] |
| Greenberg (2014) | ISRCTN59218653 | ISRCTN registry [249] | nein, Ergebnisse jedoch publiziert [82] |
| Pernica (2021) | NCT02380352 | ClinicalTrials.gov [250] | nein, Ergebnisse jedoch publiziert [86] |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) | NCT02891915 | ClinicalTrials.gov [251] | ja + publiziert [88,89] |

Zur ambulant erworbenen Lungenentzündung bei Erwachsenen konnten bei der Suche in Studienregistern keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A9.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 26.02.2024 statt.

A3.1.2.2 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.

A3.1.2.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A8.1.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es wurden 2 Studien identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten, zu denen jedoch jeweils keine Volltextpublikation erhältlich war [93,94]. Die Referenzen der geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich in Abschnitt A8.1.4.

A3.1.2.2.2 Autorinnen- und Autorenanfragen

Autorinnen- und Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 19 relevante Studien (12 zur Indikation AOM und 7 zur Indikation CAP) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 11). Die eingeschlossenen Studien schlossen ausschließlich Kinder ein. Eine Studie (Greenberg 2014 [82]) mit Fokus auf CAP ist in der Tabelle aufgrund von 2 unabhängigen Vergleichen, die in der Studie durchgeführt wurden, doppelt gelistet.

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Verfügbare Dokumente | | |
|--|--|------------------------|--------------------|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Registereintrag | Sonstige Dokumente |
| Akute Otitis media – Kinder | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | ja [66] | nein | nein |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | |
| Ingvarsson (1982) | ja [65] | nein | nein |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | ja [67] | nein | nein |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | |
| Mandel (1995) | ja [68] | nein | nein |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | |
| Hoberman (1997) | ja [69] | nein | nein |
| Cohen (1998) | ja [70] | nein | nein |
| Hoberman (2016) | ja [71] | ja [NCT01511107] [243] | nein |

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Verfügbare Dokumente | | |
|--|--|---------------------------|----------------------------|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Registereintrag | Sonstige Dokumente |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | |
| Jones (1986) | ja [72] | nein | nein |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | |
| Hendrickse (1988) | ja [73] | nein | nein |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | |
| Gooch (1996) | ja [74] | nein | nein |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | |
| Adam (2000) | ja [75] | nein | nein |
| Cohen (2000) | ja [76] | nein | nein |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | |
| MASCOT (2002) | ja [80] | nein | nein |
| ISCAP (2004) | ja [81] | nein | nein |
| Ginsburg (2020) | ja [83] | ja [NCT02678195] [246] | 1 Studie (2 Publikationen) |
| Ginsburg (2022) | ja [87] | | |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | |
| Bielicki (2021) | ja [85] | ja [ISRCTN76888927] [245] | 1 Studie (2 Publikationen) |
| Barratt (2021) | ja [84] | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | |
| Greenberg (2014) – 1 ^a | ja [82] | ja [ISRCTN59218653] [249] | nein |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | |
| Greenberg (2014) – 2 ^a | ja [82] | ja [ISRCTN59218653] [249] | nein |
| Pernica (2021) | ja [86] | ja [NCT02380352] [250] | nein |
| Williams (2022) | ja [89] | ja [NCT02891915] [251] | 1 Studie (2 Publikationen) |
| Pettigrew (2022) | ja [88] | | |
| a. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängigen Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle. | | | |
| Abkürzungen: ISCAP: Indian Study for CAP; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; vs.: versus | | | |

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

A3.2.1.1 Akute Otitis media

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu AOM (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N (randomisiert) | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Auswertungszeitpunkte (ab Therapiebeginn) | Relevante Endpunkte ^a |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--|---|---|--|---|
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | | | | | | | |
| | RCT | 101 ^b | Penicillin V Dosierung: 55 mg / kg aufgeteilt auf 2 Dosen täglich Dauer: 2 Tage + Matching Placebo Dauer: 5 Tage | Penicillin V Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 7 Tage | Dänemark, 11/1980 – 05/1981 | täglich (Fremdbeurteilung durch Eltern), 14. Tag | Primär: Therapieerfolg Sekundär: Wiederauftreten; Therapietreue |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | | |
| Ingvarsson (1982)^c | | | | | | | |
| | RCT | 134 | Penicillin V Dosierung: 50 mg / kg, aufgeteilt auf 2 Dosen täglich Dauer: 5 Tage | Penicillin V Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | Schweden, 12/1977 – 04/1977 ^c | 10-12 ^d , 28-30. Tag, mind. 6 Monate Follow-up | Primär: Therapieerfolg Sekundär: Wiederauftreten; Jegliche UE; Mikrobiologische Endpunkte |

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N (randomisiert) | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Auswertungszeitpunkte (ab Therapiebeginn) | Relevante Endpunkte ^a |
|--|--------------------|-----------------------------------|--|---|--------------------------------------|---|--|
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | | | | | | | |
| | RCT | 84 | Amoxicillin Dosierung: 375 mg (< 5 Jahre) / 750 mg (≥ 5 Jahre) aufgeteilt auf 3 Dosen täglich Dauer: 3 Tage + Matching Placebo Dauer: 7 Tage | Amoxicillin Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | Großbritannien, 1979 – 1980 | 3. ^d , 13.-16. Tag, 6-18 Monate Follow-up | Primär: Therapieerfolg Sekundär: Wiederauftreten; Mortalität; Jegliche UE; Therapietreue |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Mandel (1995)^e | | | | | | | |
| | RCT | 181 ^f | Amoxicillin Dosierung: 40 mg / kg aufgeteilt auf 3 Dosen täglich Dauer: 10 Tage + Matching Placebo Dauer: 10 Tage | Amoxicillin Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 20 Tage | USA, 12/1987 – 12/1990 | 10., 20., 30. ^d , 60. ^d , 90. Tag | Primär: Therapieerfolg ^g Sekundär: Wiederauftreten; Jegliche UE; Therapietreue |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | | |
| Hoberman (1997)^h | | | | | | | |
| | RCT | 580 | Amoxicillin-Clavulansäure Dosierung: 45 / 6,4 mg / kg aufgeteilt auf 2 Dosen täglich | Amoxicillin-Clavulansäure Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | USA / Kanada, 01/1994 – 07/1994 | 12.-14. Tag, 32.-38. Tag | Primär: Therapieerfolg ⁱ Sekundär: Wiederauftreten; |

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N (randomisiert) | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Auswertungszeitpunkte (ab Therapiebeginn) | Relevante Endpunkte ^a |
|--|--------------------|-----------------------------------|--|---|---|--|--|
| | | | Dauer: 5 Tage | | | | Jegliche UE; Therapietreue |
| Cohen (1998) | | | | | | | |
| | RCT | 385 | Amoxicillin- Clavulansäure Dosierung: 80 / 10 mg / kg aufgeteilt auf 3 Dosen täglich Dauer: 5 Tage + Matching Placebo Dauer: 5 Tage | Amoxicillin- Clavulansäure Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | Frankreich, 11/1994 – 06/1996 | 12.-14., 28.-42. Tag | Primär: Therapieerfolg ⁱ Sekundär: Wiederauftreten; Jegliche UE; Studienabbrüche durch UE; Therapietreue; Mikrobiologische Endpunkte |
| Hoberman (2016) | | | | | | | |
| | RCT | 515 | Amoxicillin- Clavulansäure Dosierung: 90 / 6,4 mg / kg aufgeteilt auf 2 Dosen täglich Dauer: 5 Tage + Matching Placebo Dauer: 5 Tage | Amoxicillin- Clavulansäure Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | USA, 01/2012 – 09/2015 | 4.-6. ^d , 12.-14., 25.-30. ^d Tag Follow-Up: im darauffolgenden September (bis dahin alle 6 Wochen ^d), nach Bedarf | Primär: Therapieerfolg Sekundär: Wiederauftreten; Jegliche UE; Mikrobiologische Endpunkte |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | |
| Jones (1986) | | | | | | | |
| | RCT | 100 | Cefaclor Dosierung: 375 mg aufgeteilt auf 3 Dosen | Cefaclor Dosierung: Identisch zur Intervention | Großbritannien, Winter 1983/1984 – Winter 1984/1985 | 7., 42. Tag | Primär: Therapieerfolg Sekundär: |

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N (randomisiert) | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Auswertungszeitpunkte (ab Therapiebeginn) | Relevante Endpunkte ^a |
|--|--------------------|-----------------------------------|---|--|--|--|---|
| | | | täglich Dauer: 3 Tage | Dauer: 7 Tage | | | Wiederauftreten; Mortalität |
| | | | + Matching Placebo Dauer: 4 Tage | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | | | | | | | |
| | RCT | 175 | Cefaclor Dosierung: 40 mg / kg aufgeteilt auf 2 Dosen täglich Dauer: 5 Tage | Cefaclor Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | USA, k.A. über den Studienzeitraum | 10., 30., 60., 90. Tag | Primär: Therapieerfolg Sekundär: Wiederauftreten; Jegliche UE; Therapietreue; Mikrobiologische Endpunkte |
| | | | + Matching Placebo Dauer: 5 Tage | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | | |
| Gooch (1996)^j | | | | | | | |
| | RCT | 477 | Cefuroxim Dosierung: 30 mg / kg aufgeteilt auf 2 Dosen täglich Dauer: 5 Tage | Cefuroxim Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | USA, k.A. über den Studienzeitraum | 3.-5. ^d , 11.-14., 24.-28. Tag | Primär: Therapieerfolg Sekundär: Wiederauftreten; Jegliche UE; Studienabbrüche durch UE; Therapietreue; Mikrobiologische Endpunkte |
| | | | + Matching Placebo Dauer: 5 Tage | | | | |

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N (randomisiert) | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Auswertungszeitpunkte (ab Therapiebeginn) | Relevante Endpunkte ^a |
|---|--------------------|-----------------------------------|---|---|--------------------------------------|--|--|
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | | |
| Adam (2000) | | | | | | | |
| | RCT | 227 | Cefixim Dosierung: 8 mg / kg, 1x täglich Dauer: 5 Tage + Matching Placebo Dauer: 5 Tage | Cefixim Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | Deutschland, 03/1999 – 09/1999 | 1. ^d , 6. ^d , 11., 28. Tag | Primär: Therapieerfolg Sekundär: Wiederauftreten; Jegliche UE |
| Cohen (2000) | | | | | | | |
| | RCT | 450 | Cefpodoxim Dosierung: 8 mg / kg aufgeteilt auf 2 Dosen täglich Dauer: 5 Tage + Matching Placebo Dauer: 5 Tage | Cefpodoxim Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | Frankreich, 10/1996 – 04/1997 | 12.-14., 28.-42. Tag | Primär: Therapieerfolg ⁱ Sekundär: Wiederauftreten; Jegliche UE; Studienabbrüche durch UE; Therapietreue; Mikrobiologische Endpunkte |
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten die verfügbaren primären Endpunkte aus den Studien. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich in den Studien berichtete Endpunkte, die in diesem ThemenCheck-Bericht untersucht werden. Allerdings waren nicht alle berichteten Endpunkte auch für die Nutzenbewertung verwertbar.</p> <p>b. Meistrup-Larsen (1983) macht widersprüchliche Angaben zur Stichprobengröße (46 vs. 49 in Tabelle, 46 vs. 55 im Text). Die Angabe hier bezieht sich auf die im Text genannten Daten.</p> <p>c. Ingvarsson (1982) bestand aus 2 Phasen. Nur die 2. Phase untersuchte Penicillin V 5 vs. 10 Tage in gleicher Dosierung und wurde daher hier berücksichtigt. Die Gesamt-Stichprobengröße betrug N = 279. Die erste Phase fand von 10/1976 – 12/1976 statt.</p> <p>d. Dieser Auswertungszeitpunkt berichtete (adäquat) keine relevanten Ergebnisse.</p> <p>e. Mandel (1995) untersuchte die Einnahmedauer von 20 Tagen im Vergleich zur Standardtherapie von 10 Tagen. Zusätzlich gab es einen dritten Studienarm (Amoxicillin, Dosierung: 40 mg / kg aufgeteilt auf 3 Dosen täglich, Dauer: 10 Tage + Amoxicillin-Clavulansäure, Dosierung: 40 mg / kg aufgeteilt auf 3 Dosen täglich, Dauer:</p> | | | | | | | |

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N (randomisiert) | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Auswertungszeitpunkte (ab Therapiebeginn) | Relevante Endpunkte ^a |
|--|--------------------|-----------------------------------|--------------|-----------|--------------------------------------|--|----------------------------------|
| <p>10 Tage), welcher keine Berücksichtigung fand. Die Gesamt-Stichprobengröße betrug N = 267.</p> <p>f. Mandel (1995): Von den randomisierten Patientinnen und Patienten (N = 181) ist bei 19 unklar, ob sie stationär oder ambulant behandelt wurden. Da es sich hierbei um weniger als 20% der Studienteilnehmer handelt, erfüllte die Studie dennoch die Einschlusskriterien.</p> <p>g. Mandel (1995) berichtet Therapieerfolg nach 10 Tagen. Da zu diesem Zeitpunkt noch beide Studienarme Antibiotikum erhalten, ist dieser Endpunkt nicht relevant.</p> <p>h. Hoberman (1997) untersuchte zusätzlich einen dritten Studienarm (Amoxicillin-Clavulansäure, Dosierung: 40 / 10 mg / kg aufgeteilt auf 3 Dosen täglich, Dauer: 10 Tage), der hier unberücksichtigt bleibt. Die Gesamt-Stichprobengröße betrug N = 868.</p> <p>i. Therapieerfolg wird zu 2 Auswertungszeitpunkten berichtet. In der Studie von Hoberman (1997) ist der 2. Auswertungszeitpunkt der primäre Endpunkt und in den Studien von Cohen (1998) und Cohen (2000) ist der 1. Auswertungszeitpunkt der primäre Endpunkt.</p> <p>j. Gooch (1996) untersuchte zusätzlich einen dritten Studienarm (Amoxicillin-Clavulansäure, Dosierung: 40 mg / kg aufgeteilt auf 3 Dosen täglich, Dauer: 10 Tage), welcher hier unberücksichtigt bleibt. Die Gesamt-Stichprobengröße betrug N = 719.</p> | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); k.A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: unerwünschte Ereignisse</p> | | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: Randomisierung: Zufällige Zuteilung zu den Studienarmen</p> | | | | | | | |

Tabelle 13: Definition des Endpunktes Therapieerfolg zu AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Definition von Therapieerfolg |
|--|---|
| Akute Otitis media - Kinder | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | |
| Meistrup-Larsen (1983) | In Akutphase; def. als kein Weinen wegen Schmerzen nach Tag 1, Analgetika unnötig nach Tag 1, keine Symptome nach Tag 2, Durchfall < 6 Tage und keine kontralaterale Otitis in Woche 1 |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | |
| Ingvarsson (1982) | Bis Tag 30; def. als normales Trommelfell mit normaler Mobilität und ggf. normalem Gehör UND Abwesenheit von Therapieversagen (def. als Versagen der antibiotischen Therapie, seröse Otitis media, Rückfall) |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | |
| Chaput de Saintonge (1982) | Bis Tag 13-16; def. als Abwesenheit von Therapieversagen (def. als Genesungsrate von Hausarzt oder Hausärztin als unbefriedigend bewertet UND zusätzliche Antibiotikaeinnahme erforderlich; gemessen an Ohrenscherzen, Hörverlust, verstopfter Nase, Husten oder Fieber, Aussehen Trommelfell) |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | |
| Mandel (1995) | Nur für Tag 10 berichtet, deshalb nicht relevant für die vorliegende Fragestellung |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | |
| Hoberman (1997) | Bis Tag 12-14: def. als vollständiges Abklingen oder Verbesserung der Symptomatik UND keine weitere Antibiotikatherapie notwendig Bis Tag 32-38: def. als vollständiges Abklingen oder Verbesserung der Symptomatik UND keine weitere Antibiotikatherapie notwendig |
| Cohen (1998) | Bis Tag 12-14; def. als Abwesenheit oder deutliche Verbesserung der Symptomatik (gemessen an Fieber, Ohrenscherzen, Reizbarkeit, otoskopische Befunde) UND kein Rückfall oder Nebenwirkungen oder Notwendigkeit weiter Antibiotikatherapie oder Trommelfellperforation Bis Tag 28-42; def. als Therapieerfolg bis Tag 14 UND kein Wiederauftreten UND keine anhaltende AOM mit Mittelohrerguss UND keine weitere Antibiotikatherapie |
| Hoberman (2016) | Bis Tag 12-14; def. als Abwesenheit von Therapieversagen (def. als Verschlechterung der Symptomatik oder des otoskopischen Befundes oder nicht vollständige Auflösung jener Symptome, die auf eine akute Mittelohrentzündung zurückzuführen sind) |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | |
| Jones (1986) | Bis Tag 7; def. als Symptomrückgang und Anzahl der Tage mit Symptomen; gemessen an Trommelfellanzeichen, Ohrenscherzen, Nasenausfluss, Husten, weinendes Aufwachen |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | |
| Hendrickse (1988) | Bis Tag 14: def. als kein Rückfall UND keine erneute Infektion UND Beseitigung des Mittelohrergusses oder Trommelfellheilung ohne sonstige Symptomatik oder persistierender Erguss mit Abwesenheit von gerötetem, vorgewölbten Trommelfell, Fieber und Ohrenscherzen |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | |

Tabelle 13: Definition des Endpunktes Therapieerfolg zu AOM (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Definition von Therapieerfolg |
|---|--|
| Gooch (1996) | Bis Tag 24-28; def. als Ansprechen auf Therapie bis Tag 3-5 UND Abwesenheit von Wiederauftreten UND Heilung (def. als Abwesenheit von oder Verbesserung der Symptomatik inkl. otoskopische Befunde an Tag 11-14 UND Abwesenheit der Symptomatik inkl. des Mittelohrergusses an Tag 24-28) ODER Verbesserung (def. als deutliche Verbesserung der Symptomatik ODER persistierender Mittelohrerguss mit Abwesenheit sonstiger Symptome an Tag 24-28) |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | |
| Adam (2000) | Bis Tag 11; def. als Heilung oder Verbesserung der Symptomatik |
| Cohen (2000) | Bis Tag 12-14; def. als Abwesenheit oder deutliche Verbesserung der Symptomatik (gemessen an Fieber, Ohrenschmerzen, Reizbarkeit, otoskopische Befunde) UND kein Rückfall oder Nebenwirkungen oder Notwendigkeit weiter Antibiotikatherapie oder Trommelfellperforation Bis Tag 28-42; def. als Therapieerfolg bis Tag 14 UND kein Wiederauftreten UND keine anhaltende AOM mit Mittelohrerguss UND keine weitere Antibiotikatherapie |
| Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); def.: definiert | |
| Fachbegriffe: Kontralateral: Auf der Gegenseite; Otoskopie: Ohrenspiegelung; Perforation: Aufreißen; Serös: mit Flüssigkeit | |

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien zu AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|------------------------------------|---|--|
| Akute Otitis media – Kinder | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Vor Schmerzen weinen und gerötetes und entzündetes Trommelfell (Otoskopie) ▪ Ohrenscherzen für 1 – 48 Stunden ▪ Alter: 1 – 10 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vermutete chronische AOM ▪ Begleiterkrankungen, die Antibiotika erfordern (z.B. Lungenentzündung oder schwere Mandelentzündung) ▪ Einnahme von anderen Medikamenten außer Acetylsalicylsäure ▪ AOM-Episode innerhalb des letzten Monats ▪ Behandlung einer sekretorischen AOM innerhalb der letzten 12 Monate ▪ Vorbehandlung mit Antibiotika innerhalb des letzten Monats ▪ Penicillin-Allergie |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | |
| Ingvarsson (1982) | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Gerötetes und vorgewölbtes Trommelfell mit otoskopischen Zeichen einer eitrigen Mittelohrentzündung oder mit spontaner Perforation ▪ Alter: 6 Monate – 7 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotische Vortherapie in letzten 30 Tagen |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Akute schmerzhaftes Mittelohrerkrankung, die von der behandelnden Person als Mittelohrentzündung diagnostiziert wird ▪ Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung ▪ Alter: 2 – 10 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptome > 1 Woche oder Komplikationen ▪ Akuter Hautausschlag ▪ Schwere medizinische Begleitprobleme ▪ > 1 AOM-Episode im letzten Jahr und im letzten Monat ▪ Vorgeschichte einer chronischen Ohrenerkrankung ▪ Penicillin-Allergie |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | |
| Mandel (1995) | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Mittelohrerguss (Otoskopie) UND ein weiteres otoskopisches Zeichen einer akuten Infektion (Hautrötung, weiße Trübung des Trommelfells, Vorwölbung oder Fülle des Trommelfells oder weiße Flüssigkeitsansammlung) UND mind. ein Symptom (Fieber >37,2°C oral oder >37,8°C rektal, Ohrenscherzen oder Reizbarkeit) ▪ Alter: 7 Monate – 12 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trommelfellperforation zu Studienbeginn ▪ Schallempfindungsschwerhörigkeit oder Schalleitungsschwerhörigkeit (durch destruktive Veränderungen im Mittelohr) ▪ Erkrankungen mit Prädisposition für Mittelohrerguss (z.B. Gaumenspalte und Down-Syndrom) |

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien zu AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|--|---------------------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen mit möglichem Einfluss auf Studienteilnahme (z.B. Asthma, Anfallsleiden) ▪ Kraniofaziale Anomalie ▪ Tonsillektomie und / oder Adenoidektomie in der Vorgeschichte ▪ Vorbehandlung mit antimikrobiellem Mittel innerhalb der letzten 2 Wochen ▪ Hypersensitivität oder schwere Nebenwirkungen gegenüber Amoxicillin / Amoxicillin-Clavulansäure |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | |
| | Hoberman (1997) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Eitriger Flüssigkeitsaustritt (für < 24 Stunden, nicht durch eine Otitis externa verursacht) ODER Nachweis eines Mittelohrergusses mit mind. einem Indikator einer akuten Mittelohrentzündung ▪ Alter: 2 Monate – 12 Jahre |
| | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Weitere Infektion mit möglichem Einfluss auf die Antibiotikatherapie ▪ Schwere Vorerkrankung ▪ Kraniofaziale Anomalie ▪ Medikamenteneinnahme innerhalb von 48 Stunden mit möglichem Einfluss auf Darmfunktion ▪ Vorbehandlung mit antimikrobiellem Mittel (> 1 Dosis) innerhalb der letzten Woche (außer bestimmte prophylaktische Medikamente) ▪ Beta-Lactam-Antibiotika- / Aspartam-Hypersensitivität |
| | Cohen (1998) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Akute eitrige Mittelohrentzündung (Erguss und deutliche Rötung oder ausgeprägte Vorwölbung oder mäßige Rötung und Vorwölbung in Otoskopie) UND Fieber und / oder Ohrenscherzen und / oder Reizbarkeit ▪ Alter: < 30 Monate |
| | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trommelfellruptur und Flüssigkeitsaustritt ▪ Paukenröhrchen ▪ Signifikante Grunderkrankung ▪ Vorbehandlung mit Antibiotika innerhalb der letzten 7 Tage ▪ Beta-Lactam-Antibiotika-Hypersensitivität |
| | Hoberman (2016) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Symptome innerhalb der letzten 48 Stunden (Fremdbericht durch Eltern von ≥ 3 auf Skala AOM-SOS) UND Vorliegen eines Mittelohrergusses UND mäßige oder deutliche Vorwölbung des Trommelfells oder leichte Vorwölbung mit Ohrenscherzen oder deutliche Trommelfellrötung ▪ Mind. 2 Dosen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff erhalten ▪ Alter: 6 – 23 Monate |
| | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kritischer Zustand (Systolischer Blutdruck <60 mmHg, Rekapillarierungszeit > 3 Sek.) ▪ Trommelfellperforation ▪ Schallempfindungsschwerhörigkeit ▪ Schwere Vorerkrankung ▪ Vorbehandlung mit antimikrobiellem Mittel (> 1 Dosis) innerhalb der letzten 96 Stunden ▪ Vorbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden innerhalb der letzten 30 Tage ▪ Amoxicillin-Allergie |

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien zu AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|---|--|---|
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | |
| Jones (1986) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Klinisches Syndrom, das von behandelnder Person als Mittelohrentzündung diagnostiziert wird ▪ Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung ▪ Alter: 3 – 10 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung mit Antibiotikum innerhalb der letzten 2 Wochen ▪ Penicillin- / Cephalosporin-Hypersensitivität |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | |
| Hendrickse (1988) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Fieber und / oder Ohrenschmerzen UND Zeichen einer AOM in der Otoskopie ▪ Gewicht: < 30 kg ▪ Alter: 1 Monat – 12 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spontane Trommelfellperforation mit Dauer von > 24 Stunden ▪ Weitere Infektion, die spezifische Antibiotikatherapie erfordert ▪ Kraniofaziale Anomalie ▪ Vorbehandlung mit Antibiotika innerhalb der letzten 2 Wochen ▪ Beta-Lactam-Antibiotika-Allergie |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | |
| Gooch (1996) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Klinische Zeichen (z.B. Ohrenschmerzen, Reizbarkeit, Fieber) UND Mittelohrentzündung in Otoskopie (Rötung oder Trübung und eingeschränkte Beweglichkeit des Trommelfells) ▪ Alter: 3 Monate – 12 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trommelfellruptur ▪ Paukenröhrchen ▪ Grunderkrankung mit möglichem Einfluss auf AOM oder Studienteilnahme (z. B. Immunschwäche, schwerer unkontrollierter Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörung, schwere angeborene Herzerkrankung oder neurologische Beeinträchtigung) ▪ Kraniofaziale Anomalie ▪ Magen-Darm-Erkrankungen mit möglichem Einfluss auf Antibiotikaeinnahme (z. B. Malabsorptionssyndrom, entzündliche Darmerkrankung) ▪ Vorbehandlung mit Antibiotika innerhalb der letzten 3 Tage ▪ Beta-Lactam-Antibiotika-Hypersensitivität |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | |
| Adam (2000) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Mind. ein klinisches Symptom einer AOM UND mind. ein weiteres klinisches Zeichen in Otoskopie und / oder Ergussnachweis in Tympanometrie ▪ Alter: 2 – 14 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronische Trommelfellruptur ▪ Bestimmte Begleitmedikation (Antibiotika, Antiphlogistika, Schleifendiuretika, Cumarine) ▪ AOM innerhalb der letzten 4 Wochen ▪ Antibiotische Therapie innerhalb der letzten 3 Tage |

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien zu AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|---|--|---|
| Cohen (2000) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AOM: Akute eitrige Mittelohrentzündung (Erguss und deutliche Rötung oder ausgeprägte Vorwölbung oder mäßige Rötung und Vorwölbung in Otoskopie) UND Fieber und / oder Ohrenschmerzen und / oder Reizbarkeit ▪ Alter: < 30 Monate | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trommelfellruptur und Flüssigkeitsaustritt ▪ Paukenröhrchen ▪ Signifikante Grunderkrankung ▪ Vorbehandlung mit Antibiotika innerhalb der letzten 7 Tage ▪ Beta-Lactam-Antibiotika-Hypersensitivität |
| <p>Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); AOM-SOS: Acute Otitis Media – Severity of Symptoms; Sek.: Sekunden</p> | | |
| <p>Fachbegriffe: Otoskopie: Ohrspiegelung; Perforation: Aufreißen / Durchstoßen; Tympanometrie: Messung der Mittelohrfunktion</p> | | |

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|---|--|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| Akute Otitis media – Kinder | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | | |
| N | 46 | 55 ^a |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 4,3 (k.A.) | 4,6 (k.A.) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 24 (52,2) | 21 ^a (42,9) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | k.A. | k.A. |
| Lateralität, n (%) | | |
| Unilateral | 36 (78,3) | 45 ^a (91,8) |
| Bilateral | 10 (21,7) | 4 ^a (8,2) |
| AOM Vorgeschichte, n (%) | | |
| Keine vorherigen Episoden | k.A. | k.A. |
| Mind. 1 vorherige Episode | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Schmerzdauer ^b [Stunden], MW | 11,2 | 7,4 |
| Schweregrad hoch (Otoskopie), % | k.A. (56) | k.A. (34) |
| Erregernachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| Studienabbruch^c, n (%) | | |
| Bis Tag 7 | 1 (2,2) | 1 (1,8) |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | |
| Ingvarsson (1982)^d | | |
| N | 66 | 68 |
| Alter [Jahre], n (%) | 0,5-1 Jahre: 9 (13,6) 2-4 Jahre: 36 (54,6) 5-7 Jahre: 21 (31,8) | 0,5-1 Jahre: 18 (26,5) 2-4 Jahre: 35 (51,5) 5-7 Jahre: 15 (22,1) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | k.A. | k.A. |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | k.A. | k.A. |
| Lateralität, n (%) | k.A. | k.A. |
| Unilateral | k.A. | k.A. |
| Bilateral | k.A. | k.A. |
| AOM Vorgeschichte, n (%) | k.A. | k.A. |
| Keine vorherigen Episoden | k.A. | k.A. |
| Mind. 1 vorherige Episode | k.A. | k.A. |
| Symptomatik, n (%) | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | k.A. (77) | k.A. (78) |

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--|--|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 28-30 | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | | |
| N | 42 | 42 |
| Alter ^e [Jahre], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Geschlecht weiblich ^e , n (%) | k.A. | k.A. |
| Gewicht [kg] | k.A. | k.A. |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | k.A. | k.A. |
| Lateralität ^f , n (%) | | |
| Unilateral | k.A. | k.A. |
| Bilateral | k.A. | k.A. |
| AOM Vorgeschichte ^g , n (%) | | |
| Keine vorherigen Episoden | k.A. | k.A. |
| Mind. 1 vorherige Episode | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Schmerz, n (%) | k.A. (52) | k.A. (54) |
| Schweregrad | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| Studienabbruch, n (%) | k.A. | k.A. |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | |
| Mandel (1995) | | |
| N | 93 | 88 |
| Alter [Jahre], n (%) | < 2 Jahre: 36 (38,7) > 2 Jahre: 57 (61,3) | < 2 Jahre: 35 (39,8) > 2 Jahre: 53 (60,2) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 37 (40) | 31 (35) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | | |
| Infektion der oberen Atemwege | 74 (79,5) | 70 (79,5) |
| Lateralität, n (%) | | |
| Unilateral | 51 (54,8) | 46 (52,3) |
| Bilateral | 42 (45,2) | 42 (47,7) |
| AOM Vorgeschichte (in letzten 12 Monaten), n (%) | | |
| Keine vorherigen Episoden | 32 (34,4) | 34 (38,6) |
| Mind. 1 vorherige Episode | 61 (65,6) | 54 (61,4) |
| Symptomatik, n (%) | | |
| Schmerzdauer | k.A. | k.A. |

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|---|-----------|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| Schweregrad | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 46 (49,5) | 54 (61,4) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 6 (6,5) | 5 (5,7) |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 17 (18,3) | 13 (14,8) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 25 (26,9) | 14 (15,9) |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 90 | 6 (6,5) | 3 (3,4) |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | |
| Hoberman (1997) | | |
| N | 293 | 287 |
| Alter ^h [Jahre], n (%) | <2 Jahre: k.A. (38,8) < 6 Jahre: k.A. (82,7) | |
| Geschlecht weiblich ^h , n (%) | k.A. (49,7) | |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | k.A. | k.A. |
| Lateralität ^h , n (%) | | |
| Unilateral | k.A. (47,6) | |
| Bilateral | k.A. (52,4) | |
| AOM Vorgeschichte, n (%) | | |
| Keine vorherigen Episoden | k.A. | k.A. |
| Mind. 1 vorherige Episode | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Schmerzdauer | k.A. | k.A. |
| Schweregrad | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 12-14 | 12 (4,1) | 15 (5,2) |
| Tag 12-14 bis Tag 32-38 | 17 (5,8) | 20 (7,0) |
| Cohen (1998)ⁱ | | |
| N | 194 | 191 |
| Alter [Jahre ^j], MW (SD) | 1,1 (0,6) | 1,1 (0,5) |
| Geschlecht, Ratio m/w | 1,1 | 0,9 |
| Gewicht [kg], MW (SD) | 9,7 (1,7) | 9,6 (1,8) |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | k.A. | k.A. |
| Lateralität, n (%) | | |
| Unilateral | 117 (60) | 126 (67) |
| Bilateral | 77 (40) | 62 (33) |

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|--------------|-----------------------|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| AOM Vorgeschichte (in letzten 6 Monaten), n (%) | | |
| Keine vorherigen Episoden | 110 (57) | 108 (57) |
| Mind. 1 vorherige Episode | 84 (43) | 80 (43) |
| Symptomatik | | |
| Schmerz, n (%) | 116 (59,8) | 102 (54,2) |
| Schweregrad | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 239 (62,4) | |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 227 (59,3) | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 180 (47,0) | |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 12-14 | 2 (1,0) | 5 (2,6) |
| Tag 12-14 bis Tag 28-42 | 2 (1,0) | 1 (0,5) |
| Hoberman (2016) | | |
| N | 258 | 257 |
| Alter [Monate], n (%) | | |
| 6-11 Monate: 132 (51) | | 6-11 Monate: 129 (50) |
| 12-17 Monate: 77 (30) | | 12-17 Monate: 80 (31) |
| 18-23 Monate: 49 (19) | | 18-23 Monate: 48 (19) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 123 (48) | 115 (45) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | k.A. | k.A. |
| Lateralität, n (%) | | |
| Unilateral | 126 (49) | 136 (53) |
| Bilateral | 132 (51) | 121 (47) |
| AOM Vorgeschichte, n (%) | | |
| Keine vorherigen Episoden | k.A. | k.A. |
| Mind. 1 vorherige Episode | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Schmerzdauer | k.A. | k.A. |
| Schweregrad „probably severe“ (auf Grundlage von Schmerz und Fieber), n (%) | 137 (53) | 146 (57) |
| Erregernachweis ^k , n (%) | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 138 (53) | 125 (49) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 61 (24) | 84 (33) |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 12-14 | 29 (11,2) | 19 (7,4) |
| Tag 12-14 bis Ende der Saison (1. Oktober – 31. Mai) | 10 (3,9) | 0 (0,0) |

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--|--|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | |
| Jones (1986) | | |
| N | 47 ^l | 51 ^l |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 5,5 (2,1) | 5,9 (2,1) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 19 (42) | 24 (47) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | | |
| Asthma bronchiale | k.A. (13) | k.A. (13) |
| Lateralität, n (%) | | |
| Unilateral | 69 (71,9) | |
| Bilateral | 27 (28,1) | |
| AOM Vorgeschichte, n (%) | | |
| Keine vorherigen Episoden | k.A. (26) | k.A. (21) |
| Mind. 1 vorherige Episode | k.A. (74) | k.A. (79) |
| Symptomatik | | |
| Schmerz, % | k.A. (89) | k.A. (90) |
| Schweregrad | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| | | |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 49 | 2 ^l (4,3) | 0 ^l (0,0) |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | |
| Hendrickse (1988) | | |
| N | 74 ^m | 77 ^m |
| Alter [Jahre], MW (SD) | Trommelfell intakt: 2,9 (k.A.) Trommelfell perforiert: 3,2 (k.A.) | Trommelfell intakt: 2,4 (k.A.) Trommelfell perforiert: 3,8 (k.A.) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 36 (48,7) | 34 (44,2) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | | |
| Infektion der oberen Atemwege | 50 (67,6) | 58 (75,3) |
| Lateralität, n (%) | | |
| Unilateral | 52 (70,3) | 63 (81,8) |
| Bilateral | 22 (29,7) | 14 (18,2) |
| AOM Vorgeschichte, n (%) | | |
| Weniger Episoden (selten) | 56 (75,7) | 58 (75,3) |
| 3 Episoden in letzten 6 Monaten / 4 Episoden in letzten 12 Monaten | 18 (24,3) | 19 (24,7) |

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--------------|------------------------|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| Symptomatik | | |
| Schmerz, n (%) | 39 (52,7) | 56 (72,7) |
| Schweregrad | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis ⁿ , n (%) | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | | 28 (20) |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | | 19 (14) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | | 25 (18) |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 10 | | 24 ^m (13,7) |
| Tag 10 bis Tag 13 ^m | 14 (18,9) | 5 (6,5) |
| Tag 14 bis Tag 30 ^m | 12 (16,2) | 12 (15,6) |
| Tag 31 bis Tag 60 ^m | 7 (9,5) | 7 (9,1) |
| Tag 61 bis Tag 90 ^m | 3 (4,1) | 4 (5,2) |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | |
| Gooch (1996) | | |
| N | 242 | 235 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 3,4 (k.A.) | 3,3 (k.A.) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 116 (48) | 116 (49) |
| Gewicht [kg], MW (SEM) | 17,5 (0,6) | 17,4 (0,7) |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | k.A. | k.A. |
| Lateralität ^o , n (%) | | |
| Unilateral | 66 (66) | 59 (59) |
| Bilateral | 34 (34) | 41 (41) |
| AOM Vorgeschichte, n (%) | | |
| Keine vorherigen Episoden | 38 (15,7) | 42 (17,9) |
| Mind. 1 vorherige Episode | 204 (84,3) | 193 (82,1) |
| Symptomatik | | |
| Schmerzdauer | k.A. | k.A. |
| Schweregrad | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis (Anteil an insgesamt isolierten Erregern), n (%) | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | | k.A. (42) |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | | k.A. (14) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | | k.A. (41) |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 24-28 | 95 (39) | 62 (26) |

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|--------------|------------|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | |
| Adam (2000) | | |
| N | 115 | 112 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Geschlecht weiblich, n (%) | k.A. | k.A. |
| Gewicht [kg], MW (SEM) | k.A. | k.A. |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | k.A. | k.A. |
| Lateralität, n (%) | k.A. | k.A. |
| Unilateral | k.A. | k.A. |
| Bilateral | k.A. | k.A. |
| AOM Vorgeschichte, n (%) | | |
| Keine vorherigen Episoden | k.A. | k.A. |
| Mind. 1 vorherige Episode | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Schmerzdauer | k.A. | k.A. |
| Schweregrad | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 11 | 13 (11,3) | 2 (1,8) |
| Cohen (2000)^P | | |
| N | 227 | 223 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 1,2 (0,5) | 1,2 (0,6) |
| Geschlecht, Ratio m/w | 1,4 | 1,2 |
| Gewicht [kg], MW (SD) | 10,2 (1,8) | 10,1 (2) |
| Begleiterkrankung (respiratorisch, Infektion), n (%) | k.A. | k.A. |
| Lateralität, n (%) | | |
| Unilateral | k.A. | k.A. |
| Bilateral | k.A. | k.A. |
| AOM Vorgeschichte (in letzten 3 Monaten), n (%) | | |
| Keine vorherigen Episoden | 161 (71,9) | 153 (68,9) |
| Mind. 1 vorherige Episode | 63 (28,1) | 69 (31,1) |
| Symptomatik | | |
| Schmerz, n (%) | 131 (58,5) | 134 (60,4) |
| Schweregrad | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 260 (62,2) | |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 207 (49,5) | |

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|----------------------|------------|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | | 183 (43,8) |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Vor Therapiebeginn | 3 ^a (0,4) | 1 (0,5) |
| Bis Tag 28-42 | 67 (29,5) | 50 (22,4) |
| <p>a. Meistrup-Larsen (1983) macht widersprüchliche Angaben zur Stichprobengröße (46 vs. 49 in Tabelle, 46 vs. 55 im Text). Die hier dargestellte Vergleichsgruppe bezieht sich auf die Daten aus dem Text. Die Daten zu Studienpopulationen stammen allerdings z.T. aus der Tabelle, da keine anderen Angaben verfügbar waren.</p> <p>b. Meistrup-Larsen (1983) nennt Ohrenscherzen für 1 bis 48 Stunden als Einschlusskriterium zur Studienteilnahme.</p> <p>c. Meistrup-Larsen (1983) macht widersprüchliche Angaben zu Studienabbruchsgründen in den Gruppen. Es erfolgte der Ausschluss einer Person wegen fehlender Therapietreue und einer Person wegen Antibiotikawechsel nach anhaltender Symptomatik.</p> <p>d. Ingvarsson (1982) bestand aus 2 Phasen. Nur die 2. Phase untersuchte Penicillin V 5 vs. 10 Tage in gleicher Dosierung und wurde berücksichtigt. Die Angaben beziehen sich auf Phase 2.</p> <p>e. Chaput de Saintonge (1982) macht keine Angaben zur Verteilung von Alter und Geschlecht in den Gruppen, gibt aber an, dass es keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede gab.</p> <p>f. Chaput de Saintonge (1982) liefert nur die Information, dass 84 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 109 betroffenen Ohren eingeschlossen wurden.</p> <p>g. Chaput de Saintonge (1982) nennt als Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme chronische Ohrerkrankungen, mehr als eine AOM Episode im letzten Jahr und AOM Episode im letzten Monat.</p> <p>h. Hoberman (1997) macht hinsichtlich Alter, Geschlecht und Lateralität keine nach Gruppen getrennte Angaben. Die Angaben beziehen sich daher auf alle 3 Studienarme mit einer Gesamt-Stichprobengröße von N = 868.</p> <p>i. Cohen (1998): Die Angaben zu Studienpopulationen beziehen sich auf die Safety Population (N = 382), die Angaben zum Erregernachweis beziehen sich auf N = 383.</p> <p>j. Cohen (1998) und Cohen (2000) geben das Alter in Monaten an, die Altersangaben wurden entsprechend für Jahre umgerechnet.</p> <p>k. Hoberman (2016): Die Angaben zum Erregernachweis beziehen sie auf n = 258 in der Interventionsgruppe, und n = 256 in der Vergleichsgruppe.</p> <p>l. Jones (1986) berichtet von 100 randomisierten Patientinnen und Patienten, 2 Ausschlüssen in Gruppe A (3 Tage Cefaclor) sowie 2 weiteren Ausschlüssen ohne Angabe der Gruppe. Am Ende der Intervention wird eine Verteilung von 45 (3 Tage Cefaclor) und 51 (7 Tage Cefaclor) angegeben. Zu den 4 Studienabbrüchen wurden von den Autoren keine Patienten-Charakteristika angegeben. Hier werden nur die zweifelsfrei einer Gruppe zuzuordnenden Studienteilnehmer dargestellt.</p> <p>m. Hendrickse (1988) gibt die randomisierten Patientinnen und Patienten nicht nach Gruppen aufgeteilt und auch die Zahl der Studienabbrüche lediglich gesammelt über beide Gruppen an. Hier werden daher nur die Patientinnen und Patienten (und Studiencharakteristika) dargestellt, die zweifelsfrei einer Gruppe zuzuordnen sind (N= eingeschlossene Teilnehmer). Auf diese Zahl beziehen sich die gruppenspezifisch dargestellten Prozentzahlen zu Studienabbrüchen im Nachbeobachtungszeitraum.</p> <p>n. Hendrickse (1988): Die Angaben zum Erregernachweis beziehen sich auf N = 139.</p> <p>o. Gooch (1996): Die Angaben zur Lateralität beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten, bei denen eine Otoskopie stattgefunden hat (jeweils n = 100 in beiden Gruppen).</p> <p>p. Cohen (2000): Die Angaben zu Studienpopulationen beziehen sich auf die Safety Population (N = 446), die Angaben zum Erregernachweis beziehen sich auf N = 418.</p> <p>q. Cohen (2000) schließt 2 dieser Teilnehmenden in der Gruppe von 5 Tagen Cefpodoxim nur von der Betrachtung der UE aus, da diese keine Follow-up-Untersuchung erhielten. In der ITT-Betrachtung des Therapieerfolges sind diese 2 Teilnehmenden enthalten und somit nur je ein randomisierter Patient / Patientin ausgeschlossen (wegen nicht-erhalten der Studienmedikation).</p> | | |

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu AOM (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--------------|-----------|
| Charakteristikum Kategorie | | |
| Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); k.A.: keine Angabe; m: männlich; Md: Median; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler des Mittelwerts; w: weiblich | | |
| Fachbegriffe: Bilateral: Beidseitig; Lateralität: Seitigkeit; Otoskopie: Ohrenspiegelung; Randomisierung: Zufällige Zuteilung zu den Studienarmen; Unilateral: Einseitig | | |

A3.2.1.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu CAP (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N (randomisiert) | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Auswertungszeitpunkte (ab Therapiebeginn) | Relevante Endpunkte ^a |
|---|--------------------|-----------------------------------|--|---|--------------------------------------|---|---|
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| MASCOT (2002) | | | | | | | |
| | RCT | 2000 | Amoxicillin Dosierung: 45 mg / kg aufgeteilt auf 3 Dosen täglich Dauer: 3 Tage + Matching Placebo Dauer: 2 Tage | Amoxicillin Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 5 Tage | Pakistan, 10/1999 – 04/2001 | Auswertungszeitpunkte: 3. ^b , 5., 14. Tag | Primär: Therapieerfolg ^c Sekundär: Wiederauftreten; Mortalität; Schwere UE; Sonstige UE |
| ISCAP (2004) | | | | | | | |
| | RCT | 2188 | Amoxicillin Dosierung: 375 mg = 31-54 mg / kg aufgeteilt auf 3 Dosen täglich Dauer: 3 Tage + Matching Placebo Dauer: 2 Tage | Amoxicillin Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 5 Tage | Indien, 10/2000 – 12/2002 | Auswertungszeitpunkte: 3. ^b , 5., 12.-14. Tag | Primär: Therapieerfolg ^c Sekundär: Wiederauftreten; Mortalität; Schwere UE; Hospitalisierung; Sonstige UE; Therapietreue; Mikrobiologische Endpunkte |

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu CAP (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N (randomisiert) | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Auswertungszeitpunkte (ab Therapiebeginn) | Relevante Endpunkte ^a |
|--|--------------------|-----------------------------------|--|---|---|--|--|
| Ginsburg (2020)^d / Ginsburg (2022) | | | | | | | |
| | RCT | 3000 | Amoxicillin Dosierung: 500 mg (bei Alter 2-11 Monate), 1000 mg (bei Alter 12- 35 Monate), 1500 mg (bei Alter 36-59 Monate); jeweils aufgeteilt auf 2 Dosen täglich Dauer: 3 Tage + Matching Placebo Dauer: 2 Tage | Amoxicillin Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 5 Tage | Malawi, 03/2016 – 04/2019 | Auswertungszeitpunkte: 2. ^b , 4. ^b , 6., 14. Tag | Primär: Therapieerfolg ^c Sekundär: Wiederauftreten; Mortalität Schwere UE ^e ; Sonstige UE; Therapietreue |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | | | | | | | |
| | RCT | 824 ^f | Amoxicillin Dosierung: 35-50 mg / kg ODER 70-90 mg / kg, jeweils aufgeteilt auf 2 Dosen täglich Dauer: 3 Tage + Matching Placebo Dauer: 4 Tage | Amoxicillin Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 7 Tage | Großbritannien / Irland 02/2017 – 04/2019 | Auswertungszeitpunkte: 4. ^b , 8.-10. ^b , 15.-17. ^b , 22.- 24. ^b Tag (jeweils telefonisch); 29.-31. Tag (in Person); Symptomtagebuch bis 14. Tag ^b | Primär: Therapieerfolg Sekundär: Mortalität; Schwere UE ^e ; Hospitalisierung; Sonstige UE; Therapietreue; Mikrobiologische Endpunkte |

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu CAP (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N (randomisiert) | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Auswertungszeitpunkte (ab Therapiebeginn) | Relevante Endpunkte ^a |
|---|--------------------|-----------------------------------|--|--|--|--|---|
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 1^g | | | | | | | |
| | RCT | 25 | Stage 1: Amoxicillin Dosierung: 80 mg / kg aufgeteilt auf 3 Dosen täglich Dauer: 3 Tage + Matching Placebo Dauer: 7 Tage | Amoxicillin Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | Israel, k. A. über den Studienzeitraum | Auswertungszeitpunkte: bis 14. Tag täglich, 30.-35. Tag (telefonisch) | Primär: Therapieerfolg Sekundär: Wiederauftreten; Mortalität; Hospitalisierung; Therapietreue |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 2^g | | | | | | | |
| | RCT | 115 | Stage 2: Amoxicillin Dosierung: 80 mg / kg aufgeteilt auf 3 Dosen täglich Dauer: 5 Tage + Matching Placebo Dauer: 5 Tage | Amoxicillin Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | siehe Greenberg - 1 (gleiche Studie) | | |
| Pernica (2021) | | | | | | | |
| | RCT | 281 | Amoxicillin Dosierung: ca. 90 mg / kg (75-100 mg / kg) aufgeteilt auf 3 Dosen täglich | Amoxicillin Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | Kanada, 12/2012 – 03/2014, 08/2016 – 12/2019 | Auswertungszeitpunkte: 3. ^b , 5. ^b Tag (telefonisch und Symptomtagebuch), 7.-10. Tag ^b (telefonisch) | Primär: Therapieerfolg Sekundär: Wiederauftreten; |

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu CAP (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N (randomisiert) | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Auswertungszeitpunkte (ab Therapiebeginn) | Relevante Endpunkte ^a |
|--|--------------------|-----------------------------------|---|--|--------------------------------------|---|--|
| | | | Dauer: 5 Tage + Matching Placebo Dauer: 5 Tage | | | 14.-21. Tag (in Person), 26-30. Tag (telefonisch) | Mortalität; Schwere UE; Hospitalisierung; Studienabbrüche durch UE; Sonstige UE; Therapietreue |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | | | | | | | |
| | RCT | 380 | Amoxicillin (92%^h) Dosierung: 80-100 mg / kg aufgeteilt auf 2 Dosen täglich, max. 2000 mg täglich Amoxicillin- Clavulansäure (5%^h) Dosierung: 80-100 mg / kg (Amoxicillin- Komponente) aufgeteilt auf 2 Dosen täglich, max. 2000 mg täglich Cefdinir (3%^h) Dosierung: 16-20 mg / kg aufgeteilt auf 2 Dosen täglich, max. 600 mg täglich Dauer: 5 Tage + Matching Placebo Dauer: 5 Tage | Amoxicillin (90%^h) Dosierung: Identisch zur Intervention Amoxicillin- Clavulansäure (5%^h) Dosierung: Identisch zur Intervention Cefdinir (5%^h) Dosierung: Identisch zur Intervention Dauer: 10 Tage | USA, 12/2016 – 12/2019 | Auswertungszeitpunkte: 11.-15., 24.-30. Tag ⁱ | Primär: Therapieerfolg ^c Sekundär: Mortalität; Schwere UE; Hospitalisierung; Vorstellung in der Ambulanz; Gesamte UE; Therapietreue; Mikrobiologische Endpunkte ^j |

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Patientenzahl N (randomisiert) | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Auswertungszeitpunkte (ab Therapiebeginn) | Relevante Endpunkte ^a |
|--|--------------------|-----------------------------------|--------------|-----------|--------------------------------------|--|----------------------------------|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten die verfügbaren primären Endpunkte aus den Studien. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich in den Studien berichtete Endpunkte, die in diesem ThemenCheck-Bericht untersucht werden. Allerdings waren nicht alle berichteten Endpunkte auch für die Nutzenbewertung verwertbar.</p> <p>b. Dieser Auswertungszeitpunkt berichtete keine relevanten Ergebnisse.</p> <p>c. Therapieerfolg wird zu 2 Auswertungszeitpunkten berichtet. Bei den Studien von MASCOT (2002), ISCAP (2004) und Ginsburg (2020) setzt sich der 2. Auswertungszeitpunkt aus Therapieerfolg zum ersten Auswertungszeitpunkt und Wiederauftreten zusammen. Bei Williams (2022) wurde Therapieerfolg zu 2 Zeitpunkten nach dem gleichen Schema erfasst (der 1. Zeitpunkt war laut Studienprotokoll der primäre Endpunkt).</p> <p>d. Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) haben alle Patientinnen und Patienten für 2 Tage nach Therapiebeginn lediglich zur Beobachtung stationär überwacht und an Tag 3 entlassen, wenn keine Anzeichen von Therapieversagen vorlagen.</p> <p>e. In der Definition von schweren UE sind Hospitalisierungen enthalten.</p> <p>f. Bielicki (2021) / Barratt (2021): 10 Patientinnen und Patienten wurden ausgeschlossen, da sie die Studienmedikamente nicht einnahmen. Von den 814 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten handelt es sich bei 223 um stationär Rekrutierte (> 20%). Jedoch erfolgte die Antibiotikaeinnahme ambulant und die Angaben zum primären Endpunkt werden stratifiziert nach ambulant / stationär berichtet. Die anderen (sekundären) Endpunkte waren jedoch aufgrund fehlender stratifizierter Angaben nicht verwertbar.</p> <p>g. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle.</p> <p>h. Williams (2022) / Pettigrew (2022): Die dargestellten Prozentzahlen entsprechen dem Anteil der Erkrankten, die mit dem entsprechenden Antibiotikum in der Studie von Williams (2022) behandelt wurden. Die Anteile in der Veröffentlichung von Pettigrew, die nur eine Subgruppe der Erkrankten einschließt, sind vergleichbar.</p> <p>i. Williams (2022) / Pettigrew (2022): Die Studie beginnt erst an Tag 5 der antibiotischen Therapie. Die dargestellten Auswertungszeitpunkte orientieren sich allerdings am Therapiebeginn.</p> <p>j. Pettigrew (2022) betrachtet lediglich den sekundären Endpunkt Resistenzen.</p> | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; ISCAP: Indian Study for CAP; k.A.: keine Angabe; kgKG: Kilogramm Körpergewicht; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; mg: Milligramm; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia; UE: unerwünschte Ereignisse</p> | | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: Hospitalisierung: Krankenhausaufnahme; Randomisierung: Zufällige Zuteilung zu den Studienarmen</p> | | | | | | | |

Tabelle 17: Definition des Endpunktes Therapieerfolg zu CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Definition von Therapieerfolg |
|---|---|
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | |
| MASCOT (2002) | Bis Tag 5; def. als Abwesenheit von Therapieversagen (def. als Entwicklung einer schweren Lungenentzündung, keine Verbesserung, Tod oder Wechsel des Antibiotikums aufgrund von anhaltender schneller Atmung) Bis Tag 14; Therapieerfolg bis Tag 5 UND kein Wiederauftreten |
| ISCAP (2004) | Bis Tag 5; def. als Abwesenheit von Therapieversagen (def. als Brustwandinziehungen, Krampfanfälle, Schläfrigkeit, Unfähigkeit zu trinken, erhöhte Atemfrequenz ab Tag 3, Sauerstoffsättigung < 90% an Tag 3) Bis Tag 14; Therapieerfolg bis Tag 5 UND kein Wiederauftreten |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | Bis Tag 6; def. als Abwesenheit von Therapieversagen (def. als WHO IMCI danger signs (Lethargie oder Bewusstlosigkeit, Krämpfe, Erbrechen, Unfähigkeit zu trinken oder zu stillen), schwere Atemstörung, Hypoxämie, Fieber > 38°C, Brustwandinziehungen, ≥ 3 Erbrechen nach Antibiotikaeinnahme, Notwendigkeit weiterer Antibiotikatherapie, verlängerte oder erneute Hospitalisierung oder Tod) Bis Tag 14; Therapieerfolg bis Tag 6 UND kein Wiederauftreten |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | Bis Tag 28 ^a ; def. als Abwesenheit von Therapieversagen (def. als Notwendigkeit weiterer Antibiotikatherapie für eine respiratorische Infektion) |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin / 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | |
| Greenberg (2014)^b | Tag 3 / 5 bis Tag 30; def. als Abwesenheit von Therapieversagen (def. als Persistenz, Verschlechterung oder Wiederauftreten der Symptomatik mit / ohne Notwendigkeit weiterer Antibiotikatherapie oder Hospitalisierung) |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | |
| Pernica (2021) | Bis Tag 14-21; def. als Verbesserung bis Tag 4 mit Entfieberung UND Verbesserung der Atemprobleme / der erhöhten Atemarbeit sowie keine beschleunigte Atmung an Tag 14-21 UND max. 1 Fieberschub durch mögliche bakterielle respiratorische Infektion zwischen Tag 4 und 14-21 UND keine Notwendigkeit weiterer Antibiotikatherapie oder Hospitalisierung wegen anhaltender oder fortschreitender unterer Atemwegserkrankung bis Tag 14-21 |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | Bis Tag 11-15; RADAR mit DOOR def. als Symptomverbesserung; gemessen an Fieber, Atemfrequenz und Husten UND kein Arztbesuch / Operation, keine Notwendigkeit weiterer Antibiotikatherapie wegen Verschlechterung oder anhaltender Symptomatik Bis Tag 24-30; RADAR mit DOOR und Bestandteile |
| <p>a. Bielicki (2021) / Barratt (2021): Nur für diesen Zeitpunkt liegen Endpunktdaten stratifiziert nach ambulant / stationär berichtet vor.</p> <p>b. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle.</p> | |

Tabelle 17: Definition des Endpunktes Therapieerfolg zu CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Definition von Therapieerfolg |
|--------|---|
| | Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; def.: definiert; DOOR: Desirability of Outcome Ranking; IMCI: Integrated Management of Childhood Illness; ISCAP: Indian Study for CAP; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; RADAR: Response adjusted for duration of antibiotic risk; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |
| | Fachbegriffe: Hypoxämie: Geringer Sauerstoffgehalt im Blut; Persistenz: Anhaltend; Respiratorisch: Die Atmung betreffend |

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien zu CAP (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|--|--|---|
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | |
| MASCOT (2002) | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CAP: Klinische Zeichen (Husten oder Atembeschwerden mit gesteigerter Atemfrequenz (≥ 50 Atemzüge / min (im Alter von 2 bis 11 Monaten) oder ≥ 40 Atemzüge / min (im Alter von 12 bis 59 Monaten))) ▪ Urbane Regionen oder unmittelbare Nähe ▪ Alter: 2 – 59 Monate | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Lungenentzündung / Komplikationen ▪ Chronische Vorerkrankungen inkl. Asthma ▪ Vorbehandlung mit Antibiotika innerhalb der letzten 48 Stunden |
| ISCAP (2004) | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CAP: Klinische Zeichen (Husten, Atembeschwerden oder gesteigerte Atemfrequenz (≥ 50 Atemzüge / min (im Alter von 2 bis 11 Monaten) oder ≥ 40 / min (im Alter von 12-59 Monaten))) ▪ Alter: 2 – 59 Monate | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Lungenentzündung / Komplikationen ▪ Schwere Begleiterkrankung ▪ Chronische Vorerkrankungen inkl. Asthma ▪ Hospitalisierung in letzten 2 Wochen ▪ Vorbehandlung mit Antibiotika innerhalb der letzten 48 Stunden ▪ Penicillin-Allergie |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CAP: Klinische Zeichen (Husten < 14 Tage oder Atembeschwerden UND sichtbare Einziehungen der Brustwand mit / ohne altersadaptierte gesteigerte Atemfrequenz) ▪ Leben in einem Malaria-Endemiegebiet ▪ Alter: 2 – 59 Monate | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Lungenentzündung / Komplikationen ▪ Schwere Begleiterkrankung ▪ HIV-Infektion / -Exposition ▪ Mögliche Tuberkulose (Husten > 14 Tage) ▪ Unterernährung ▪ Andere Vorerkrankungen mit möglichen Einfluss auf die Erkrankung ▪ Vorbehandlung mit Antibiotika innerhalb der letzten 48 Stunden ▪ Hospitalisierung innerhalb der letzten 14 Tage ▪ Bekannte Penicillin- / Amoxicillin-Allergie ▪ Teilnahme an einer anderen Studie in letzten 12 Wochen oder während des Studienzeitraumes |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CAP^a: Klinische Zeichen (Husten UND Fieber > 38°C UND Anzeichen einer erschwerten Atmung oder Zeichen im Brustraum bei klinischer Untersuchung), optional mit radiologischen Zeichen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Lungenentzündung / Komplikationen ▪ Zeichen einer nicht-bakteriellen Atemwegsinfektion ▪ Initiale Hospitalisierung |

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien zu CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|--|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Entscheidung für orale Antibiotika-behandlung mit Amoxicillin ▪ Gewicht: 6 – 24 kg ▪ Alter: > 6 Monate | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Begleiterkrankung ▪ Schwere chronische Vorerkrankung ▪ Systemische antibiotische Vorbehandlung mit nicht-Beta-Lactam oder länger als 48 Stunden ▪ Penicillin-Allergie ▪ Kontraindikationen gegen Amoxicillin ▪ Signifikante Sprachbarriere zu Eltern |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin / 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | |
| Greenberg (2014)^b | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CAP: Klinische / Laborchemische Zeichen (Episodenbeginn < 7 Tage, Fieber > 38,5°C, Anzahl weißer Blutkörperchen ≥ 15 000 / mm³) UND radiologische Zeichen ▪ Alter: 6 – 59 Monate | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Lungenentzündung / Komplikationen ▪ Schwere Begleiterkrankung ▪ Chronische Vorerkrankung mit möglichem Einfluss auf die Erkrankung ▪ ≥ 2 Lungenentzündung im letzten Jahr ▪ Vorbehandlung mit Antibiotika innerhalb der letzten 14 Tage ▪ Beta-Lactam-Antibiotika-Hypersensitivität ▪ Soja-Milch-Allergie |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | |
| Pernica (2021) | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CAP: Klinische Zeichen (Fieber in letzten 48 Stunden (Temperatur > 37,5 °C axillär, > 37,7 °C oral oder > 38 °C rektal), gesteigerte Atemfrequenz, erschwerte Atmung oder andere Zeichen einer CAP) UND Radiologische Zeichen ▪ Alter: 6 Monate – 10 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Lungenentzündung / Komplikationen ▪ Schwere Begleiterkrankung ▪ Vermutete infektiöse Mononukleose ▪ Chronische Vorerkrankung mit möglichem Einfluss auf die Erkrankung ▪ Hospitalisierung innerhalb der letzten 2 Monate ▪ Lungenabszess innerhalb der letzten 6 Monate ▪ Längere oder intravenöse Vorbehandlung mit Antibiotika ▪ Penicillin-Allergie |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CAP: Vordiagnose ohne nähere Definition ▪ Entscheidung für orale Antibiotikatherapie mit Amoxicillin / Amoxicillin-Clavulansäure / Cefdinir ▪ Rachenabstrich bei Einschluss abgenommen^c ▪ Alter: 6 – 71 Monate | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Lungenentzündung / Komplikationen ▪ Stark symptomatisch bei Einschluss (Tag 3-6 der Antibiotikatherapie) ▪ <i>Staphylococcus aureus</i>- / <i>Streptococcus pyogenes</i>- Lungenentzündung ▪ Schwere Begleiterkrankung ▪ Chronische Vorerkrankung |

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien zu CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|---|---------------------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lungenentzündung innerhalb der letzten 6 Monate ▪ Hospitalisierung innerhalb der letzten 7 Tage vor CAP-Diagnose ▪ Parenterale oder Kombinations-Antibiotikatherapie ▪ Beta-Lactam-Antibiotika-Allergie |
| <p>a. Bielicki (2021) / Barratt (2021): In vorliegender Tabelle sind nur die Kriterien für ambulant rekrutierte Patientinnen und Patienten dargestellt. Die Kriterien für stationär Rekrutierte sind leicht abweichend.</p> <p>b. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle.</p> <p>c. Williams (2022) / Pettigrew (2022): Nur für Pettigrew (2022) ist Rachenabstrich bei Einschluss ein relevantes Einschlusskriterium.</p> | | |
| | | <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; ISCAP: Indian Study for CAP; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia</p> |
| | | <p>Fachbegriffe: Abszess: abgekapselte Eiteransammlung; Hospitalisierung: Krankenhausaufnahme; Tuberkulose: Infektionskrankheit mit Leitsymptom Husten</p> |

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|------------------|------------------|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | |
| MASCOT (2002) | | |
| N | 1000 | 1000 |
| Alter [Jahre], Median (IQR) | 0,8 (0,5-1,5) | 0,9 (0,4-1,6) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 352 (35,2) | 376 (37,6) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Krankheitsdauer [Tage], Median (IQR) | 2 (2-4) | 2 (2-4) |
| Husten, n (%) | 970 (97,0) | 959 (95,9) |
| Fieber, n (%) | 914 (91,4) | 919 (91,9) |
| Temperatur [°C], Median (IQR) | 37,6 (37,2-37,8) | 37,6 (37,2-37,8) |
| Atemprobleme, n (%) | 860 (86,0) | 847 (84,7) |
| Erbrechen, n (%) | 140 (14,0) | 123 (12,3) |
| Durchfall, n (%) | 111 (11,1) | 110 (11,0) |
| Positiver radiologischer Nachweis ^a , n (%) | 133 (13,3) | 126 (12,6) |
| Erregernachweis^b, n (%) | | |
| RSV | 44 (18,4) | 49 (20,8) |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 5 | 16 (1,6) | 21 (2,1) |
| ISCAP (2004) | | |
| N | 1095 | 1093 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 1,4 (1,1) | 1,4 (1,1) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 410 (37,4) | 417 (38,2) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | 8,7 (2,5) | 8,7 (2,4) |
| Symptomatik | | |
| Krankheitsdauer [Tage], MW (SD) | 4,7 (3,43) | 4,5 (3,12) |
| Husten, n (%) | 1081 (98,7) | 1078 (98,6) |
| Fieber, n (%) | 833 (76,1) | 850 (77,8) |
| Temperatur [°C], MW (SD) | 37,1 (0,66) | 37,2 (0,67) |
| Atemprobleme, n (%) | 417 (38,1) | 387 (35,4) |
| Erbrechen, n (%) | 135 (12,3) | 141 (12,9) |
| Durchfall, n (%) | 71 (6,5) | 55 (5,0) |
| Positiver radiologischer Nachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | | |
| RSV | 252 (23,0) | 261 (23,9) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | | 878 (k.A.) |

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--|--|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | | 496 (k.A.) |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 6 | 62 (5,7) | 67 (6,1) |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | | |
| N | 1497 | 1503 |
| Alter [Monate], n (%) | 2-11 Monate: 867 (57,9) 12-35 Monate: 509 (34,0) 36-59 Monate: 121 (8,1) | 2-11 Monate: 869 (57,8) 12-35 Monate: 514 (34,2) 36-59 Monate: 120 (8,0) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 664 (44,4) | 683 (45,4) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Krankheitsdauer [Tage], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Husten, n (%) | 1497 (100,0) | 1503 (100,0) |
| Fieber (> 38°C axillär), n (%) | 477 (31,9) | 449 (29,9) |
| Temperatur [°C], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Atemprobleme, n (%) | 1497 (100,0) | 1503 (100,0) |
| Erbrechen, n (%) | k.A. | k.A. |
| Durchfall, n (%) | k.A. | k.A. |
| Positiver radiologischer Nachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| RSV | k.A. | k.A. |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 6 | 55 (3,7) | 47 (3,1) |
| Tag 6 bis Tag 14 | 31 (2,1) | 27 (1,8) |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | | |
| N | 299 | 292 |
| Alter [Jahre], Median (IQR) | k.A. | k.A. |
| Geschlecht weiblich, n (%) | k.A. | k.A. |
| Gewicht [kg], Median (IQR) | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Krankheitsdauer [Tage], Median (IQR) | k.A. | k.A. |
| Husten, n (%) | 299 (100,0) | 292 (100,0) |
| Fieber, n (%) | k.A. | k.A. |
| Temperatur [°C], Median (IQR) | k.A. | k.A. |
| Atemprobleme (erhöhte Atemfrequenz), n (%) | k.A. | k.A. |
| Erbrechen, n (%) | k.A. | k.A. |

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|-------------------|-------------------|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| Durchfall, n (%) | k.A. | k.A. |
| Positiver radiologischer Nachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | | |
| RSV | k.A. | k.A. |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | k.A. | k.A. |
| Studienabbruch, n (%) | k.A. | k.A. |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | |
| Greenberg (2014) – 1^c | | |
| N | 12 | 13 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 2,0 (0,9) | 2,3 (1,1) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 3 (25,0) | 6 (46,2) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Krankheitsdauer [Tage], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Husten, % | k.A. ^d | k.A. ^d |
| Fieber, n (%) | 12 (100,0) | 13 (100,0) |
| Temperatur [°C], MW (SD) | k.A. | 39,8 (0,8) |
| Atemprobleme, % | k.A. ^d | k.A. ^d |
| Erbrechen, n (%) | k.A. | k.A. |
| Durchfall, n (%) | k.A. | k.A. |
| Positiver radiologischer Nachweis, n (%) | 12 (100,0) | 13 (100,0) |
| Erregernachweis, n (%) | | |
| RSV | k.A. | k.A. |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 10 | 2 (16,6) | 5 (38,5) |
| Nach Tag 10 | 0 (0,0) | 1 (7,7) |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | |
| Greenberg (2014) – 2^c | | |
| N | 56 | 59 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 2,3 (1,2) | 2,3 (1,3) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 24 (42,9) | 24 (40,7) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Krankheitsdauer [Tage], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Husten, % | k.A. ^d | k.A. ^d |
| Fieber, n (%) | 56 (100,) | 59 (100,0) |
| Temperatur [°C], MW (SD) | 39,7 (0,7) | 39,8 (0,8) |

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|---|-------------------|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| Atemprobleme, % | k.A. ^d | k.A. ^d |
| Erbrechen, n (%) | k.A. | k.A. |
| Durchfall, n (%) | k.A. | k.A. |
| Positiver radiologischer Nachweis, n (%) | 56 (100,0) | 59 (100,0) |
| Erregernachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 10 | 11 (19,6) | 8 (13,6) |
| Nach Tag 10 | 3 (5,4) | 2 (3,4) |
| Pernica (2021) | | |
| N | 140 | 141 |
| Alter [Jahre], Median (IQR) | 2,55 (1,55-4,49) | 2,61 (1,62-5,11) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 68 (49,3) | 51 (36,2) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Krankheitsdauer [Tage], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Husten, n (%) | k.A. | k.A. |
| Fieber, n (%) | 140 (100,0) | 141 (100,0) |
| Temperatur [°C], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Atemprobleme, n (%) | 140 (100,0) | 141 (100,0) |
| Erbrechen, n (%) | k.A. | k.A. |
| Durchfall, n (%) | k.A. | k.A. |
| Positiver radiologischer Nachweis, n (%) | 100 (71,4) | 108 (76,6) |
| Erregernachweis^e, n (%) | | |
| RSV | 21 (21,9) | 25 (25,8) |
| Rhinovirus / Enterovirus | 18 (18,8) | 16 (16,5) |
| Metapneumovirus | 12 (12,5) | 7 (7,2) |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 14-21 | 14 (10,0) | 15 (10,6) |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | | |
| N | 189 | 191 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 2,9 (1,4) | 3,1 (1,5) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 95 (50,3) | 91 (47,6) |
| Gewicht [kg], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Symptomatik | | |
| Krankheitsdauer [Tage], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Husten, n (%) | Per Definition ab Einschluss (Tag 3-6 nach Antibiotikagabe) kein schwerer | |
| Fieber, n (%) | Per Definition ab Einschluss (Tag 3-6 nach Antibiotikagabe) keines | |

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch zu CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--------------|-----------|
| Charakteristikum | | |
| Kategorie | | |
| Temperatur [°C], MW (SD) | k.A. | k.A. |
| Atemprobleme, n (%) | k.A. | k.A. |
| Erbrechen, n (%) | k.A. | k.A. |
| Durchfall, n (%) | k.A. | k.A. |
| Positiver radiologischer Nachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| Erregernachweis, n (%) | k.A. | k.A. |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Bis Tag 11-15 nach Antibiotikagabe | 14 (7,4) | 10 (5,2) |
| Bis Tag 24-30 nach Antibiotikagabe | 19 (10,1) | 12 (6,3) |
| <p>a. MASCOT (2002) berichtet, dass eine radiologische Untersuchung nur in 4 der 5 Zentren durchgeführt wurde.</p> <p>b. MASCOT (2002): Die Angaben zum Erregernachweis beziehen sich auf N = 475 (Interventionsgruppe: n = 239, Vergleichsgruppe: n = 236).</p> <p>c. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle.</p> <p>d. Greenberg (2014) macht keine gruppenspezifischen Angaben getrennt nach Phase 1 und 2.</p> <p>e. Pernica (2021): Die Angaben zum Erregernachweis beziehen sich auf N = 193 (Interventionsgruppe: n = 96, Vergleichsgruppe: n = 97).</p> | | |
| <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; IQR: Interquartilsabstand; ISCAP: Indian Study for CAP; k.A.: keine Angabe; m: männlich; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p> | | |
| <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; Randomisierung: Zufällige Zuteilung auf die Studienarme</p> | | |

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die Indikationen AOM und CAP ist in der folgenden Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial zu AOM und CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial |
|---|---|---------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| | | | Patientin oder Patient | Behandelnde Personen | | | |
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | unklar ^a | unklar ^b | ja | ja | nein ^{c,d} | nein ^e | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | | |
| Ingvarsson (1982) | unklar ^a | unklar ^b | nein ^f | nein ^f | unklar ^c | ja | hoch |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | unklar ^a | unklar ^b | ja | ja | unklar ^c | ja | hoch |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Mandel (1995) | unklar ^a | unklar ^b | ja | ja | unklar ^c | ja ^g | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | | |
| Hoberman (1997) | unklar ^a | unklar ^b | nein ^f | ja | unklar ^c | ja | hoch |
| Cohen (1998) | ja | ja | ja | ja | unklar ^c | unklar ^h | hoch |
| Hoberman (2016) | unklar ^a | ja | ja | ja | ja | unklar ⁱ | niedrig |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | |
| Jones (1986) | unklar ^a | unklar ^b | ja | ja | unklar ^c | unklar ^h | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | ja | unklar ^b | ja | ja | unklar ^c | unklar ^h | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | | |
| Gooch (1996) | unklar ^a | unklar ^b | ja | ja | unklar ^c | unklar ^h | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | | |
| Adam (2000) | unklar ^a | unklar ^b | ja | ja | nein ^{c,j} | unklar ^h | hoch |
| Cohen (2000) | ja | ja | ja | ja | unklar ^c | unklar ^h | hoch |

Tabelle 20: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial zu AOM und CAP (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial |
|---|---|-------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| | | | Patientin oder Patient | Behandelnde Personen | | | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| MASCOT (2002) | ja | ja | ja | ja | unklar ^c | ja | niedrig |
| ISCAP (2004) | unklar ^a | ja | ja | ja | unklar ^c | ja | niedrig |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 1 ^k | ja | ja | ja | ja | nein ^l | nein ^m | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 2 ^k | ja | ja | ja | ja | nein ^l | nein ^m | hoch |
| Pernica (2021) | ja | ja | ja | ja | nein ^{j,n} | ja | niedrig |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | unklar ^a | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Tabelle 20: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial zu AOM und CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial |
|--|---|---------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| | | | Patientin oder Patient | Behandelnde Personen | | | |
| <p>a. Randomisierung: Die Studien werden zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch.</p> <p>b. Verdeckung der Gruppenzuteilung: Es liegen keine (ausreichenden) Angaben vor, um eine Verzerrung ausschließen zu können.</p> <p>c. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Es liegen keine Informationen zu den geplanten Endpunkten (weder Studienprotokoll noch Studienregistereintrag verfügbar) vor.</p> <p>d. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Die Operationalisierung des primären Endpunktes wird erst im Ergebnisteil und ohne zusätzliche Erklärung oder Begründung berichtet.</p> <p>e. Sonstige Aspekte: Widersprüchliche Angaben zu Gruppengrößen und Studienabbrüchen.</p> <p>f. Verblindung: Keine Angaben, ob eine Verblindung stattgefunden hat, und keine Placebobehandlung.</p> <p>g. Sonstige Aspekte: Frühzeitiger Studienabbruch wegen fehlender finanzieller Förderung.</p> <p>h. Sonstige Aspekte: Studienabbrüche und / oder Studienabbruchgründe werden nicht stratifiziert für die jeweilige Gruppe berichtet.</p> <p>i. Sonstige Aspekte: Frühzeitiger Studienabbruch wegen Studienerfolg zur Zwischenanalyse ohne nähere Angaben.</p> <p>j. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Fehlende Berichterstattung von sekundären Endpunkten ohne Erläuterung.</p> <p>k. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle.</p> <p>l. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Für Greenberg (2014) liegt ein Studienregistereintrag vor. Dieser beschreibt allerdings nur den Vergleich 3 vs. 10 Tage Amoxicillin, nicht aber 5 vs. 10 Tage Amoxicillin. Zudem wurde die Definition des primären Endpunktes in der Publikation geändert und sekundäre Endpunkte ergänzt.</p> <p>m. Sonstige Aspekte: Bei Greenberg (2014) kam es in beiden Studienphasen zu einem frühzeitigen Studienabbruch ohne prospektiv geplante Zwischenanalyse: In der 1. Phase wegen ausbleibenden Therapieerfolges (nach 25 Patientinnen und Patienten und 4 Fällen von Therapieversagen) und in der 2. Phase wegen Studienerfolg.</p> <p>n. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Die Operationalisierung des primären Endpunktes (Therapieerfolg) wurde ohne Erklärung geändert (Studienprotokoll vs. Publikation). Es sind keine relevanten Änderungen des Ergebnisses dadurch zu erwarten, weswegen sich dennoch ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial ergibt.</p> | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; ISCAP: Indian Study for CAP; ITT: Intention-to-treat-Analyse; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; PP: Per-Protocol-Analyse; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia</p> | | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; Operationalisierung: Konkretisierung nach klaren Kriterien; PP-Analyse: Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; Prospektiv: im Vorhinein; Randomisierung: Zufällige Zuteilung auf die Studienarme</p> | | | | | | | |

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Endpunkt Therapieerfolg

A3.3.1.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Therapieerfolg

Tabelle 21: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Therapieerfolg (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|--|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | hoch | ja ^a | ja ^b | nein ^{c,d} | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | |
| Ingvarsson (1982) | hoch | nein ^e | ja | unklar ^{c,f} | ja | hoch |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | hoch | ja ^a | ja | unklar ^{c,f} | ja | hoch |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Mandel (1995) | Keine verwertbare Angabe zum Endpunkt Therapieerfolg in der Studie berichtet | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | |
| Hoberman (1997) | hoch | nein ^g | ja | unklar ^c | ja | hoch |
| Cohen (1998) | hoch | ja ^a | ja ^b | unklar ^c | ja | hoch |
| Hoberman (2016) | niedrig | ja | ja ^b | ja ^h | unklar ⁱ | niedrig |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | |
| Jones (1986) | Keine verwertbare Angabe zum Endpunkt Therapieerfolg in der Studie berichtet | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | hoch | unklar ^j | nein ^k | unklar ^c | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | |
| Gooch (1996) | hoch | ja | nein ^k | unklar ^c | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | |
| Adam (2000) | hoch | unklar ^j | nein ^k | unklar ^c | ja | hoch |
| Cohen (2000) | hoch | ja ^a | ja | unklar ^c | ja | hoch |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| MASCOT (2002) | niedrig | ja | ja | unklar ^c | ja | niedrig |
| ISCAP (2004) | niedrig | ja ^a | ja | unklar ^c | ja | niedrig |

Tabelle 21: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Therapieerfolg (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | niedrig | ja | ja ^b | ja | ja | niedrig |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 1 ^l | hoch | ja | nein ^k | nein ^m | nein ⁿ | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 2 ^l | hoch | ja | nein ^k | nein ^m | nein ⁿ | hoch |
| Pernica (2021) | niedrig | ja | ja | nein ^o | ja | niedrig |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | niedrig | ja | ja ^b | ja | ja | niedrig |

Tabelle 21: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Therapieerfolg (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| <p>a. Verblindung: Durch die Beschreibung des Studienaufbaus und der Operationalisierung des Endpunktes wird klar, dass die Endpunkterheber verblindet waren.</p> <p>b. ITT-Prinzip: Der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten ist insgesamt kleiner als 10% und der Unterschied der Anteile zwischen den Gruppen ist kleiner als 5% (ITT oder PP).</p> <p>c. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Es liegen keine Informationen zu prospektiv geplanten Endpunkten vor (weder Studienprotokoll noch Studienregistereintrag verfügbar).</p> <p>d. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Es wird selektiv eine nicht vorher genannte Operationalisierung des Endpunktes berichtet.</p> <p>e. Verblindung: Die Studie liefert keinen Hinweis, dass eine Verblindung der Endpunkterheber stattgefunden hat und es wurde auch kein Placebo beschrieben.</p> <p>f. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Keine ausreichenden Angaben zur Operationalisierung eines Endpunktes, für den mehrere Operationalisierungen denkbar sind.</p> <p>g. Verblindung: Es fand keine Verblindung (kein Placebo) der Patientinnen und Patienten statt (sondern nur der Ärzte) und der Endpunkt war stark von patientenberichteten Kriterien abhängig.</p> <p>h. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Im Protokoll war eine zusätzliche ITT-Analyse geplant, welche nicht berichtet wird. Die berichtete PP-Analyse schließt allerdings weniger als 10% der Studienteilnehmer aus, wodurch das ITT-Prinzip dennoch adäquat umgesetzt ist und daher kein relevantes Verzerrungspotenzial aus diesem Aspekt folgt.</p> <p>i. Fehlen sonstiger Aspekte: Vorzeitiger Studienabbruch wegen Erreichen des Studienzieles (im Hinblick auf diesen Endpunkt) bei prospektiv geplanter Interimsanalyse mit unvollständiger Erklärung.</p> <p>j. Verblindung: Endpunkterheber und / oder Methode der Verblindung sind nicht explizit genannt.</p> <p>k. ITT-Prinzip: Der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten ist insgesamt größer als 10% und / oder der Unterschied der Anteile zwischen den Gruppen ist größer als 5%.</p> <p>l. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle</p> <p>m. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Für Greenberg (2014) liegt ein Studienregistereintrag vor. Dieser beschreibt allerdings nur den Vergleich 3 vs. 10 Tage Amoxicillin, nicht aber 5 vs. 10 Tage Amoxicillin. Zudem wurde die Definition des primären Endpunktes in der Publikation geändert.</p> <p>n. Fehlen sonstiger Aspekte: Vorzeitiger Studienabbruch in Kenntnis der Ergebnisse wegen Erreichen / Nicht-Erreichen des Studienzieles (im Hinblick auf diesen Endpunkt) ohne prospektiv geplanter Interimsanalyse.</p> <p>o. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Die Operationalisierung des primären Endpunktes (Therapieerfolg) wurde ohne Erklärung geändert (Studienprotokoll vs. Publikation). Es sind keine relevanten Änderungen des Ergebnisses dadurch zu erwarten, weswegen sich dennoch ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial ergibt.</p> | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; ISCAP: Indian Study for CAP; ITT: Intention-to-treat-Analyse; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; PP: Per-Protocol-Analyse; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia</p> | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; Operationalisierung: Konkretisierung nach klaren Kriterien; PP-Analyse: Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; Prospektiv: im Vorhinein</p> | | | | | | |

A3.3.1.2 Ergebnisse Akute Otitis media**Ergebnisse zu Therapieerfolg**

Tabelle 22: Ergebnisse – Endpunkt 1: Therapieerfolg bei AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitpunkt | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|--|------------------|---|-------------------|------------------|---|-------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Akute Mittelohrentzündung – Kinder | | | | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | | | | | | | | | |
| Verschiedene Zeitpunkte ^{c,d,e} | 46 | 33 | 71,7 ^a | 55 | 42 | 76,4 ^a | 0,94 | [0,74; 1,19] | 0,600 |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Ingvarsson (1982)^f | | | | | | | | | |
| Tag 28-30 ^{c,g} | 66 | 57 | 86,4 ^a | 68 | 58 | 85,3 ^a | 1,01 | [0,88; 1,16] | 0,859 |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | | | | | | | | | |
| Tag 13-16 ^c | 42 | 37 | 88,1 ^a | 42 | 39 | 92,9 ^a | 0,95 | [0,83; 1,09] | 0,459 |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Mandel (1995) | | | | | | | | | |
| Keine verwertbare Angabe zum Therapieerfolg in der Studie berichtet ^h | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | | | | |
| Hoberman (1997) | | | | | | | | | |
| Tag 12-14 ^{c,i} | 293 | 219 | 74,7 | 287 | 241 | 84,0 | 0,89 | [0,82; 0,97] | 0,006 |
| Tag 32-38 ^{c,d} | 293 | 170 | 58,0 | 287 | 172 | 59,9 | 0,97 | [0,85; 1,11] | 0,640 |

Tabelle 22: Ergebnisse – Endpunkt 1: Therapieerfolg bei AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitpunkt | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|---|------------------|---|-------------------|------------------|---|-------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Cohen (1998) | | | | | | | | | |
| Tag 12-14 ^{d,i,j} | 192 | 141 | 73,4 | 186 | 158 | 84,9 | 0,86 | [0,78; 0,96] | 0,006 |
| Tag 28-42 ^{d,j} | 190 | 102 | 53,7 | 185 | 108 | 58,4 | 0,92 | [0,77; 1,10] | 0,360 |
| Hoberman (2016) | | | | | | | | | |
| Tag 12-14 ⁱ | 229 | 152 | 66,4 ^a | 238 | 199 | 83,6 ^a | 0,79 | [0,71; 0,88] | <0,001 |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | |
| Jones (1986) | | | | | | | | | |
| Keine verwertbare Angabe zu Therapieerfolg in der Studie berichtet ^k | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | | | | | | | | | |
| Bis Tag 10 ⁱ | 74 | 60 | 81,1 | 77 | 72 | 93,5 | 0,87 | [0,77;0,98] | 0,025 |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | | | | |
| Gooch (1996) | | | | | | | | | |
| Tag 24-28 ^{d,i,l} | 147 | 101 | 68,7 ^a | 173 | 121 | 69,9 ^a | 0,98 | [0,85; 1,14] | 0,812 |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | | | | |
| Adam (2000) | | | | | | | | | |
| Tag 11 ⁱ | 102 | 94 | 92,2 | 110 | 107 | 97,3 | 0,95 | [0,89; 1,01] | 0,102 |

Tabelle 22: Ergebnisse – Endpunkt 1: Therapieerfolg bei AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | |
|--------------------------|--------------------|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | Erhebungszeitpunkt | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | | n | % | | n | % | | | |
| Cohen (2000) | | | | | | | | | | |
| Tag 12-14 ^{c,i} | 226 | 180 | 79,6 | 222 | 199 | 89,6 | 0,89 | [0,82; 0,96] | 0,004 | |
| Tag 28-42 ^{c,d} | 226 | 141 | 62,4 | 222 | 149 | 67,1 | 0,93 | [0,81; 1,07] | 0,295 | |

a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.

b. Das Relative Risiko, das Konfidenzintervall und der p-Wert wurden selbst berechnet.

c. Es wurde die ITT-Analyse verwendet. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden deshalb in der Auswertung berücksichtigt. Bei Hoberman (1997) und Cohen (2000) lagen ebenfalls PP-Analysen vor und lieferten vergleichbare Ergebnisse. Cohen (2000) schließt eine Person in jeder Gruppe aus der ITT-Analyse aus, da diese jeweils kein Medikament erhalten hatten.

d. In dieser Operationalisierung des Ergebnisses ist Wiederauftreten klassifiziert als Therapieversagen / kein Therapieerfolg enthalten.

e. Meistrup-Larsen (1983) verwendet für die Operationalisierung des Therapieerfolges: Nicht-weinen vor Schmerzen nach Tag 1, fehlende Notwendigkeit von Schmerzmedikation nach Tag 1, Symptombefreiheit nach Tag 2, weniger als 6 Tage Durchfall, keine kontralaterale Otitis innerhalb der ersten Woche.

f. Ingvarsson (1982) bestand aus 2 Phasen. Nur die 2. Phase untersuchte Penicillin V 5 vs. 10 Tage in gleicher Dosierung und wurde hier betrachtet.

g. In dieser Operationalisierung des Ergebnisses war Wiederauftreten als Therapieversagen / kein Therapieerfolg enthalten, war aber separat ausgewiesen und wurde herausgerechnet. In den Zahlen dieser Tabelle ist daher Wiederauftreten nicht enthalten.

h. Mandel (1995) berichtet Therapieversagen lediglich innerhalb der ersten 10 Tage, in denen allerdings beide Gruppen das Antibiotikum erhalten. Diese Zahlen waren (durch die Randomisierung) nicht statistisch signifikant unterschiedlich und werden nicht dargestellt. Nach Tag 10 wird lediglich über Wiederauftreten berichtet.

i. Es waren Daten zu mehreren Auswertungszeitpunkten erhältlich. Auf Basis der Empfehlungen der EMA [53] wurde dieser Auswertungszeitpunkt als relevanter erachtet und vorrangig betrachtet.

j. Es wurde eine PP-Analyse verwendet. Es wurden nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten ausgewertet. Eine ITT-Analyse lag nicht vor. Bei Berücksichtigung von >90% der randomisierten Teilnehmenden kann das ITT-Prinzip dennoch adäquat umgesetzt sein (siehe Tabelle 21). In Cohen (1998) wurde eine ITT-Analyse angegeben und hier verwendet, welche jedoch 7 Teilnehmende aus Gründen ausschloss, die mit der Therapie zusammenhängen könnten, weswegen in dieser Tabelle die Einordnung als PP-Analyse erfolgte. Die ausgewiesenen PP-Analysen bei Cohen (1998) lieferten vergleichbare Ergebnisse.

k. Jones (1986) berichtet lediglich die Dauer einzelner Symptome / otoskopischer Zeichen ohne eine Operationalisierung des Therapieerfolges.

l. Gooch (1996) bezieht in die Definition von Therapieerfolg auch Daten von Tag 11-14 ein.

Abkürzungen: **AOM:** Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); **ITT:** Intention-to-treat-Analyse; **KI:** Konfidenzintervall; **n:** Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; **N:** Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; **PP:** Per-Protocol-Analyse

Tabelle 22: Ergebnisse – Endpunkt 1: Therapieerfolg bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|--|------------------|---|------------------|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | | % | | | |
| Fachbegriffe: <i>ITT-Analyse:</i> Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; <i>kontralateral:</i> auf der Gegenseite; <i>Operationalisierung:</i> Konkretisierung nach klaren Kriterien; <i>Otoskopie:</i> Ohrenspiegelung; <i>PP-Analyse:</i> Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; <i>Randomisierung:</i> Zufällige Zuteilung zu den Studienarmen | | | | | | | |

Metaanalysen zu Therapieerfolg bei AOM

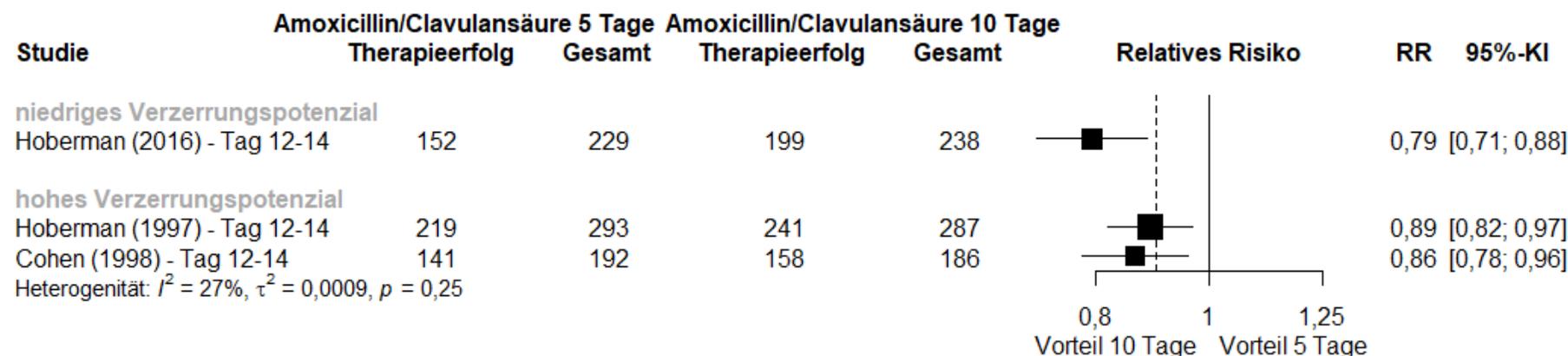


Abbildung 3: Qualitative Zusammenfassung zum Endpunkt Therapieerfolg bei AOM für Amoxicillin-Clavulansäure 5 vs. 10 Tage, vorrangiger relevanterer Auswertungszeitpunkt

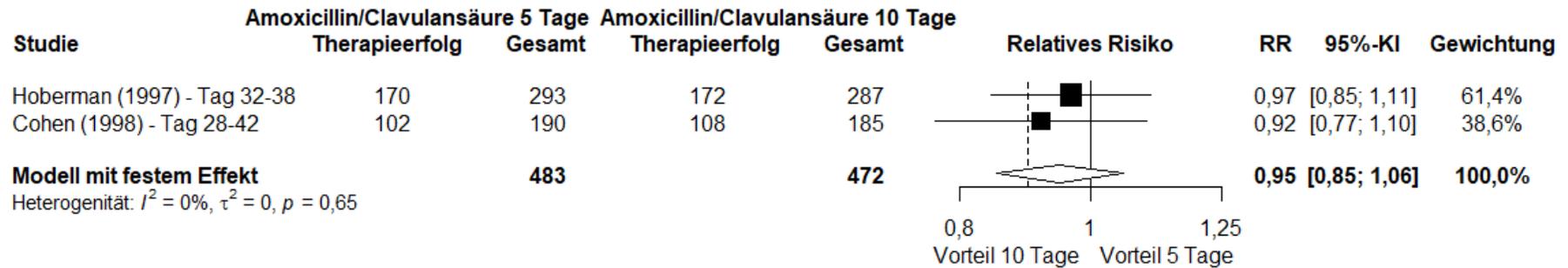


Abbildung 4: Metaanalyse zum Endpunkt Therapieerfolg bei AOM für Amoxicillin-Clavulansäure 5 vs. 10 Tage, späterer Auswertungszeitpunkt

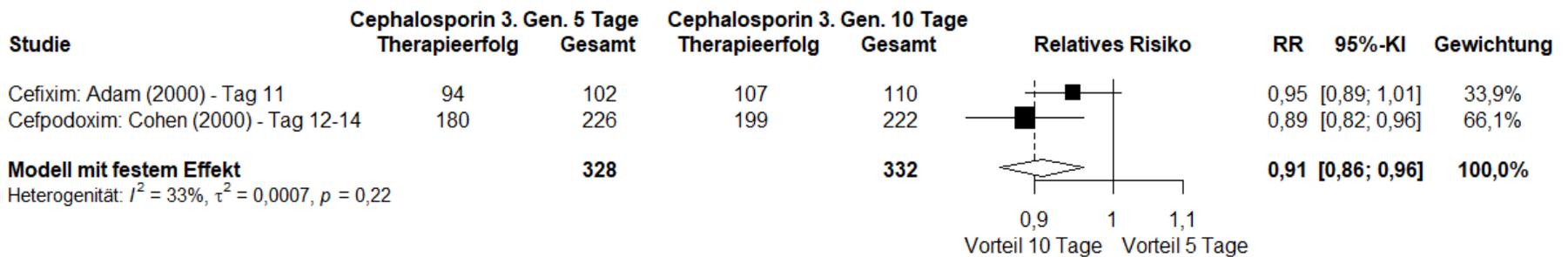


Abbildung 5: Metaanalyse zum Endpunkt Therapieerfolg bei AOM für Cephalosporine der 3. Generation 5 vs. 10 Tage, vorrangiger relevanterer Auswertungszeitpunkt

A3.3.1.3 Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung**Ergebnisse zu Therapieerfolg**

Tabelle 23: Ergebnisse – Endpunkt 1: Therapieerfolg bei CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitpunkt | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|--|------------------|---|-------------------|------------------|---|-------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| MASCOT (2002) | | | | | | | | | |
| Tag 5 ^c | 1000 | 803 | 80,3 ^a | 1000 | 811 | 81,1 ^a | 0,99 | [0,95; 1,03] | 0,650 |
| Tag 14 ^{c,d,e} | 1000 | 791 | 79,1 ^a | 1000 | 798 | 79,8 ^a | 0,99 | [0,95; 1,04] | 0,698 |
| ISCAP (2004) | | | | | | | | | |
| Tag 5 ^c | 1095 | 980 | 89,5 | 1093 | 983 | 89,9 | 1,00 | [0,97; 1,02] | 0,736 |
| Tag 12-14 ^{c,d,e} | 1095 | 948 | 86,6 ^a | 1093 | 954 | 87,3 ^a | 0,99 | [0,96; 1,02] | 0,624 |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | | | | | | | | | |
| Tag 6 ^f | 1442 | 1357 | 94,1 ^a | 1456 | 1381 | 94,8 ^a | 0,99 | [0,97; 1,01] | 0,381 |
| Tag 14 ^{d,e,f} | 1411 | 1235 | 87,5 ^a | 1429 | 1275 | 89,2 ^a | 0,98 | [0,96; 1,01] | 0,159 |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | | | | | | | | | |
| Tag 28 ^{c,d} | 299 | 265 | 88,6 ^a | 292 | 255 | 87,3 ^a | 1,01 | [0,96; 1,08] | 0,627 |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 1^g | | | | | | | | | |
| Tag 10 ^{f,h} | 10 | 6 | 60,0 ^a | 8 | 8 | 100 ^a | 0,62 | [0,39; 0,99] | 0,048 |

Tabelle 23: Ergebnisse – Endpunkt 1: Therapieerfolg bei CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitpunkt | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | | |
|--|------------------|---|-------------------|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|--------------|--------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b | | |
| | | n | | % | | | | n | % |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 2^g | | | | | | | | | |
| Tag 10 ^{f,h} | 45 | 45 | 100 ^a | 51 | 51 | 100 ^a | 1,00 | [0,96; 1,04] | >0,999 |
| Pernica (2021) | | | | | | | | | |
| Tag 14-21 ^{c,i,j} | 126 | 108 | 85,7 | 126 | 106 | 84,1 | 1,02 | [0,92; 1,13] | 0,725 |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | | | | | | | | | |
| Tag 11-15 ^{c,e,k} | 189 | 174 | 92,1 ^a | 191 | 175 | 91,6 ^a | 1,00 | [0,95; 1,07] | 0,875 |
| Tag 24-30 ^{c,k} | 189 | 176 | 93,1 ^a | 191 | 177 | 92,7 ^a | 1,00 | [0,95; 1,06] | 0,864 |

Tabelle 23: Ergebnisse – Endpunkt 1: Therapieerfolg bei CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|--|------------------|---|------------------|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | | | | | | |
| <p>a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.</p> <p>b. Das Relative Risiko, das Konfidenzintervall und der p-Wert wurden selbst berechnet.</p> <p>c. Es wurde die ITT-Analyse verwendet. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden deshalb in der Auswertung berücksichtigt. Bei MASCOT (2002), ISCAP (2004) und Pernica (2021) liegen ebenfalls PP-Analysen vor und lieferten vergleichbare Ergebnisse. Williams (2022) erwähnt eine PP-Analyse mit vergleichbaren Resultaten ohne die zugehörigen Daten darzustellen.</p> <p>d. In dieser Operationalisierung des Ergebnisses ist Wiederauftreten klassifiziert als Therapieversagen / kein Therapieerfolg enthalten.</p> <p>e. Es waren Daten zu mehreren Auswertungszeitpunkten erhältlich. Auf Basis der Empfehlungen der EMA [53] wurde dieser Auswertungszeitpunkt als relevanter erachtet und vorrangig betrachtet.</p> <p>f. Es wurde eine PP-Analyse verwendet. Es wurden nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten ausgewertet. Eine ITT-Analyse lag nicht vor. Bei Berücksichtigung von >90% der randomisierten Teilnehmenden kann das ITT-Prinzip dennoch adäquat umgesetzt sein (siehe Tabelle 21).</p> <p>g. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle.</p> <p>h. Greenberg (2014) schloss nur Therapieversagen ein, welches auftrat, während die Interventionsgruppe Placebo erhielt und die Kontrollgruppe das Antibiotikum (Phase 1: Ab Tag 4, Phase 2: Ab Tag 6).</p> <p>i. Pernica (2021) gibt zwar eine ITT-Analyse an, allerdings fehlen Daten von Teilnehmenden, die dann auch in der Auswertung unberücksichtigt bleiben.</p> <p>j. Pernica (2021) nennt für Therapieerfolg verschiedene Kriterien, die zwischen Tag 4 und Tag 14-21 erhoben werden (siehe Tabelle 17).</p> <p>k. Williams (2022): Der Endpunkt setzt sich aus der Kombination von adäquater klinischer Antwort und fehlender Symptompersistenz zusammen.</p> | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; ISCAP: Indian Study for CAP; ITT: Intention-to-treat-Analyse; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PP: Per-Protocol-Analyse; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia</p> | | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; Operationalisierung: Konkretisierung nach klaren Kriterien; PP-Analyse: Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; Randomisierung: Zufällige Zuteilung zu den Studienarmen</p> | | | | | | | |

Metaanalysen zu Therapieerfolg bei CAP

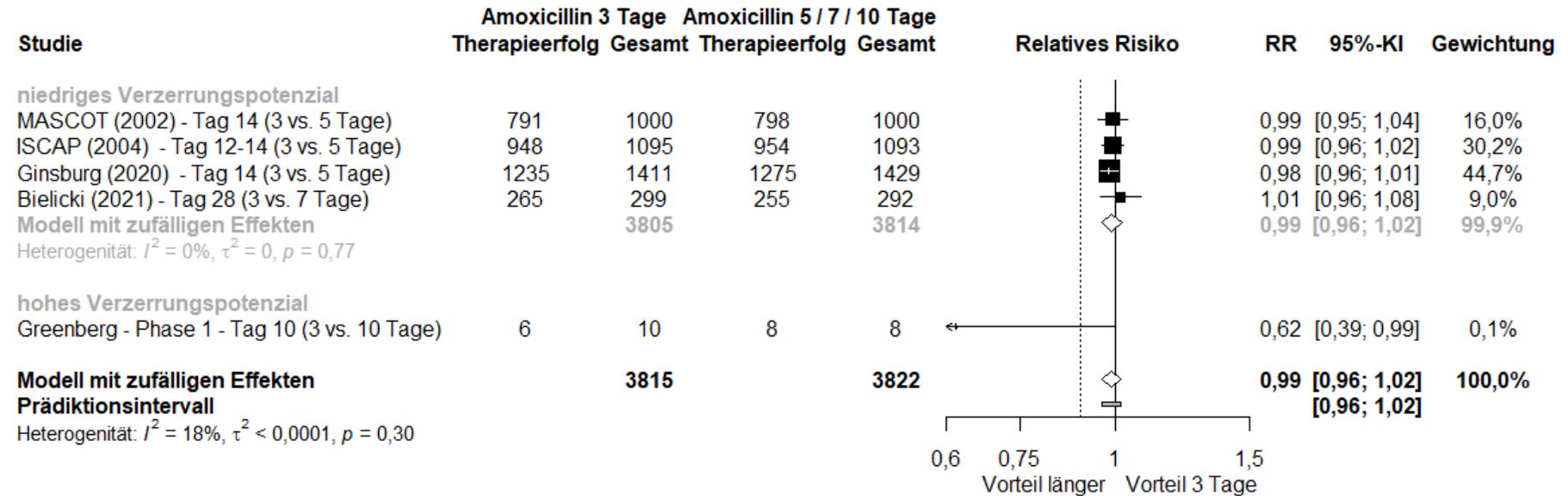


Abbildung 6: Metaanalyse zum Endpunkt Therapieerfolg bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 / 7 / 10 Tage, vorrangiger relevanterer Auswertungszeitpunkt

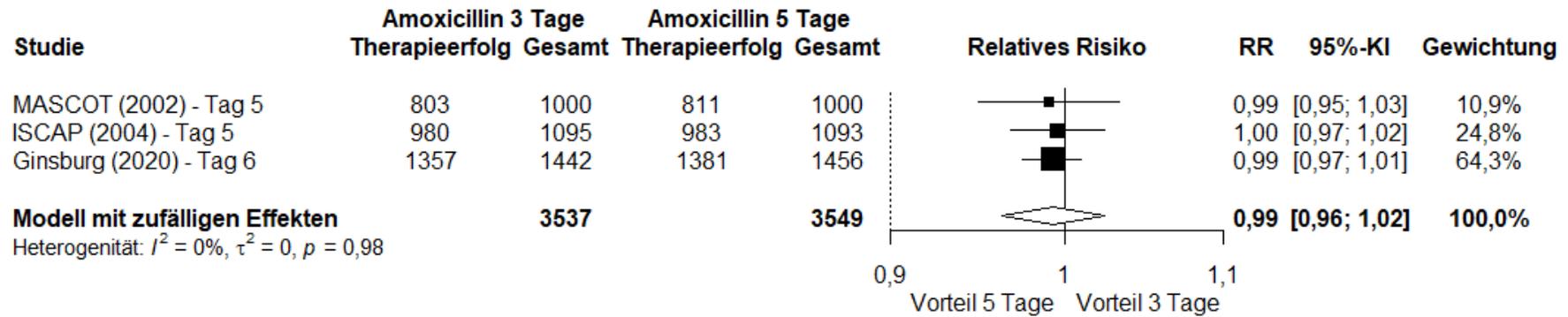


Abbildung 7: Metaanalyse zum Endpunkt Therapieerfolg bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage, früherer Auswertungszeitpunkt

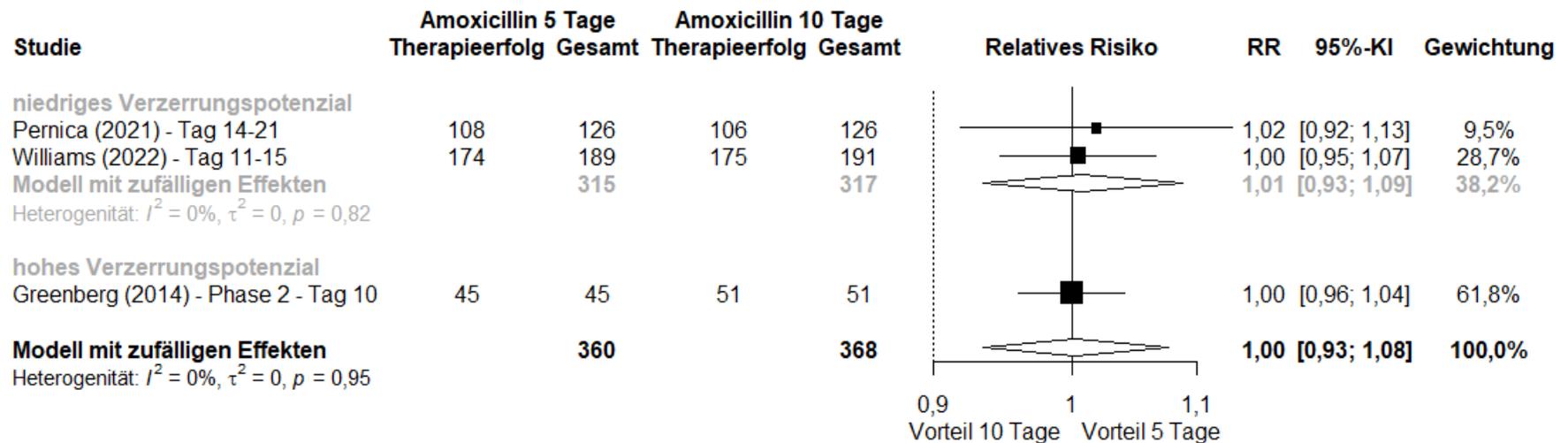


Abbildung 8: Metaanalyse zum Endpunkt Therapieerfolg bei CAP für Amoxicillin 5 vs. 10 Tage, vorrangiger relevanterer Auswertungszeitpunkt

Sensitivitätsanalysen zu Therapieerfolg bei CAP

Es wurden 2 Sensitivitätsanalysen wegen Zweifeln an der Übertragbarkeit der Studie von MASCOT (2002) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 und Abbildung 10 dargestellt.

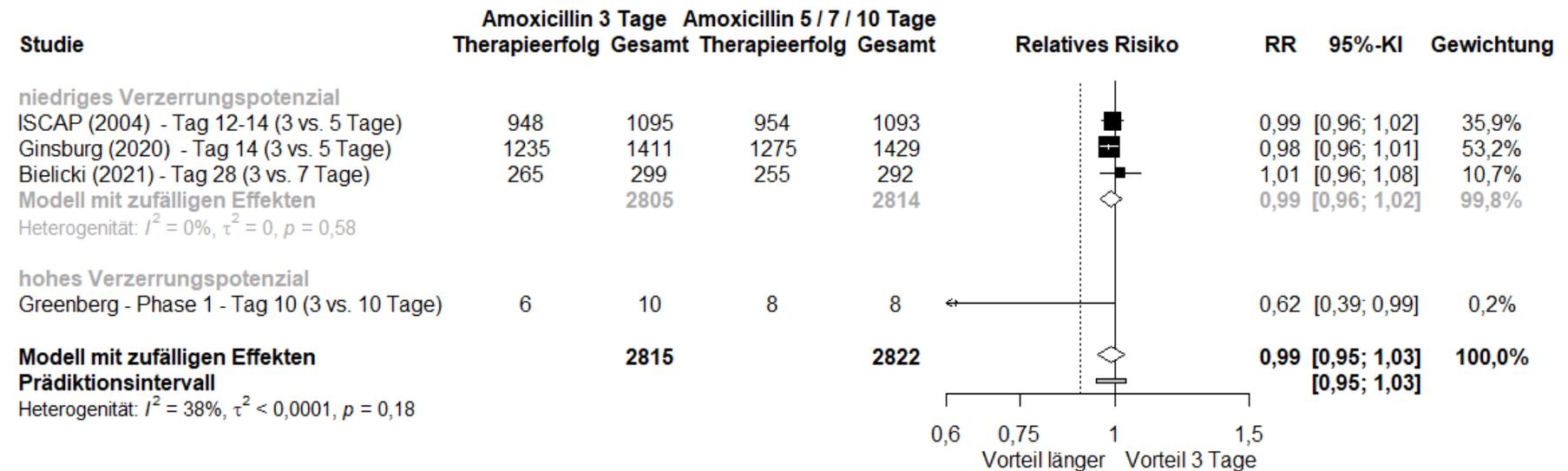


Abbildung 9: Metaanalyse zu Therapieerfolg bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage unter Ausschluss von MASCOT (2002), vorrangiger relevanterer Auswertungszeitpunkt

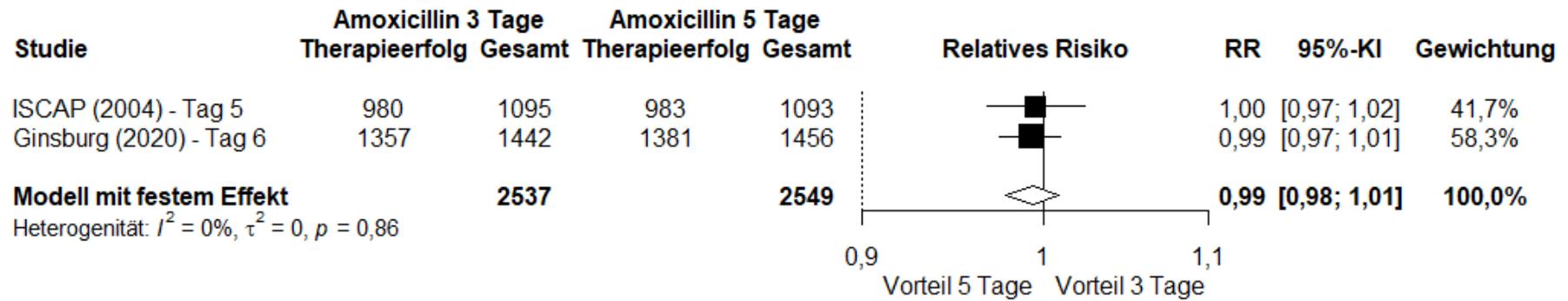


Abbildung 10: Metaanalyse zu Therapieerfolg bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage unter Ausschluss von MASCOT (2002), früherer Auswertungszeitpunkt

A3.3.2 Endpunkt Wiederauftreten der Infektion

A3.3.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Wiederauftreten der Infektion

Tabelle 24: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Wiederauftreten der Infektion (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | hoch | unklar ^a | unklar ^b | unklar ^{c,d} | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | |
| Ingvarsson (1982) | hoch | nein ^e | ja | unklar ^c | ja | hoch |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | hoch | unklar ^a | ja | unklar ^{c,d} | ja | hoch |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Mandel (1995) | hoch | unklar ^a | ja ^f | unklar ^{c,d} | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | |
| Hoberman (1997) | hoch | nein ^g | ja | unklar ^c | ja | hoch |
| Cohen (1998) | hoch | ja ^h | ja ^f | unklar ^c | ja | hoch |
| Hoberman (2016) | niedrig | ja | nein ⁱ | unklar ^j | ja | hoch |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | |
| Jones (1986) | hoch | unklar ^a | unklar ^b | unklar ^{c,d} | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | hoch | unklar ^a | nein ⁱ | unklar ^{c,d} | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | |
| Gooch (1996) | hoch | ja | nein ⁱ | unklar ^c | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | |
| Adam (2000) | Keine Angabe zum Endpunkt Wiederauftreten in der Studie berichtet (trotz Nennung im Methoden-Teil als sekundären Endpunkt). | | | | | |
| Cohen (2000) | hoch | ja ^h | ja | unklar ^c | ja | hoch |

Tabelle 24: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Wiederauftreten der Infektion (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| MASCOT (2002) | niedrig | ja | nein ^k | unklar ^c | ja | hoch |
| ISCAP (2004) | niedrig | ja ^h | ja | unklar ^c | ja | niedrig |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | niedrig | ja | nein ^k | ja | ja | hoch |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | Keine Angabe zum Endpunkt Wiederauftreten in der Studie berichtet. | | | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 1 ^l | Keine Angabe zum Endpunkt Wiederauftreten in dieser Studienphase berichtet. | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 2 ^l | hoch | ja | nein ⁱ | unklar ^{d,m} | ja | hoch |
| Pernica (2021) | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | Keine Angabe zum Endpunkt Wiederauftreten in der Studie berichtet. | | | | | |

Tabelle 24: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Wiederauftreten der Infektion (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|--|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| <p>a. Verblindung: Endpunkterheber und / oder Methode der Verblindung sind nicht explizit genannt.</p> <p>b. ITT-Prinzip: Der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten ist unklar.</p> <p>c. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Es liegen keine Informationen zu prospektiv geplanten Endpunkten vor (weder Studienprotokoll noch Studienregistereintrag verfügbar).</p> <p>d. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Keine ausreichenden Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts, für den mehrere Operationalisierungen denkbar sind.</p> <p>e. Verblindung: Keine Angaben, ob eine Verblindung stattgefunden hat und kein Placebo.</p> <p>f. ITT-Prinzip: Der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten ist insgesamt kleiner als 10% und der Unterschied der Anteile zwischen den Gruppen ist kleiner als 5% (ITT oder PP).</p> <p>g. Verblindung: Es fand keine Verblindung (kein Placebo) der Patientinnen und Patienten statt (sondern nur der Ärzte) und der Endpunkt war zum Teil von patientenberichteten Kriterien abhängig.</p> <p>h. Verblindung: Durch die Beschreibung des Studienaufbaus und der Operationalisierung des Endpunktes wird klar, dass die Endpunkterheber verblindet waren.</p> <p>i. ITT-Prinzip: Der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten ist insgesamt größer als 10% und / oder der Unterschied der Anteile zwischen den Gruppen ist größer als 5 Prozentpunkte.</p> <p>j. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Von 2 prospektiv im Studienprotokoll festgelegten Zeitpunkten für diesen Endpunkt wird nur 1 berichtet.</p> <p>k. ITT-Prinzip: Hier werden nur Teilnehmende betrachtet, die zum ersten Auswertungszeitpunkt einen klinischen Erfolg hatten. Diese entsprechen <90% der randomisierten Patientinnen und Patienten.</p> <p>l. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle</p> <p>m. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Für Greenberg (2014) liegt ein Studienregistereintrag vor. Dieser beschreibt allerdings nur den Vergleich 3 vs. 10 Tage Amoxicillin, nicht aber 5 vs. 10 Tage Amoxicillin. Zudem wurden keine sekundären Endpunkte genannt.</p> | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; ISCAP: Indian Study for CAP; ITT: Intention-to-treat-Analyse; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; PP: Per-Protocol-Analyse; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia</p> | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: Hospitalisierung: Krankenhausaufnahme; ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; Operationalisierung: Konkretisierung nach klaren Kriterien; PP-Analyse: Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; prospektiv: im Vorhinein</p> | | | | | | |

A3.3.2.2 Ergebnisse Akute Otitis media**Ergebnisse zu Wiederauftreten der Infektion**

Tabelle 25: Ergebnisse – Endpunkt 2: Wiederauftreten der Infektion bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|---|------------------|---|-------------------|------------------|---|-------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Akute Otitis Media – Kinder | | | | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 14 ^{d,e} | 46 | 5 | 10,9 ^a | 55 | 3 | 5,4 ^a | 1,99 | [0,50; 7,90] | 0,326 |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Ingvarsson (1982)^f | | | | | | | | | |
| Tag 10 – 1 Monat ^g | 66 | 4 | 6,1 ^a | 68 | 4 | 5,9 ^a | 1,03 | [0,27; 3,95] | 0,965 |
| Tag 10 – 6 Monate ^{g,h} | 66 | 20 | 30,3 ^a | 68 | 19 | 27,9 ^a | 1,08 | [0,64; 1,84] | 0,764 |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – 18 Monate ^{d,g} (Median: 12 Monate) | 42 | 8 | 19,1 ^a | 42 | 7 | 16,7 ^a | 1,14 | [0,46; 2,87] | 0,776 |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Mandel (1995) | | | | | | | | | |
| Tag 10 – Tag 20 ^{g,i} | 93 | 5 | 5,4 | 88 | 3 | 3,4 | 1,58 | [0,39; 6,40] | 0,524 |
| Tag 10 – Tag 90 ^{h,i,j,k} | 86 ^l | 39 | 45,4 ^a | 85 | 33 | 38,8 ^a | 1,17 | [0,82; 1,66] | 0,389 |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | | | | |
| Hoberman (1997) | | | | | | | | | |
| Tag 10 – Tag 38 ^g | 293 | 32 | 10,9 | 287 | 51 | 17,8 | 0,61 | [0,41; 0,93] | 0,020 |

Tabelle 25: Ergebnisse – Endpunkt 2: Wiederauftreten der Infektion bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | |
|--|---|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | Erhebungszeitraum | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | | n | % | | n | % | | | |
| Cohen (1998) | | | | | | | | | | |
| Tag 14 – Tag 42 ^k | 141 ^m | 20 | 14,2 | 139 ^m | 28 | 20,1 | 0,70 | [0,42; 1,19] | 0,189 | |
| Hoberman (2016) | | | | | | | | | | |
| Tag 1 – 2 Monate | Keine Angabe zu Wiederauftreten in diesem Zeitraum in der Studie berichtet (trotz Nennung im Studien-Protokoll als sekundäres Ergebnis) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Gesamte Saison (1. Oktober – 31. Mai) ^k | 219 | 86 | 39,3 ^a | 238 | 103 | 43,3 ^a | 0,91 | [0,73; 1,13] | 0,386 | |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | | |
| Jones (1986) | | | | | | | | | | |
| Tag 7 – Tag 42 ^{k,o} | 45 | 8 | 17,8 ^a | 51 | 8 | 15,7 ^a | 1,13 | [0,46; 2,77] | 0,784 | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | | | | | | | | | | |
| Tag 10 – Tag 13 ^k | 60 | 0 | 0,0 ^a | 72 | 1 | 1,4 ^a | 0,40 | [0,02; 9,63] | 0,572 | |
| Tag 14 – Tag 30 ^k | 48 | 6 | 12,5 ^a | 60 | 9 | 15,0 ^a | 0,83 | [0,32; 2,18] | 0,710 | |
| Tag 31 – Tag 60 ^k | 41 | 4 | 9,8 ^a | 53 | 6 | 11,3 ^a | 0,86 | [0,26; 2,85] | 0,808 | |
| Tag 61 – Tag 90 ^k | 38 | 2 | 5,3 ^a | 49 | 4 | 8,2 ^a | 0,64 | [0,12; 3,34] | 0,601 | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | | | | | |
| Gooch (1996) | | | | | | | | | | |
| Tag 14 – Tag 28 ^k | 147 | 20 | 13,6 ^a | 173 | 20 | 11,6 ^a | 1,18 | [0,66; 2,10] | 0,582 | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | | | | | |
| Adam (2000) | | | | | | | | | | |
| Keine Angabe zu Wiederauftreten in der Studie berichtet (trotz Nennung im Methoden-Teil als sekundären Endpunkt) | | | | | | | | | | |

Tabelle 25: Ergebnisse – Endpunkt 2: Wiederauftreten der Infektion bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | |
|--|-------------------|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | Erhebungszeitraum | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | | n | % | | n | % | | | |
| Cohen (2000) | | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 42 ^k | 157 | 23 | 14,6 | 172 | 28 | 16,3 | 0,90 | [0,54; 1,49] | 0,684 | |
| <p>a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.</p> <p>b. Das Relative Risiko, das Konfidenzintervall und der p-Wert wurden selbst berechnet.</p> <p>c. Die n-Zahl wurde aus gegebenen Prozentzahlen und gegebenen N selbst berechnet.</p> <p>d. Die Studie definiert nicht genau, in welchem Zeitraum Wiederauftreten erfasst wird. Insbesondere der Startzeitpunkt bleibt unklar. Daher wird der Studienbeginn als frühester Zeitpunkt zugrunde gelegt.</p> <p>e. Meistrup-Larsen (1983) gibt keine klaren Gruppengrößen für diesen Endpunkt an. Daher wurde die ITT-Population des primären Ergebnisses (Therapieerfolg) zugrunde gelegt.</p> <p>f. Ingvarsson (1982) bestand aus 2 Phasen. Nur die 2. Phase untersuchte Penicillin V 5 vs. 10 Tage in gleicher Dosierung und wurde hier betrachtet.</p> <p>g. Es wurde die ITT-Analyse verwendet. Bei Hoberman (1997) lag ebenfalls eine PP-Analyse vor und lieferte vergleichbare Ergebnisse.</p> <p>h. Dieser Endpunkt schließt Ereignisse im genannten kürzeren Nachbeobachtungszeitraum ein.</p> <p>i. Mandel (1995): Zwischen Tag 10 und Tag 20 wird eine Gruppe mit Antibiotikum, die andere mit einem Placebo behandelt.</p> <p>j. Mandel (1995) präsentiert widersprüchliche Zahlen zu Teilnehmenden mit mindestens zweimaligem Wiederauftreten (Text vs. Tabelle 6). Die hier präsentierten Daten beziehen sich auf Tabelle 6 der Publikation.</p> <p>k. Es wurde eine PP-Analyse verwendet. Eine ITT-Analyse lag nicht vor. Bei Berücksichtigung von >90% der randomisierten Teilnehmenden kann das ITT-Prinzip dennoch adäquat umgesetzt sein (siehe Tabelle 24).</p> <p>l. Mandel (1995) bezieht sich lediglich auf Kinder, die an Tag 10 beurteilt werden konnten und mind. eine Follow-up-Untersuchung erhalten haben. Die Zahl der nicht-berücksichtigten Teilnehmenden stimmt daher nicht mit den Studienabbrüchen in Tabelle 2 überein.</p> <p>m. Cohen (1998) verwendet als Bezugsgruppe nur die Kinder mit Therapieerfolg an Tag 12-14.</p> <p>o. Jones (1986) nennt lediglich Episoden von Wiederauftreten von AOM. Zur Anzahl der Personen mit erneuten Episoden werden keine Angaben gemacht.</p> | | | | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); ITT: Intention-to-treat-Analyse; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PP: Per-Protocol-Analyse</p> | | | | | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; PP-Analyse: Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; Randomisierung: Zufällige Zuteilung zu den Studienarmen</p> | | | | | | | | | | |

Metaanalyse zu Wiederauftreten der Infektion bei AOM

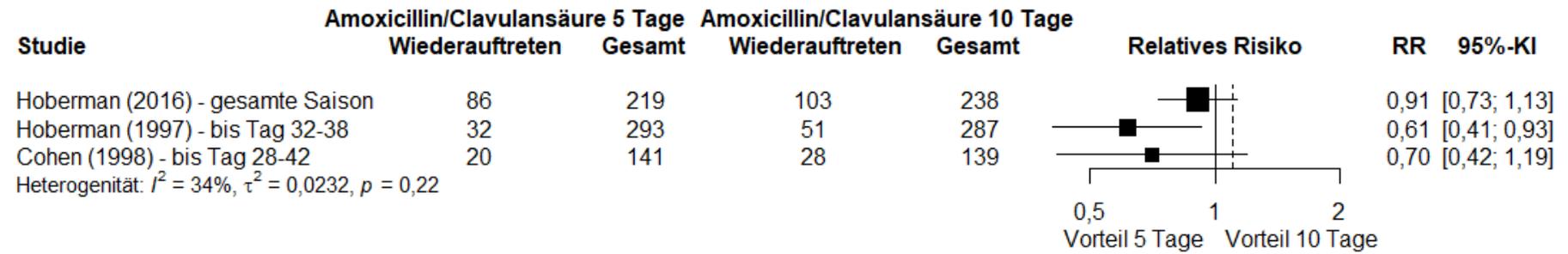


Abbildung 11: Qualitative Zusammenfassung zum Endpunkt Wiederauftreten der Infektion bei AOM für Amoxicillin-Clavulansäure 5 vs. 10 Tage

A3.3.2.3 Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung**Ergebnisse zu Wiederauftreten der Infektion**

Tabelle 26: Ergebnisse – Endpunkt 2: Wiederauftreten der Infektion bei CAP (mehrseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|--|-------------------|---|------------------|-------------------|---|------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| MASCOT (2002) | | | | | | | | | |
| Tag 5 – Tag 14 ^c | 803 ^d | 12 | 1,5 ^a | 811 ^d | 13 | 1,6 ^a | 0,93 | [0,43; 2,03] | 0,860 |
| ISCAP (2004) | | | | | | | | | |
| Tag 6 – Tag 14 ^{e,f} | 1095 | 58 | 5,3 | 1093 | 48 | 4,4 | 1,21 | [0,83; 1,75] | 0,325 |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | | | | | | | | | |
| Tag 7 – Tag 14 ^c | 1326 ^g | 91 | 6,9 | 1354 ^g | 79 | 5,8 | 1,18 | [0,88; 1,57] | 0,276 |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | | | | | | | | | |
| Keine Angabe zu Wiederauftreten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Greenberg (2014) - 1^h | | | | | | | | | |
| Keine Angabe zu Wiederauftreten in dieser Studienphase berichtet | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Greenberg (2014) - 2^h | | | | | | | | | |
| Tag 5 – Tag 35 ^c | 42 | 0 | 0,0 ^a | 49 | 0 | 0,0 ^a | Nicht berechenbar | | |
| Pernica (2021) | | | | | | | | | |
| Tag 14 – Tag 30 ^{e,i} | 129 | 11 | 8,5 | 125 | 12 | 9,6 | 0,89 | [0,41; 1,94] | 0,766 |

Tabelle 26: Ergebnisse – Endpunkt 2: Wiederauftreten der Infektion bei CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|---|------------------|---|------------------|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | | % | | | |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | | | | | | | |
| Keine Angabe zu Wiederauftreten in der Studie berichtet | | | | | | | |
| <p>a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.</p> <p>b. Das Relative Risiko, das Konfidenzintervall und der p-Wert wurden selbst berechnet.</p> <p>c. Es wurde eine PP-Analyse verwendet. Es wurden nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten ausgewertet. Eine ITT-Analyse lag nicht vor. Bei Berücksichtigung von >90% der randomisierten Teilnehmenden kann das ITT-Prinzip dennoch adäquat umgesetzt sein (siehe Tabelle 24).</p> <p>d. MASCOT (2002) verwendet als Bezugsgruppe nur die Geheilten an Tag 5.</p> <p>e. Es wurde die ITT-Analyse verwendet. Alle eingeschlossenen Teilnehmenden werden deshalb in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>f. ISCAP (2004) nennt widersprüchliche Angaben zum Wiederauftreten im Flow-Chart und in Tabelle 2. Die Angaben hier beruhen aus den Angaben der Tabelle 2 der Publikation.</p> <p>g. Ginsburg (2020) verwendet als Bezugsgruppe nur die Geheilten an Tag 6.</p> <p>h. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle</p> <p>i. Pernica (2021) gibt zwar eine ITT-Analyse an, allerdings fehlen Daten von Teilnehmenden, die auch in der Auswertung dann unberücksichtigt bleiben.</p> | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; ISCAP: Indian Study for CAP; ITT: Intention-to-treat-Analyse; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PP: Per-Protocol-Analyse; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia</p> | | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; PP-Analyse: Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; Randomisierung: Zufällige Zuteilung auf die Studienarme</p> | | | | | | | |

Metaanalyse zu Wiederauftreten der Infektion bei CAP

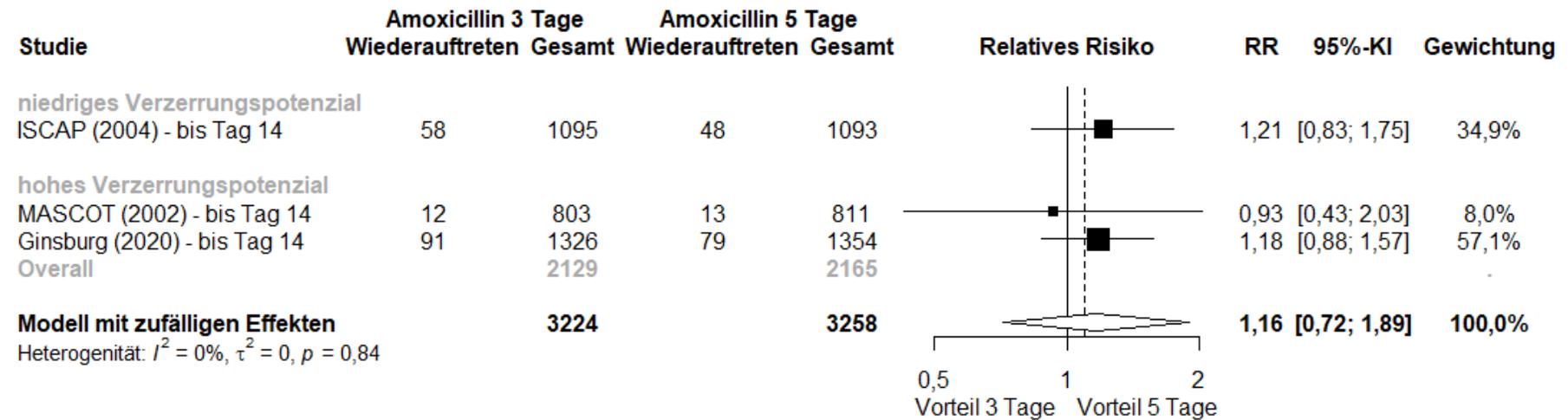


Abbildung 12: Metaanalyse zum Endpunkt Wiederauftreten der Infektion bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage

A3.3.3 Endpunkt Mortalität

A3.3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Mortalität

Tabelle 27: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Mortalität (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|--|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | |
| Ingvarsson (1982) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | hoch | ja ^a | ja | unklar ^b | ja | hoch |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Mandel (1995) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | |
| Hoberman (1997) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | |
| Cohen (1998) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | |
| Hoberman (2016) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | |
| Jones (1986) | hoch | ja ^a | unklar ^c | unklar ^b | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | |
| Gooch (1996) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | |
| Adam (2000) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | |
| Cohen (2000) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| MASCOT (2002) | niedrig | ja | ja ^d | unklar ^b | ja | niedrig |
| ISCAP (2004) | niedrig | ja | ja ^d | unklar ^b | ja | niedrig |

Tabelle 27: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Mortalität (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|--|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | niedrig | ja | ja ^d | ja | ja | niedrig |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Greenberg (2014) - 1 ^e | hoch | ja | ja | unklar ^f | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Greenberg (2014) - 2 ^e | hoch | ja | ja | unklar ^f | ja | hoch |
| Pernica (2021) | niedrig | ja ^a | ja | ja | ja | niedrig |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | niedrig | ja | ja ^d | ja | ja | niedrig |
| <p>a. Verblindung: Es ist unwahrscheinlich, dass das Wissen über die erhaltene Behandlung den Endpunkterheber bei der Endpunkterhebung beeinflussen kann.</p> <p>b. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Es liegen keine Informationen zu prospektiv geplanten Endpunkten vor (weder Studienprotokoll noch Studienregistereintrag verfügbar).</p> <p>c. ITT-Prinzip: Der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten ist unklar.</p> <p>d. ITT-Prinzip: Der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten ist insgesamt kleiner als 10% und der Unterschied der Anteile zwischen den Gruppen ist kleiner als 5 Prozentpunkte (ITT oder PP).</p> <p>e. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle.</p> <p>f. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Für Greenberg (2014) liegt ein Studienregistereintrag vor. Dieser beschreibt allerdings nur den Vergleich 3 vs. 10 Tage Amoxicillin, nicht aber 5 vs. 10 Tage Amoxicillin. Zudem wurden keine sekundären Endpunkte genannt.</p> | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; ISCAP: Indian Study for CAP; ITT: Intention-to-treat-Analyse; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; PP: Per-Protocol-Analyse; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia</p> | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; Operationalisierung: Konkretisierung nach klaren Kriterien; PP-Analyse: Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; Prospektiv: im Vorhinein</p> | | | | | | |

A3.3.3.2 Ergebnisse Akute Otitis media**Ergebnisse zu Mortalität**

Tabelle 28: Ergebnisse – Endpunkt 3: Mortalität bei AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | | |
|--|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Akute Otitis Media – Kinder | | | | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | | | | | | | | | |
| Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Ingvarsson (1982)^c | | | | | | | | | |
| Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | | | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 10 ^{d,e} | 42 | 0 | 0,0 ^a | 42 | 0 | 0,0 ^a | | Nicht berechenbar | |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Mandel (1995) | | | | | | | | | |
| Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | | | | |
| Hoberman (1997) | | | | | | | | | |
| Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | | | | | |
| Cohen (1998) | | | | | | | | | |
| Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | | | | | |

Tabelle 28: Ergebnisse – Endpunkt 3: Mortalität bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | | |
|---|--|---|------------------|------------------|---|------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Hoberman (2016) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | | | | |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | |
| Jones (1986) Tag 1 – Tag 7 ^{d,e,f} | 47 | 0 | 0,0 ^a | 51 | 0 | 0,0 ^a | Nicht berechenbar | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | | | | |
| Gooch (1996) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | | | | |
| Adam (2000) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | | | | |
| Cohen (2000) | Keine Angabe zu Todesfällen in der Studie berichtet oder ableitbar | | | | | | | | |

Tabelle 28: Ergebnisse – Endpunkt 3: Mortalität bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|---|------------------|---|------------------|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | | % | | | |
| <p>a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.</p> <p>b. Das Relative Risiko, das Konfidenzintervall und der p-Wert wurden selbst berechnet</p> <p>c. Ingvarsson (1982) bestand aus 2 Phasen. Nur die 2. Phase untersuchte Penicillin V 5 vs. 10 Tage in gleicher Dosierung und wurde hier betrachtet.</p> <p>d. Es wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden deshalb in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>e. Die Studie macht keine explizite Angabe zu Todesfällen, aber die Daten sind aus Berichten über unerwünschte Ereignisse / Studien- / Therapieabbrüche mit hoher Wahrscheinlichkeit abzuleiten.</p> <p>f. Jones (1986) berichtet von 100 randomisierten Patientinnen und Patienten, und 2 Ausschlüssen ohne Angabe der Gruppe. Hier werden nur die zweifelsfrei einer Gruppe zuzuordnenden Studienteilnehmenden als Bezugsgruppe genommen.</p> | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); ITT: Intention-to-treat-Analyse; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten</p> | | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; Randomisierung: Zufällige Zuteilung zu den Studienarmen</p> | | | | | | | |

A3.3.3.3 Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung**Ergebnisse zu Mortalität**

Tabelle 29: Ergebnisse – Endpunkt 3: Mortalität bei CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | | |
|--|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| MASCOT (2002) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 14 ^c | 1000 | 0 | 0,0 ^a | 1000 | 1 | 0,1 ^a | 0,33 | [0,01; 8,17] | 0,501 |
| ISCAP (2004) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 14 ^c | 1095 | 0 | 0,0 ^a | 1093 | 0 | 0,0 ^a | | Nicht berechenbar | |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 14 ^c | 1497 | 1 | 0,1 ^a | 1503 | 2 | 0,1 ^a | 0,50 | [0,05; 5,53] | 0,573 |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 28 ^c | 299 | 0 | 0,0 ^a | 292 | 0 | 0,0 ^a | | Nicht berechenbar | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Greenberg (2014) - 1^d | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 35 ^{c,e} | 12 | 0 | 0,0 ^a | 13 | 0 | 0,0 ^a | | Nicht berechenbar | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Greenberg (2014) - 2^d | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 35 ^{c,e} | 56 | 0 | 0,0 ^a | 59 | 0 | 0,0 ^a | | Nicht berechenbar | |
| Pernica (2021) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 21 ^{c,e} | 140 | 0 | 0,0 ^a | 141 | 0 | 0,0 ^a | | Nicht berechenbar | |

Tabelle 29: Ergebnisse – Endpunkt 3: Mortalität bei CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|---|------------------|---|------------------|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | | % | | | |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 30 ^c | 189 | 0 | 0,0 ^a | 191 | 0 | 0,0 ^a | Nicht berechenbar |
| <p>a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.</p> <p>b. Das Relative Risiko, das Konfidenzintervall und der p-Wert wurden selbst berechnet.</p> <p>c. Es wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden deshalb in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>d. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle.</p> <p>e. Die Studie macht keine explizite Angabe zu Todesfällen, aber Daten sind aus Berichten über unerwünschte Ereignisse / Studien- / Therapieabbrüche mit hoher Wahrscheinlichkeit abzuleiten.</p> | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: <i>CAP</i>: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); <i>CAP-IT</i>: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; <i>ISCAP</i>: Indian Study for CAP; <i>ITT</i>: Intention-to-treat-Analyse; <i>MASCOT</i>: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; <i>KI</i>: Konfidenzintervall; <i>n</i>: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; <i>N</i>: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; <i>SCOUT-CAP</i>: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia</p> | | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: <i>ITT-Analyse</i>: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt</p> | | | | | | | |

Metaanalyse zu Mortalität bei CAP

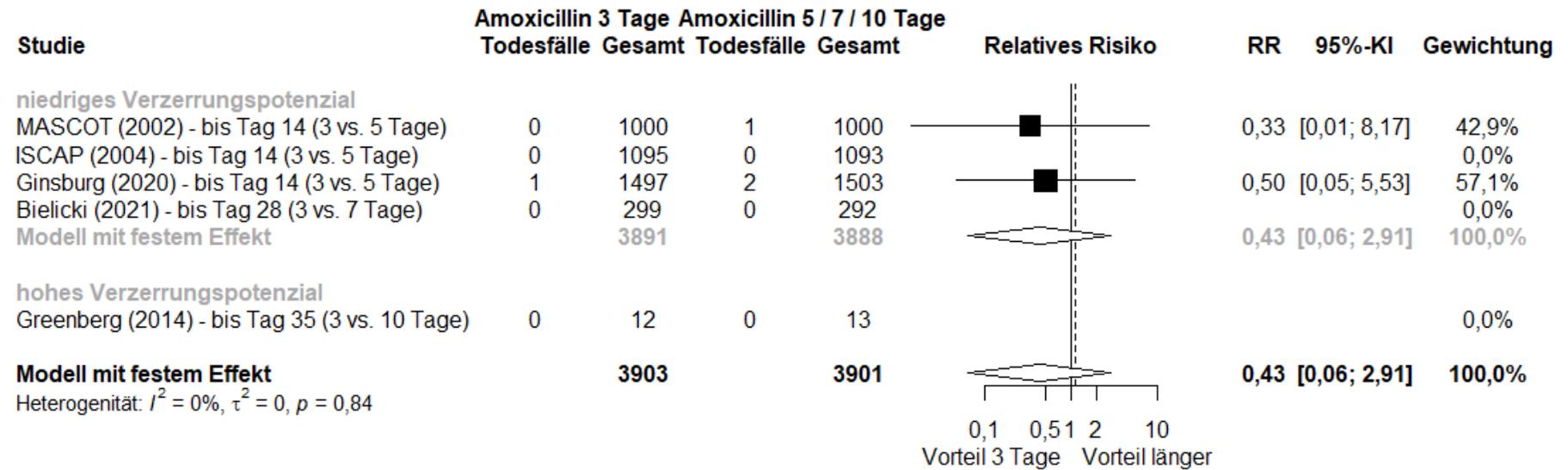


Abbildung 13: Metaanalyse zum Endpunkt Mortalität bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 / 7 / 10 Tage

A3.3.4 Endpunkt unerwünschte Ereignisse

A3.3.4.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 30: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Unerwünschte Ereignisse (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | Keine Angaben zum Endpunkt UE in der Studie berichtet | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | |
| Ingvarsson (1982) | UE werden in der Studie nur gesammelt für alle Gruppen und Phasen berichtet | | | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | hoch | ja ^a | ja | unklar ^b | ja | hoch |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Mandel (1995) ^c | hoch | unklar ^d | nein ^e | unklar ^b | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | |
| Hoberman (1997) | hoch | nein ^f | ja ^g | unklar ^b | ja | hoch |
| Cohen (1998) | hoch | ja ^a | ja ^g | unklar ^b | nein ^h | hoch |
| Hoberman (2016) | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | |
| Jones (1986) | Keine Angaben zum Endpunkt UE in der Studie berichtet | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | UE (mit Studienabbruch) werden in der Studie nur gesammelt für alle Gruppen berichtet | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | |
| Gooch (1996) | hoch | ja ^a | ja | unklar ^b | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | |
| Adam (2000) | hoch | unklar ^d | ja | unklar ^b | ja | hoch |
| Cohen (2000) | hoch | ja ^a | ja ^g | unklar ^b | ja | hoch |

Tabelle 30: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Unerwünschte Ereignisse (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| MASCOT (2002) | niedrig | ja | unklar ⁱ | unklar ^b | ja | niedrig |
| ISCAP (2004) | niedrig | ja ^a | unklar ⁱ | nein ^{b,j} | ja | hoch |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | Keine nach ambulant / stationär stratifizierten Angaben zum Endpunkt UE in der Studie berichtet | | | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 1 ^{k,l} | hoch | unklar ^d | ja | unklar ^m | ja | hoch |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 2 ^k | Keine Angaben zum Endpunkt UE in der Studie berichtet | | | | | |
| Pernica (2021) | niedrig | unklar ⁿ | ja | ja | ja | niedrig |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | niedrig | ja | ja | unklar ^o | ja | niedrig |

Tabelle 30: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Unerwünschte Ereignisse (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|--|--|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| <p>a. Verblindung: Durch die Beschreibung des Studienaufbaus und der Operationalisierung des Endpunktes wird klar, dass die Endpunkterheber verblindet waren.</p> <p>b. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Es liegen keine Informationen zu prospektiv geplanten Endpunkten vor (weder Studienprotokoll noch Studienregistereintrag verfügbar).</p> <p>c. Mandel (1995): Es wird nur von unerwünschten Ereignissen bezogen auf AOM-Episoden berichtet, nicht jedoch bezogen auf Teilnehmende (einige Teilnehmende hatten mehrere AOM-Episoden).</p> <p>d. Verblindung: Endpunkterheber und / oder Methode der Verblindung nicht explizit genannt.</p> <p>e. ITT-Prinzip: Der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten ist insgesamt größer als 10% und / oder der Unterschied der Anteile zwischen den Gruppen ist größer als 5 Prozentpunkte.</p> <p>f. Verblindung: Es fand keine Verblindung (kein Placebo) der Patientinnen und Patienten statt und der Endpunkt war stark von patientenberichteten Kriterien abhängig.</p> <p>g. ITT-Prinzip: Der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten ist insgesamt kleiner als 10% und der Unterschied zwischen den Gruppen ist kleiner als 5 Prozentpunkte (ITT oder PP).</p> <p>h. Fehlen sonstiger Aspekte: Durchfall wird in der Studie als häufigste UE genannt, aber es gibt bereits statistisch signifikante erheblich unterschiedliche Baseline-Werte zwischen den Gruppen bei Durchfall.</p> <p>i. ITT-Prinzip: Der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten ist unklar.</p> <p>j. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Nur ein Teil der Daten wird in extrahierbarer Form dargestellt.</p> <p>k. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle.</p> <p>l. Greenberg (2014) berichtet in dieser Studienphase lediglich über eine aufgetretene Hospitalisierung.</p> <p>m. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Für Greenberg (2014) liegt ein Studienregistereintrag vor. Dieser beschreibt allerdings nur den Vergleich 3 vs. 10 Tage Amoxicillin, nicht aber 5 vs. 10 Tage Amoxicillin. Zudem wurden keine sekundären Endpunkte genannt.</p> <p>n. Verblindung: Bei möglicherweise Medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen war eine Aufhebung der Verblindung durch den behandelnden Arzt möglich, wenn dieser es für nötig hielt.</p> <p>o. Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Nicht jede prospektiv im Studienprotokoll festgelegte Operationalisierung für diesen Endpunkt wird berichtet.</p> | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; ISCAP: Indian Study for CAP; ITT: Intention-to-treat-Analyse; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; PP: Per-Protocol-Analyse; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; Operationalisierung: Konkretisierung nach klaren Kriterien; PP-Analyse: Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; prospektiv: im Vorhinein</p> | | | | | | |

A3.3.4.2 Ergebnisse Akute Otitis media**Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 31: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|---|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Akute Otitis Media – Kinder | | | | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zum Endpunkt UE in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Ingvarsson (1982)^d | | | | | | | | | |
| UE werden in der Studie nur gesammelt für alle Gruppen und Phasen berichtet | | | | | | | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 10 ^{e,f,g} | 42 | 4 | 9,5 ^a | 42 | 1 | 2,4 ^a | 4,00 | [0,47; 34,31] | 0,206 |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Mandel (1995) | | | | | | | | | |
| Tag 11 – Tag 20 ^{h,i,j} | 103 ^k | 11 | 10,7 | 100 ^k | 2 | 2,0 | 5,34 | [1,21; 23,49] | 0,027 |
| - Durchfall | 103 ^k | 4 | 3,9 ^a | 100 ^k | 0 | 0,0 ^a | 8,74 | [0,48; 160,23] | 0,144 |
| - Übelkeit und/oder Erbrechen | 103 ^k | 3 | 2,9 ^a | 100 ^k | 0 | 0,0 ^a | 6,80 | [0,36; 129,92] | 0,203 |
| - Ausschlag | 103 ^k | 2 | 1,9 ^a | 100 ^k | 1 | 1,0 ^a | 1,94 | [0,18; 21,08] | 0,585 |
| - Appetitverlust | 103 ^k | 2 | 1,9 ^a | 100 ^k | 0 | 0,0 ^a | 4,86 | [0,24; 99,88] | 0,306 |
| - Verstopfung | 103 ^k | 0 | 0,0 ^a | 100 ^k | 1 | 1,0 ^a | 0,32 | [0,01; 7,85] | 0,488 |

Tabelle 31: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | |
|---|-------------------|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | Erhebungszeitraum | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | | n | % | | n | % | | | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | | | | | |
| Hoberman (1997) | | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 40 ^{e,i,l} | | | | | | | | | | |
| - Durchfall ^m | 293 | 32 | 10,9 ^a | 287 | 35 | 12,2 ^a | 0,90 | [0,57; 1,41] | 0,632 | |
| - Erbrechen | 293 | 21 ^c | 7,2 | 287 | 29 ^c | 10,1 | 0,71 | [0,41; 1,21] | 0,210 | |
| - Ausschlag | 293 | 15 ^c | 5,1 | 287 | 23 ^c | 8,0 | 0,64 | [0,34; 1,20] | 0,163 | |
| Cohen (1998) | | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 42 ^{e,n,o} | | | | | | | | | | |
| - Durchfall | 194 | 60 ^p | 30,9 | 188 | 55 ^p | 29,3 | 1,06 | [0,78; 1,44] | 0,722 | |
| - Ausschlag | 194 | 44 ^p | 22,7 ^a | 188 | 49 ^p | 26,1 ^a | 0,87 | [0,61; 1,24] | 0,442 | |
| - Studienabbrüche durch UE | 194 | 8 ^p | 4,1 ^a | 188 | 13 ^p | 6,9 ^a | 0,60 | [0,25; 1,41] | 0,237 | |
| - Studienabbrüche durch UE | 194 | 8 ^p | 4,1 ^a | 188 | 4 ^p | 2,1 ^a | 1,94 | [0,59; 6,33] | 0,273 | |
| Hoberman (2016) | | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 16 ^{e,q} | | | | | | | | | | |
| - Durchfall | 258 | 75 | 29,1 ^a | 257 | 78 | 30,4 ^a | 0,96 | [0,73; 1,25] | 0,751 | |
| - Dermatitis | 258 | 87 | 33,7 ^a | 257 | 85 | 33,1 ^a | 1,02 | [0,80; 1,30] | 0,876 | |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | | |
| Jones (1986) | | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zum Endpunkt UE in der Studie berichtet | | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | | | | | | | | | | |
| UE (mit Studienabbruch) werden in der Studie nur gesammelt für alle Gruppen berichtet | | | | | | | | | | |

Tabelle 31: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|---|------------------|---|-------------------|------------------|---|-------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | | | | |
| Gooch (1996) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 28 ^{e,o} | 242 | 48 ^p | 19,8 ^a | 235 | 37 ^p | 15,7 ^a | 1,26 | [0,85; 1,86] | 0,245 |
| - <i>Durchfall / weicher Stuhlgang</i> | 242 | 28 ^p | 11,6 ^a | 235 | 18 ^p | 7,7 ^a | 1,51 | [0,86; 2,66] | 0,152 |
| - <i>Erbrechen</i> | 242 | 16 ^p | 6,6 ^a | 235 | 9 ^p | 3,8 ^a | 1,73 | [0,78; 3,83] | 0,179 |
| - <i>Andere</i> | 242 | 12 ^p | 5,0 ^a | 235 | 17 ^p | 7,2 ^a | 0,69 | [0,33; 1,40] | 0,302 |
| - <i>Studienabbrüche durch UE</i> | 242 | 13 ^p | 5,4 ^a | 235 | 8 ^p | 3,4 ^p | 1,58 | [0,67; 3,74] | 0,300 |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | | | | |
| Adam (2000) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 28 ^{e,i} | 115 | 8 | 7,0 ^a | 113 | 4 | 3,5 | 1,97 | [0,61; 6,34] | 0,258 |
| - <i>Gastrointestinal</i> | 115 | 5 | 4,3 | 113 | 4 | 3,5 | 1,23 | [0,34; 4,46] | 0,755 |
| - <i>Psychiatrisch</i> | 115 | 1 | 0,9 | 113 | 0 | 0,0 | 2,95 | [0,12; 71,61] | 0,507 |
| - <i>Harnwege</i> | 115 | 1 | 0,9 | 113 | 0 | 0,0 | 2,95 | [0,12; 71,61] | 0,507 |
| - <i>Andere</i> | 115 | 1 | 0,9 | 113 | 0 | 0,0 | 2,95 | [0,12; 71,61] | 0,507 |
| Cohen (2000) | | | | | | | | | |
| Tag 1 – Tag 28 ^{e,o} | 224 | 26 | 11,6 | 222 | 36 | 16,2 | 0,72 | [0,45; 1,14] | 0,162 |
| - <i>Studienabbrüche durch UE</i> | 224 | 2 ^p | 0,9 ^a | 222 | 2 ^p | 0,9 ^a | 0,99 | [0,14; 6,97] | 0,993 |

Tabelle 31: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei AOM (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|--|------------------|---|------------------|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | | % | | | |
| <p>a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.</p> <p>b. Das Relative Risiko, das Konfidenzintervall und der p-Wert wurden selbst berechnet.</p> <p>c. Die n-Zahl wurde aus gegebenen Prozentzahlen und gegebenen N selbst berechnet.</p> <p>d. Ingvarsson (1982) bestand aus 2 Phasen. Nur die 2. Phase untersuchte Penicillin V 5 vs. 10 Tage in gleicher Dosierung und wurde hier betrachtet.</p> <p>e. Es wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden deshalb in der Auswertung berücksichtigt. Bei Cohen (1998) wurden 3 Teilnehmende in der Kontrollgruppe (Amoxicillin-Clavulansäure 10 Tage) aus dieser Analyse ausgeschlossen, da diese zu keinem Untersuchungszeitpunkt verfügbar waren. Bei Cohen (2000) wurden 2 Teilnehmende in der Interventionsgruppe (Cefpodoxim 5 Tage) aus dieser Analyse ausgeschlossen, da diese zu keinem Untersuchungszeitpunkt verfügbar waren sowie 1 Person in jeder Gruppe aufgrund von nicht-erhalten der Studienmedikation.</p> <p>f. Chaput de Saintonge (1982) berichtet nur über UE, die zum Therapieabbruch geführt haben. In allen Fällen wurde Durchfall (mit-)berichtet.</p> <p>g. Es wurden sowohl medikamentenassoziierte UE als auch sonstige UE durch die Studienautoren betrachtet.</p> <p>h. Es wurde eine PP-Analyse verwendet. Es wurden nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten ausgewertet. Eine ITT-Analyse lag nicht vor. Bei Berücksichtigung von >90% der randomisierten Teilnehmenden kann das ITT-Prinzip dennoch adäquat umgesetzt sein (siehe Tabelle 30).</p> <p>i. Es bleibt unklar, ob medikamentenassoziierte oder auch sonstige UE betrachtet wurden.</p> <p>j. Mandel (1995) berichtet über UE von Tag 1 – Tag 10 nur gesammelt inkl. des 3. Studienarmes.</p> <p>k. Mandel (1995) berichtet über UE der einzelnen AOM-Episoden und nicht über die UE der einzelnen Teilnehmenden.</p> <p>l. Hoberman (1997) gibt nur einzelne UE und keine gesammelten Daten an.</p> <p>m. Hoberman (1997) unterscheidet zwischen Durchfall wie im Studienprotokoll definiert und Studienabbruch aufgrund von Durchfall. Hier werden diese beiden Aspekte zusammengefasst betrachtet. Beide Aspekte lieferten vergleichbare Ergebnisse.</p> <p>n. Die Studie definiert nicht genau, in welchem Zeitraum UE erfasst werden. Daher wird der Studienbeginn als frühester Zeitpunkt zugrunde gelegt und der letzte Follow-up-Zeitpunkt als Ende.</p> <p>o. Die hier dargestellten Zahlen beziehen sich auf medikamentenassoziierte UE. Bei Cohen (1998) lagen auch Daten zu gesamten UE vor und bei Gooch (1996) lagen Daten zu Studienabbrüchen wegen jeglicher UE vor. Diese lieferten jeweils vergleichbare Ergebnisse.</p> <p>p. Die Anzahl der Betroffenen von einzelnen UE ergeben in Summe nicht die Anzahl der Betroffenen jeglicher UE, da entweder einige UE nicht einzeln berichtet wurden oder eine Person von mehreren UE betroffen sein kann.</p> <p>q. Hoberman (2016) gibt als UE nur Durchfall und Dermatitis an. Diese seien auch häufig zusammen aufgetreten. Die Dermatitis wird spezifiziert als Dermatitis im Windelbereich mit Notwendigkeit der Verschreibung topischer antifungaler Medikamente.</p> | | | | | | | |

Tabelle 31: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | | | |
|--|-------------------|------------------|---|---|------------------------------|---|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | Erhebungszeitraum | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | | n | % | | n | % | | | |
| Abkürzungen: <i>AOM</i> : Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); <i>ITT</i> : Intention-to-treat-Analyse; <i>KI</i> : Konfidenzintervall; <i>n</i> : Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; <i>N</i> : Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; <i>PP</i> : Per-Protocol-Analyse; <i>UE</i> : Unerwünschte Ereignisse Fachbegriffe: <i>antifungal</i> : gegen Pilze wirksam; <i>Dermatitis</i> : Entzündung der Haut; <i>Gastrointestinal</i> : Den Magen-Darm-Trakt betreffen; <i>ITT-Analyse</i> : Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; <i>PP-Analyse</i> : Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; <i>Randomisierung</i> : Zufällige Zuteilung zu den Studienarmen; <i>topisch</i> : auf die Haut aufgetragen | | | | | | | | | | |

Metaanalysen zu unerwünschten Ereignissen bei AOM

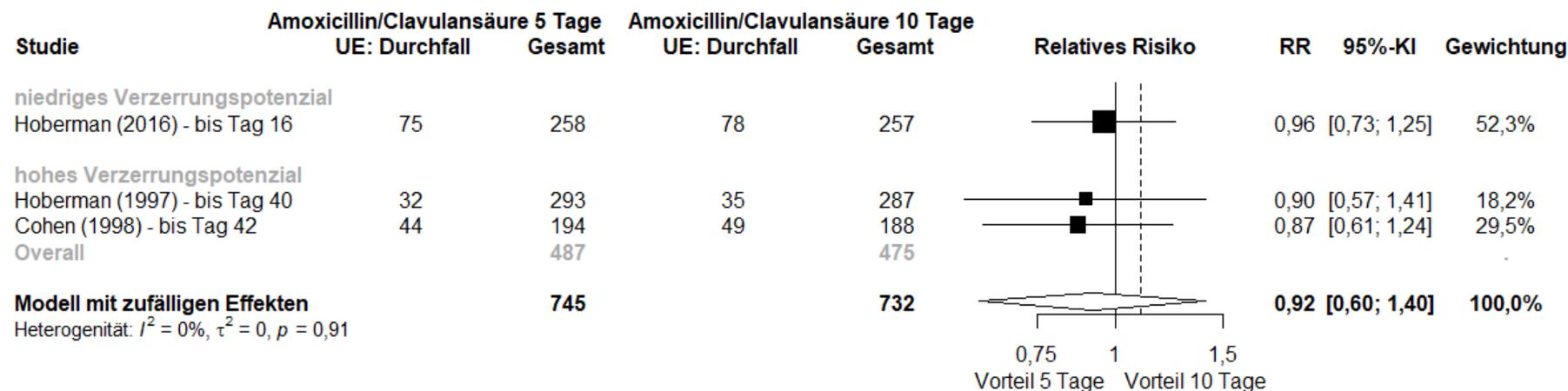


Abbildung 14: Metaanalyse zum UE Durchfall bei AOM für Amoxicillin-Clavulansäure 5 vs. 10 Tage

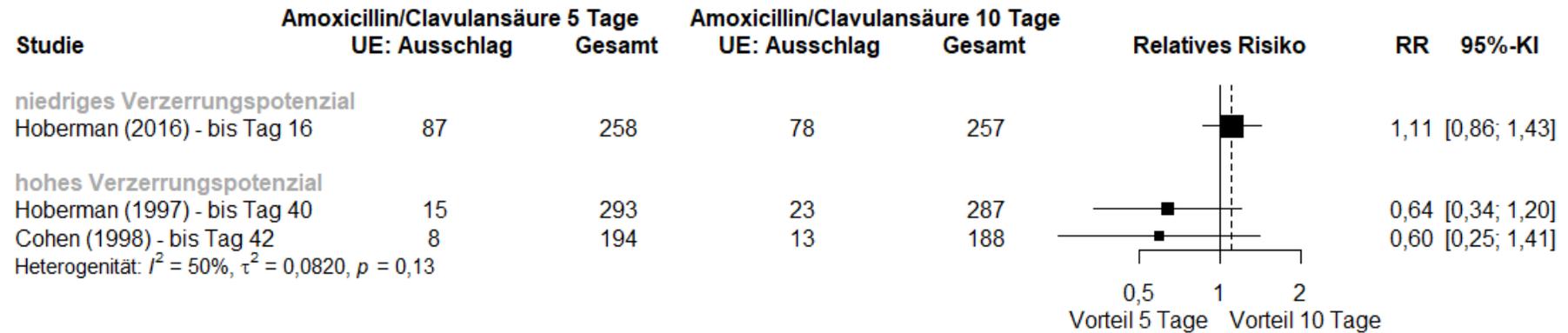


Abbildung 15: Qualitative Zusammenfassung zum UE Ausschlag bei AOM für Amoxicillin-Clavulansäure 5 vs. 10 Tage

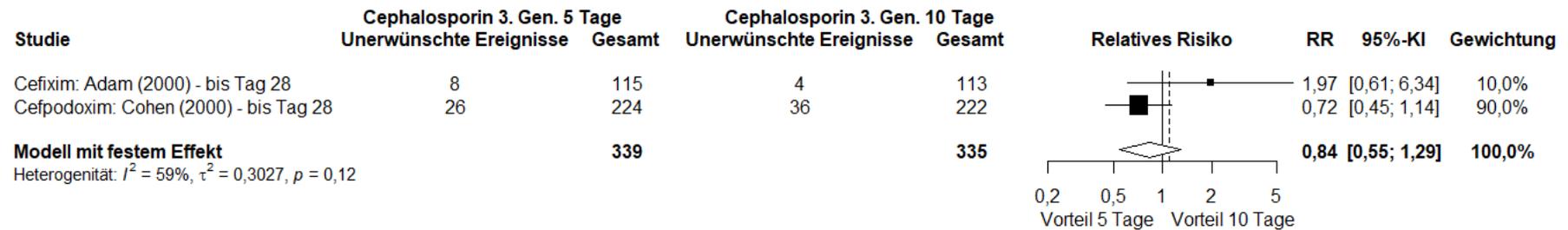


Abbildung 16: Metaanalyse zum Endpunkt (sonstige) unerwünschte Ereignisse bei AOM für Cephalosporine der 3. Generation 5 vs. 10 Tage

A3.3.4.3 Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung**Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 32: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Art der UE Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | | |
|--|------------------|---|-------------------|---|---|-------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| MASCOT (2002) | | | | | | | | | |
| Schwere UE Tag 1 – Tag 5 ^{c,d} | 1000 | 0 | 0,0 ^a | 1000 | 0 ^e | 0,0 ^a | Nicht berechenbar | | |
| Sonstige UE Tag 1 – Tag 5 ^{c,d} | 1000 | 115 | 11,5 ^a | 1000 | 133 | 13,3 ^a | 0,86 | [0,68; 1,09] | 0,223 |
| - Durchfall | | | | 235/2000 (11,8%); nicht gruppenspezifisch berichtet | | | | | |
| - Ausschlag | | | | 12/2000 (0,6%); nicht gruppenspezifisch berichtet | | | | | |
| - Erbrechen | | | | 1/2000 (<0,1%); nicht gruppenspezifisch berichtet | | | | | |
| ISCAP (2004) | | | | | | | | | |
| Schwere UE Tag 1 – Tag 14 ^{c,f} | 1095 | 0 | 0,0 ^a | 1093 | 0 | 0,0 ^a | Nicht berechenbar | | |
| Hospitalisierung ^g Tag 1 – Tag 14 ^{c,f} | 1095 | 18 | 1,6 ^a | 1093 | 23 | 2,1 ^a | 0,78 | [0,42; 1,44] | 0,428 |
| - Durchfall ^g | | | | 20/2188 (0,9%); nicht gruppenspezifisch berichtet | | | | | |
| - Giemen ^g | | | | 8/2188 (0,4%); nicht gruppenspezifisch berichtet | | | | | |
| - Ausschlag ^g | | | | 5/2188 (0,2%); nicht gruppenspezifisch berichtet | | | | | |
| - Andere ^g | | | | 8/2188 (0,4%); nicht gruppenspezifisch berichtet | | | | | |

Tabelle 32: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | |
|--|---------------------------------|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | Art der UE Erhebungszeitraum | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | | n | % | | n | % | | | |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | | | | | | | | | | |
| Schwere UE Tag 1 – Tag 14 ^{c,h,i} | 1497 | 20 | 1,3 | 1503 | 14 ^j | 0,9 ^a | 1,43 | [0,73; 2,83] | 0,298 | |
| Sonstige UE Tag 1 – Tag 14 ^{c,h} | 1497 | 394 ^k | 26,3 | 1503 | 455 ^k | 30,3 | 0,87 | [0,78; 0,97] | 0,016 | |
| - Magen-Darm- Infekt | 1497 | 176 ^k | 11,8 ^a | 1503 | 223 ^k | 14,8 ^a | 0,79 | [0,66; 0,95] | 0,013 | |
| - Oberer Atemwegsinfekt | 1497 | 113 ^k | 7,5 ^a | 1503 | 114 ^k | 7,6 ^a | 1,00 | [0,77; 1,28] | 0,970 | |
| - Ausschlag | 1497 | 32 ^k | 2,1 ^a | 1503 | 50 ^k | 3,3 ^a | 0,64 | [0,41; 1,00] | 0,048 | |
| - Andere | 1497 | 84 ^k | 5,6 ^a | 1503 | 88 ^k | 5,9 ^a | 0,96 | [0,72; 1,28] | 0,774 | |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | | | | | | | | | | |
| Keine nach ambulant / stationär stratifizierte Angaben zum Endpunkt UE in der Studie berichtet | | | | | | | | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | | |
| Greenberg (2014) - 1^l | | | | | | | | | | |
| Hospitalisierung ^m Tag 1 – Tag 30 ^c | 12 | 0 | 0,0 ^a | 13 | 1 | 7,7 | 0,36 | [0,02; 8,05] | 0,519 | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | | |
| Greenberg (2014) - 2^l | | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zum Endpunkt UE in der Studienphase berichtet | | | | | | | | | | |

Tabelle 32: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Art der UE Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | |
|---|---|---|-------------------|------------------|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Pernica (2021) | | | | | | | | | |
| Schwere UE Tag 1 – Tag 30 ^{c,f} | 140 | 0 | 0,0 ^a | 141 | 0 | 0,0 ^a | Nicht berechenbar | | |
| Hospitalisierung Tag 1 – Tag 30 ^c | 7/281 (2,5%); nicht gruppenspezifisch berichtet | | | | | | | | |
| Studienabbrüche durch UE ⁿ Tag 1 – Tag 30 ^{c,f} | 140 | 1 | 0,7 ^a | 141 | 4 | 2,8 ^a | 0,25 | [0,03; 2,22] | 0,215 |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | | | | | | | | | |
| Schwere UE Tag 5 ^o – Tag 15 ^{c,f} | 189 | 1 | 0,5 ^a | 191 | 2 | 1,0 ^a | 0,51 | [0,05; 5,53] | 0,576 |
| Hospitalisierung Tag 5 ^o – Tag 15 ^{c,f} | 189 | 0 | 0,0 | 191 | 0 | 0,0 | Nicht berechenbar | | |
| Ambulante Klinikbesuche ^p Tag 5 ^o – Tag 15 ^{c,f} | 189 | 2 | 1,1 ^a | 191 | 1 | 0,5 ^a | 2,02 | [0,18; 22,10] | 0,564 |
| Gesamte UE Tag 5 ^o – Tag 15 ^{c,f,q} | 189 | 75 ^k | 39,7 ^a | 191 | 70 ^k | 36,6 ^a | 1,08 | [0,84; 1,40] | 0,543 |
| - Irritabilität | 189 | 53 ^k | 28,0 ^a | 191 | 45 ^k | 23,6 ^a | 1,19 | [0,84; 1,68] | 0,319 |
| - Durchfall | 189 | 23 ^k | 12,2 ^a | 191 | 21 ^k | 11,0 ^a | 1,11 | [0,63; 1,93] | 0,721 |
| - Allergische Reaktion | 189 | 15 ^k | 7,9 ^a | 191 | 15 ^k | 7,9 ^a | 1,01 | [0,51; 2,01] | 0,976 |
| - Erbrechen | 189 | 11 ^k | 5,8 ^a | 191 | 11 ^k | 5,8 ^a | 1,01 | [0,45; 2,27] | 0,980 |
| - Candidiasis | 189 | 4 ^k | 2,1 ^a | 191 | 4 ^k | 2,1 ^a | 1,01 | [0,26; 3,98] | 0,988 |

Tabelle 32: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Art der UE Erhebungszeitraum | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | | |
|---|------------------|---|-------------------|------------------|---|-------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| - Mundschleimhaut- entzündung | 189 | 1 ^k | 0,5 ^a | 191 | 3 ^k | 1,6 ^a | 0,34 | [0,04; 3,21] | 0,344 |
| Schwere UE Tag 5 ^o – Tag 30 ^{c,f,r} | 189 | 4 | 2,1 ^a | 191 | 4 | 2,1 ^a | 1,01 | [0,26; 3,98] | 0,988 |
| Hospitalisierung Tag 5 ^o – Tag 30 ^{c,f} | 189 | 0 | 0,0 | 191 | 0 | 0,0 | Nicht berechenbar | | |
| Ambulante Klinikbesuche ^p Tag 5 ^o – Tag 30 ^{c,f,r} | 189 | 4 | 2,1 ^a | 191 | 3 | 1,6 ^a | 1,35 | [0,31; 5,94] | 0,694 |
| Gesamte UE Tag 5 ^o – Tag 30 ^{c,f,q,r} | 189 | 96 ^k | 50,8 ^a | 191 | 92 ^k | 48,2 ^a | 1,05 | [0,86; 1,29] | 0,609 |
| - Irritabilität | 189 | 72 ^k | 38,1 ^a | 191 | 62 ^k | 32,4 ^a | 1,17 | [0,89; 1,54] | 0,252 |
| - Durchfall | 189 | 34 ^k | 18,0 ^a | 191 | 31 ^k | 16,2 ^a | 1,11 | [0,71; 1,73] | 0,649 |
| - Allergische Reaktion | 189 | 22 ^k | 11,6 ^a | 191 | 21 ^k | 11,0 ^a | 1,06 | [0,60; 1,86] | 0,843 |
| - Erbrechen | 189 | 20 ^k | 10,6 ^a | 191 | 24 ^k | 12,6 ^a | 0,84 | [0,48; 1,47] | 0,546 |
| - Candidiasis | 189 | 7 ^k | 3,7 ^a | 191 | 7 ^k | 3,7 ^a | 1,01 | [0,36; 2,83] | 0,984 |
| - Mundschleimhaut- entzündung | 189 | 1 ^k | 0,5 ^a | 191 | 6 ^k | 3,1 ^a | 0,17 | [0,02; 1,39] | 0,098 |

a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.
b. Das Relative Risiko, das Konfidenzintervall und der p-Wert wurden selbst berechnet.
c. Es wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden deshalb in der Auswertung berücksichtigt.
d. Es bleibt unklar, ob medikamentenassoziierte oder auch sonstige UE betrachtet wurden.
e. MASCOT (2002): Der berichtete Todesfall wurde hier von den Studienautoren nicht dazugezählt.
f. Die hier dargestellten Zahlen beziehen sich auf medikamentenassoziierte UE. Daten zu gesamten UE lagen für diese Studien / Endpunkte nicht vor.

Tabelle 32: Ergebnisse – Endpunkt 4: Unerwünschte Ereignisse (exklusive Todesfälle) bei CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | | |
|---|------------------|---|------------------|------------------|---|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| <p>g. ISCAP (2004) berichtet nur Hospitalisierungen aufgrund von UE in extrahierbarer Form und gibt andere UE nur als „gleich“ an. Hier sind daher die Daten zur Hospitalisierung aufgrund von UE (und die auslösenden UE) dargestellt.</p> <p>h. Es wurden sowohl medikamentenassoziierte UE als auch sonstige UE durch die Studienautoren betrachtet.</p> <p>i. Ginsburg (2020) berichtet von schweren Pneumonie-assoziierten UE und schweren nicht-Pneumonie-assoziierten UE. Hier sind die schweren nicht-Pneumonie-assoziierten UE dargestellt, da die Pneumonie-assoziierten UE als Therapieversagen gewertet werden.</p> <p>j. In dieser Gruppe war ein Todesfall enthalten, welcher herausgerechnet wurde.</p> <p>k. Die Anzahl der Betroffenen von einzelnen UE ergeben in Summe nicht die Anzahl der Betroffenen sonstiger UE, da entweder einige UE nicht einzeln berichtet wurden oder eine Person von mehreren UE betroffen sein kann.</p> <p>l. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle.</p> <p>m. Greenberg (2014) berichtet lediglich von Hospitalisierungen ohne weitere Daten zu UE zu nennen.</p> <p>n. Pernica (2021) berichtet nur Studienabbrüche aufgrund von UE in extrahierbarer Form als dichotomer Endpunkt und gibt andere UE nur in Form von Tagen mit diesen UE an. Hier sind daher die Daten zur Studienabbrüche aufgrund von UE dargestellt.</p> <p>o. Williams (2022): Die Studie beginnt erst an Tag 5 der antibiotischen Therapie.</p> <p>p. Williams (2022) berichtet von ambulanten Klinikbesuchen (z.B. Notaufnahme ohne Hospitalisierung) außerhalb der im Studienprotokoll vorgesehenen Untersuchungstermine.</p> <p>q. Williams (2022) präsentiert widersprüchliche Zahlen zu UE (schwere der UE vs. Art der UE) jeweils in Abbildung 3 (für Tag 5 – Tag 15) und Abbildung S3 (für Tag 5-Tag 30). Die hier dargestellten Zahlen der gesamten UE beziehen sich auf die im Text genannten Zahlen (im Abschnitt der Art der UE). Die Zahlen zu gesamten UE beinhalten die zuvor genannten schweren UE.</p> <p>r. Dieser Endpunkt schließt auch Ereignisse im genannten kürzeren Nachbeobachtungszeitraum ein.</p> | | | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; ISCAP: Indian Study for CAP; ITT: Intention-to-treat-Analyse; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy, KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> | | | | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: Candidiasis: Infektionskrankheit durch Hefe-Pilze ausgelöst; Giemen: Atemnebengeräusch; Hospitalisierung: Krankenhausaufnahme; ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt</p> | | | | | | | | | |

Metaanalysen zu unerwünschten Ereignissen bei CAP

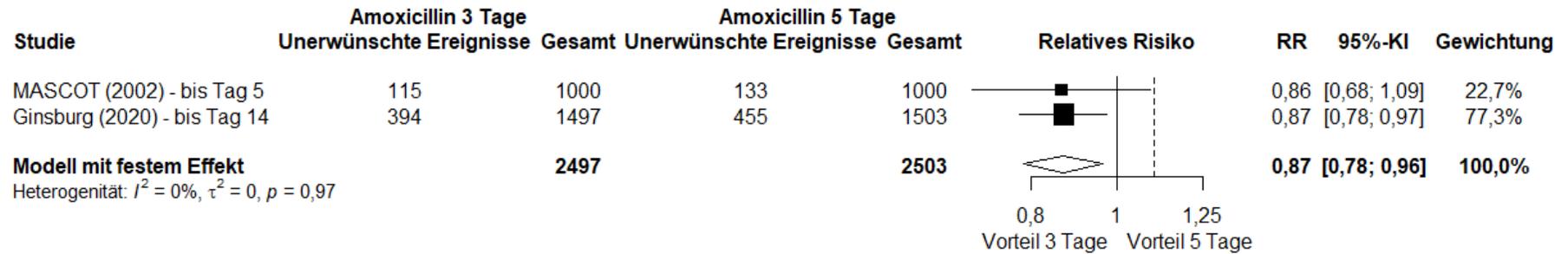


Abbildung 17: Metaanalyse zum Endpunkt (sonstige) unerwünschte Ereignisse bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage

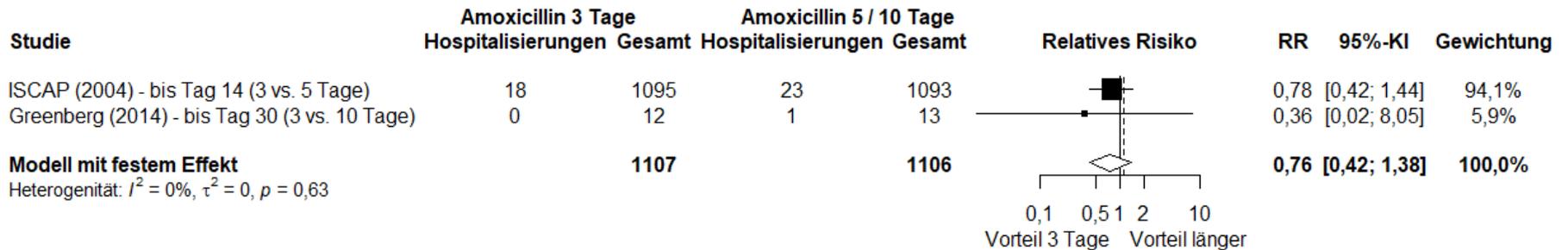


Abbildung 18: Metaanalyse zu Hospitalisierungen bei CAP für Amoxicillin 3 vs. 5 Tage

A3.3.5 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien zu AOM oder CAP berichtet.

A3.3.6 Ergänzender Endpunkt Therapietreue

A3.3.6.1 Ergebnisse Akute Otitis media

Ergebnisse zu Therapietreue

Tabelle 33: Ergebnisse – Endpunkt 6 (ergänzend): Therapietreue bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Zeitpunkt | Definition und Messung | Ergebnis | |
|--|------------|--|---|---|
| | | | Intervention | Kontrolle |
| Akute Otitis media – Kinder | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | | | | |
| | 2 Wochen | k.A. | Keine Angaben zu Therapietreue berichtet (trotz Nennung im Methoden-Teil) | |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | |
| Ingvarsson (1982)^b | | | | |
| Keine Angaben zu Therapietreue in der Studie berichtet | | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | | | | |
| | k.A. | Therapietreue (def. als $\geq 90\%$ eingenommene Medikamentenmenge) durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Bericht der Eltern erfasst. | Angaben zur Therapietreue werden in der Studie nur gesammelt für beide Gruppen berichtet und als nicht statistisch signifikant unterschiedlich beschrieben. <i>Therapietreue erreichten lt. zurückgegebener Medikamentenmenge > 80%, lt. Selbstbericht 100%</i> | |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | |
| Mandel (1995) | | | | |
| | Tag 10, 20 | Therapietreue (ohne nähere Def.) durch zurückgegebene Medikamentenmenge, Urinprobe und Bericht der Eltern erfasst. | Tag 10: Therapietreue erreichen lt. aus Verpackung entnommener Medikamentenmenge | Tag 10: Therapietreue erreichen lt. aus Verpackung entnommener Medikamentenmenge |

Tabelle 33: Ergebnisse – Endpunkt 6 (ergänzend): Therapietreue bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Zeitpunkt | Definition und Messung | Ergebnis | |
|--|-----------|---|---|---|
| | | | Intervention | Kontrolle |
| | | | 99,2%, lt. Urinprobe 97,6%, lt. Selbstbericht 97,1% | 96,7%, lt. Urinprobe 97,7%, lt. Selbstbericht 95,6% |
| | | | Tag 20: Therapietreue erreichten lt. aus Verpackung entnommener Medikamentenmenge 93,6%, lt. Urinprobe 7,7%, lt. Selbstbericht 91,6%; | Tag 20: Therapietreue erreichten lt. aus Verpackung entnommener Medikamentenmenge 96,7%, lt. Urinprobe 78,8%, lt. Selbstbericht 94,3% |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | |
| Hoberman (1997) | k.A. | Therapietreue (def. als $\geq 80\%$ eingenommene Medikamentenmenge) durch Selbstbericht erfasst. | Therapietreue erreichten 96,9% ^a (284/293) | Therapietreue erreichten 89,6% ^a (257/287) RR: 1,08 [1,04; 1,13], p<0,001 |
| Cohen (1998) | k.A. | Therapietreue (ohne nähere Def.) durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Selbstbericht erfasst. | Therapietreue erreichten lt. Selbstbericht 93,0% ^a (160/172) | Therapietreue erreichten lt. Selbstbericht 94,2% ^a (163/173) RR: 0,99 [0,93; 1,04]; p=0,649 |
| Hoberman (2016) | | | Keine Angaben zu Therapietreue in der Studie berichtet | |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | |
| Jones (1986) | | | Keine Angaben zu Therapietreue in der Studie berichtet | |

Tabelle 33: Ergebnisse – Endpunkt 6 (ergänzend): Therapietreue bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Zeitpunkt | Definition und Messung | Ergebnis | |
|---|-----------------|---|---|--|
| | | | Intervention | Kontrolle |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | |
| Hendrickse (1988) | Tag 5, 10 | Therapietreue (def. als < 3 nicht eingenommene Dosen) durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Urinprobe erfasst. | Angaben zur Therapietreue werden in der Studie nur gesammelt für beide Gruppen berichtet <i>Therapietreue erreichten n = 8 nicht</i> | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | |
| Gooch (1996) | Tag 3, 5, 11-14 | Therapietreue (ohne nähere Def.) durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Urinprobe erfasst. | Therapietreue erreichten lt. Urinprobe 92% | Therapietreue erreichten lt. Urinprobe 96% |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | |
| Adam (2000) | | Keine Angaben zu Therapietreue in der Studie berichtet | | |
| Cohen (2000) | k.A. | Therapietreue (ohne nähere Def.) durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Selbstbericht erfasst. | Angaben zur Therapietreue werden in der Studie nur gesammelt für beide Gruppen berichtet <i>Therapietreue erreichten n = 2 nicht</i> | |
| a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet. | | | | |
| b. Ingvarsson (1982) bestand aus 2 Phasen. Nur die 2. Phase untersuchte Penicillin V 5 vs. 10 Tage in gleicher Dosierung und wurde hier betrachtet. | | | | |
| Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); Def.: Definition; k.A.: keine Angabe | | | | |

A3.3.6.2 Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung

Ergebnisse zu Therapietreue

Tabelle 34: Ergebnisse – Endpunkt 6 (ergänzend): Therapietreue bei CAP (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Zeitpunkt | Definition und Messung | Ergebnis | | | |
|--|-------------|---|--|---|-----------|--|
| | | | Intervention | | Kontrolle | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| MASCOT (2002) | | | | | | |
| Keine verwertbaren Angaben zu Therapietreue in der Studie berichtet ^a | | | | | | |
| ISCAP (2004) | | | | | | |
| | Tag 3, 5 | Therapietreue (def. als ≥ 7 Dosen bis Tag 3 und ≥ 5 Dosen zwischen Tag 3 und 5) durch zurückgegebene Medikamentenmenge erfasst. | Tag 3: Therapietreue erreichten 94,2 % (1031/1095) | Tag 3: Therapietreue erreichten 93,9 % (1026/1093) | | |
| | | | Tag 5: Therapietreue erreichten 85,6 % (937/1095) | Tag 5: Therapietreue erreichten 84,9 % (928/1093) | | |
| | | | bis Tag 3: RR [95%-KI]: 1,00 [0,98; 1,02]; p=0,779 bis Tag 5: RR [95%-KI]: 1,01 [0,97; 1,04]; p=0,660 | | | |
| | | | Risikodifferenz Tag 5 zu Tag 3: 8,58 % [6,08 %; 11,09 %] | Risikodifferenz Tag 5 zu Tag 3: 8,97 % [6,41 %; 11,52 %] | | |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | | | | | | |
| | Tag 2, 4, 6 | Therapietreue (def. als 100 % eingenommene Medikamentenmenge) durch Bericht der Eltern erfasst. | Therapietreue erreichten 91,6 % | Therapietreue erreichten 91,8 % | | |

Tabelle 34: Ergebnisse – Endpunkt 6 (ergänzend): Therapietreue bei CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Zeitpunkt | Definition und Messung | Ergebnis | | | |
|---|-------------------|---|---|---|---|--|
| | | | Intervention | | Kontrolle | |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | | | | | | |
| | Tag 3, 7-9, 28-30 | Therapietreue (def. als > 80 % eingenommene aktive oder gesamte Medikamentenmenge) durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Bericht der Eltern erfasst. | Keine nach ambulante / stationär stratifiziert Daten berichtet. | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 1^b | | | | | | |
| | täglich | Therapietreue (ohne nähere Def.) durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Bericht der Eltern erfasst. | Keine Angaben zu Therapietreue berichtet (trotz Nennung im Methoden-Teil) | | | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 2^b | | | | | | |
| | täglich | Therapietreue (ohne nähere Def.) durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Bericht der Eltern erfasst. | Keine Angaben zu Therapietreue berichtet (trotz Nennung im Methoden-Teil) | | | |
| Pernica (2021) | | | | | | |
| | Tag 14-21 | Therapietreue (def. als > 75 % eingenommene Medikamentenmenge) durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Selbstbericht erfasst. | Therapietreue erreichten 90,4 % (122/135) | Therapietreue erreichten 86,4 % (114/132) | RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,14]; p=0,309 | |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | | | | | | |
| | Tag 11-15 | Therapietreue (ohne nähere Def.) durch zurückgegebene Medikamentenmenge und Bericht der Eltern erfasst. | Therapietreue erreichten 84 % (159/189) | Therapietreue erreichten 80 % (152/191) | RR [95%-KI]: 1,06 [0,96; 1,16]; p=0,251 | |
| a. MASCOT (2002) berichtet lediglich im Rahmen einer Regressionsanalyse für Patientinnen und Patienten, dass Therapieversagen mit fehlender Therapietreue verbunden ist (4,5 [2,9–7,0], p < 0,0001). | | | | | | |
| b. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle. | | | | | | |
| c. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet. | | | | | | |

Tabelle 34: Ergebnisse – Endpunkt 6 (ergänzend): Therapietreue bei CAP (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Zeitpunkt | Definition und Messung | Ergebnis | |
|---|-----------|------------------------|--------------|-----------|
| | | | Intervention | Kontrolle |
| <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; Def.: Definition; ISCAP: Indian Study for CAP; k.A.: keine Angabe; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia</p> | | | | |

A3.3.7 Ergänzende mikrobiologische Endpunkte

A3.3.7.1 Ergebnisse Akute Otitis media

Ergebnisse zu bakteriologischen Resistenzen

Tabelle 35: Ergebnisse – Endpunkt 7.1 (ergänzend): Bakteriologische Resistenzen bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie Art des Endpunktes Erhebungszeitpunkt | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | | |
|--|------------------|---|------------------|------------------|---|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Akute Otitis Media – Kinder | | | | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Ingvarsson (1982) ^c | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu bakteriologischen Resistenzen in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Mandel (1995) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | | | | |
| Hoberman (1997) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |

Tabelle 35: Ergebnisse – Endpunkt 7.1 (ergänzend): Bakteriologische Resistenzen bei AOM (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | |
|--|--|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | Art des Endpunktes Erhebungszeitpunkt | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | | n | % | | n | % | | | |
| Cohen (1998) | | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu bakteriologischen Resistenzen in der Studie berichtet | | | | | | | | | | |
| Hoberman (2016) | | | | | | | | | | |
| Neubesiedlung mit Penicillin-resistenten Bakterien ^{d,e} | | | | | | | | | | |
| Tag 12-14 | 177 | 78 | 44,1 ^a | 181 | 85 | 47,0 ^a | 0,94 | [0,75; 1,18] | 0,583 | |
| Anteil Penicillin-resistenter Bakterien ^{d,f,g} | | | | | | | | | | |
| Tag 12-14 | | | | | | | | | | |
| - <i>S. pneumoniae</i> | 36 | 14 | 38,9 ^a | 28 | 13 | 46,4 ^a | 0,84 | [0,47; 1,48] | 0,543 | |
| - <i>H. influenzae</i> | 65 | 28 | 43,1 ^a | 77 | 38 | 49,4 ^a | 0,87 | [0,61; 1,25] | 0,459 | |
| Anteil Penicillin-resistenter Bakterien ^{d,f,g} | | | | | | | | | | |
| folgender | | | | | | | | | | |
| September ^h | | | | | | | | | | |
| - <i>S. pneumoniae</i> | 70 | 11 | 15,7 ^a | 88 | 9 | 10,2 ^a | 1,54 | [0,67; 3,50] | 0,306 | |
| - <i>H. influenzae</i> | 21 | 7 | 33,3 ^a | 25 | 9 | 36,0 ^a | 0,93 | [0,42; 2,06] | 0,850 | |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | | |
| Jones (1986) | | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | | |

Tabelle 35: Ergebnisse – Endpunkt 7.1 (ergänzend): Bakteriologische Resistenzen bei AOM (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|--|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten nach der Antibiotikagabe in der Studie berichtet oder keine Darstellung nach Gruppen | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | | | | |
| Gooch (1996) | | | | | | | | | |
| Klinisches Versagen mit Resistenzen ^d Tag 11-14 | 26 | 0 | 0,0 ^a | 38 | 1 | 2,6 ^a | 0,48 | [0,02; 11,44] | 0,653 |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | | | | |
| Adam (2000) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| Cohen (2000) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten nach der Antibiotikagabe in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| <p>a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.</p> <p>b. Das Relative Risiko, das Konfidenzintervall und der p-Wert wurden selbst berechnet.</p> <p>c. Ingvarsson (1982) bestand aus 2 Phasen. Nur die 2. Phase untersuchte Penicillin V 5 vs. 10 Tage in gleicher Dosierung und wurde hier betrachtet.</p> <p>d. Es wurde eine PP-Analyse verwendet. Es wurden nicht alle randomisierten Teilnehmenden ausgewertet. Eine ITT-Analyse lag nicht vor.</p> <p>e. Hoberman (2016) beschreibt das Neuauftreten von potenziell Krankheitsauslösenden Bakterien, die gegen Penicillin resistent sind, an Tag 12-14 in Teilnehmenden, bei denen an Tag 0 noch keine davon nachgewiesen waren und die mindestens eine weitere mikrobiologische Untersuchung erhalten haben.</p> <p>f. Hoberman (2016) beschreibt den Anteil der Bakterienkulturen mit Resistenzen gegen Penicillin im Verhältnis zu allen nachgewiesenen Bakterienkulturen dieses Bakteriums. Diese werden im Falle von <i>S. pneumoniae</i> als sensibel, intermediär (sensibel nur in erhöhter Dosierung) und resistent beschrieben. Für die Beschreibung nicht-sensibel war nach Beschreibung der Studie eine Einstufung als „resistent“ nötig.</p> <p>g. Hoberman (2016) beschreibt auch Daten zu Tag 0. Diese unterscheiden sich jedoch (bei adäquater Randomisierung) nicht statistisch signifikant. Daten zu wiederkehrenden Episoden und Routineproben waren ebenfalls erhältlich, aber ungenau definiert und lieferten ähnliche Ergebnisse.</p> <p>h. Die finale Testung erfolgte im folgenden September, wobei während der Saison akuter Atemwegsinfektionen (Oktober bis Mai) immer wieder Testungen</p> | | | | | | | | | |

Tabelle 35: Ergebnisse – Endpunkt 7.1 (ergänzend): Bakteriologische Resistenzen bei AOM (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|--|------------------|---|------------------|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Art des Endpunktes | | | | | | | |
| Erhebungszeitpunkt | | n % | | n % | | | |
| stattfanden. | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); H. influenzae: <i>Haemophilus influenzae</i>; ITT: Intention-to-treat-Analyse; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PP: Per-Protocol-Analyse; S. pneumoniae: <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> | | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; PP-Analyse: Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; Randomisierung: Zufällige Zuteilung zu den Studienarmen</p> | | | | | | | |

Ergebnisse zu Bakterieneradikation

Tabelle 36: Ergebnisse – Endpunkt 7.2 (ergänzend): Bakterieneradikation bei AOM (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Art des Endpunktes Erhebungszeitpunkt | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | | |
|---|------------------|---|------------------|------------------|---|----|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Akute Otitis Media – Kinder | | | | | | | | | |
| 2 vs. 7 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Meistrup-Larsen (1983) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Penicillin V | | | | | | | | | |
| Ingvarsson (1982)^d | | | | | | | | | |
| Nachweis pathogener Bakterien ^e Tag 10 ^f | 66 | 31 ^c | 47 | 68 | 38 ^c | 56 | 0,84 | [0,60; 1,17] | 0,305 |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Chaput de Saintonge (1982) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| 10 vs. 20 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| Mandel (1995) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin-Clavulansäure | | | | | | | | | |
| Hoberman (1997) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |

Tabelle 36: Ergebnisse – Endpunkt 7.2 (ergänzend): Bakterieneradikation bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | |
|--|--|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | Art des Endpunktes Erhebungszeitpunkt | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | | | n | % | | n | % | | | |
| Cohen (1998) M. catarrhalis- Nachweis ^{B,h} Tag 12-14 | 165 | 42 | 25,4 | 175 | 20 | 11,4 | 2,23 | [1,37; 3,63] | 0,001 | |
| Hoberman (2016) | Keine Angaben zu mikrobiologischem Therapieversagen in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| 3 vs. 7 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | | |
| Jones (1986) | Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 1. Generation (Cefaclor) | | | | | | | | | | |
| Hendrickse (1988) | Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten nach der Antibiotikagabe in der Studie berichtet oder keine Darstellung nach Gruppen | | | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporin der 2. Generation (Cefuroxim) | | | | | | | | | | |
| Gooch (1996) Bakteriologisches Therapieversagen ^{B,i} Tag 11-14 | 26 | 2 | 7,7 ^a | 38 | 6 | 15,8 ^a | 0,49 | [0,11; 2,23] | 0,354 | |
| - <i>Klinisches Versagen</i> | 26 | 2 | 7,7 ^a | 38 | 3 | 7,9 ^a | 0,97 | [0,17; 5,43] | 0,976 | |
| - <i>Klinisches Versagen mit Resistenzen</i> | 26 | 0 | 0,0 ^a | 38 | 1 | 2,6 ^a | 0,48 | [0,02; 11,44] | 0,653 | |
| - <i>Heilung mit Superinfektion</i> | 26 | 0 | 0,0 ^a | 38 | 2 | 5,3 ^a | 0,29 | [0,01; 5,81] | 0,419 | |

Tabelle 36: Ergebnisse – Endpunkt 7.2 (ergänzend): Bakterieneradikation bei AOM (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|--|------------------|---|------------------|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | Relatives Risiko ^b | [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Art des Endpunktes Erhebungszeitpunkt | n | % | n | % | | | |
| 5 vs. 10 Tage Cephalosporine der 3. Generation (Cefixim, Cefpodoxim) | | | | | | | |
| Adam (2000) | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | |
| Cohen (2000) | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten nach der Antibiotikagabe in der Studie berichtet | | | | | | | |
| <p>a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.</p> <p>b. Das Relative Risiko, das Konfidenzintervall und der p-Wert wurden selbst berechnet.</p> <p>c. Die n-Zahl wurde aus gegebenen Prozentzahlen und gegebenen N selbst berechnet.</p> <p>d. Ingvarsson (1982) bestand aus 2 Phasen. Nur die 2. Phase untersuchte Penicillin V 5 vs. 10 Tage in gleicher Dosierung und wurde hier betrachtet.</p> <p>e. Es wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden deshalb in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>f. Ingvarsson (1982) gibt den Anteil der Teilnehmenden mit pathogenen Bakteriennachweis an Tag 1 und Tag 10 an. Hier sind nur die Daten an Tag 10 dargestellt, da (mit adäquater Randomisierung) an Tag 1 kein relevanter Unterschied der Gruppen vorlag.</p> <p>g. Es wurde eine PP-Analyse verwendet. Es wurden nicht alle randomisierten Teilnehmenden ausgewertet. Eine ITT-Analyse lag nicht vor.</p> <p>h. Cohen (1998) beschreibt lediglich den statistisch signifikant unterschiedlichen Nachweis von <i>M. catarrhalis</i> extrahierbar. Nachweise für andere Bakterien oder Resistenzen werden nur gesammelt oder als nicht statistisch signifikant beschrieben.</p> <p>i. Gooch (1996) beschreibt bakteriologisches Therapieversagen als Summe aus klinischem Versagen mit Resistenzen und ohne Resistenzen und Superinfektion. Demnach sind die separat berichteten Endpunkte Mikrobiologische Resistenzen und Therapieerfolg (indirekt) in diesem Endpunkt enthalten.</p> | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media / akute Mittelohrentzündung; ITT: Intention-to-treat-Analyse; KI: Konfidenzintervall; M. catarrhalis: Moraxella catarrhalis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PP: Per-Protocol-Analyse</p> | | | | | | | |
| <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; Pathogen: Krankheitsauslösend; PP-Analyse: Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; Randomisierung: Zufällige Zuteilung zu den Studienarmen</p> | | | | | | | |

A3.3.7.2 Ergebnisse Ambulant erworbene Lungenentzündung**Ergebnisse zu bakteriologischen Resistenzen**

Tabelle 37: Ergebnisse – Endpunkt 7.1 (ergänzend): Bakteriologische Resistenzen bei CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Art der Erhebung von Resistenzen Erhebungszeitpunkt | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | | Kürzere vs. Längere Therapie | | | |
|---|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | | Relatives Risiko ^a | [95 %-KI] ^a | p-Wert ^a |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | | | | |
| 3 vs. 5 Tage Amoxicillin | | | | | | | | | |
| MASCOT (2002) | | | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | | | |
| ISCAP (2004) | | | | | | | | | |
| Resistenzen bei <i>S. pneumoniae</i> ^{b,c} | | | | | | | | | |
| Tag 14 | | | | | | | | | |
| - Cotrimoxazol | 159 | 106 ^d | 66,7 | 142 | 111 ^d | 78,2 | 0,85 | [0,74; 0,98] | 0,026 |
| - Chloramphenicol | 163 | 9 ^d | 5,5 | 142 | 6 ^d | 4,2 | 1,31 | [0,48; 3,58] | 0,603 |
| - Oxacillin | 160 | 17 ^d | 10,6 | 141 | 17 ^d | 12,1 | 0,88 | [0,47; 1,66] | 0,695 |
| - Erythromycin | 161 | 2 ^d | 1,2 | 142 | 4 ^d | 2,8 | 0,44 | [0,08; 2,37] | 0,340 |
| Resistenzen bei <i>H. influenzae</i> ^{b,c} | | | | | | | | | |
| Tag 14 | | | | | | | | | |
| - Cotrimoxazol | 129 | 74 ^d | 57,4 | 106 | 64 ^d | 60,4 | 0,95 | [0,77; 1,18] | 0,640 |
| - Chloramphenicol | 126 | 27 ^d | 21,4 | 108 | 24 ^d | 22,2 | 0,96 | [0,59; 1,57] | 0,883 |
| - Ampicillin | 129 | 30 ^d | 23,3 | 108 | 24 ^d | 22,2 | 1,05 | [0,65; 1,68] | 0,850 |
| - Erythromycin | 126 | 39 ^d | 31,0 | 108 | 31 ^d | 28,7 | 1,08 | [0,73; 1,60] | 0,709 |

Tabelle 37: Ergebnisse – Endpunkt 7.1 (ergänzend): Bakteriologische Resistenzen bei CAP (mehreseitige Tabelle)

| Studie Art der Erhebung von Resistenzen Erhebungszeitpunkt | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|---|------------------|---|------------------|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | Relatives Risiko ^a | [95 %-KI] ^a | p-Wert ^a |
| | | | | | | | |
| Ginsburg (2020) / Ginsburg (2022) | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | |
| 3 vs. 7 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Bielicki (2021) / Barratt (2021) (CAP-IT-RCT) | | | | | | | |
| Keine nach ambulant/ stationär stratifizierte Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten nach Antibiotikagabe in der Studie berichtet | | | | | | | |
| 3 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 1^e | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | |
| 5 vs. 10 Tage Amoxicillin | | | | | | | |
| Greenberg (2014) – 2^e | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | |
| Pernica (2021) | | | | | | | |
| Keine Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet | | | | | | | |
| Williams (2022) / Pettigrew (2022) (SCOUT-CAP Studie) | | | | | | | |
| Keine verwertbaren Angaben zu mikrobiologischen Endpunkten in der Studie berichtet ^f | | | | | | | |
| <p>a. Das Relative Risiko, das Konfidenzintervall und der p-Wert wurden selbst berechnet.</p> <p>b. Es wurde eine PP-Analyse verwendet. Es wurden nicht alle randomisierten Teilnehmenden ausgewertet. Eine ITT-Analyse lag nicht vor.</p> <p>c. ISCAP (2004) gibt den Anteil der resistenten Bakteriennachweise von allen Bakteriennachweisen an Tag 0 und Tag 14 an. Hier sind nur die Daten an Tag 14 dargestellt, da (mit adäquater Randomisierung) an Tag 0 kein relevanter Unterschied der Gruppen vorlag.</p> <p>d. Bakterien können gegen mehr als nur ein Antibiotikum resistent sein.</p> <p>e. Greenberg (2014) bestand aus 2 unabhängig durchgeführten Phasen, die erste untersuchte eine Therapiedauer von 3 Tagen Amoxicillin, die zweite Phase eine Therapiedauer von 5 Tagen Amoxicillin, jeweils gegen 10 Tage Amoxicillin-Kontrolle.</p> <p>f. Pettigrew (2022) beschäftigt sich mit Resistenzen in Bakterien, nennt aber keine dichotomen Endpunkte.</p> | | | | | | | |

Tabelle 37: Ergebnisse – Endpunkt 7.1 (ergänzend): Bakteriologische Resistenzen bei CAP (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Art der Erhebung von Resistenzen Erhebungszeitpunkt | Kürzere Therapie | | Längere Therapie | | Kürzere vs. Längere Therapie | | |
|--|------------------|---|------------------|---|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | N ausgewertet | Patientinnen u. Patienten mit Ereignissen | Relatives Risiko ^a | [95 %-KI] ^a | p-Wert ^a |
| | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); CAP-IT: Community Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled trial; H. influenzae: Haemophilus influenzae; ISCAP: Indian Study for CAP; ITT: Intention-to-treat-Analyse; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PP: Per-Protocol-Analyse; S. pneumoniae: Streptococcus pneumoniae; SCOUT-CAP: Short-Course Outpatient Therapy of Community Acquired Pneumonia</p> <p>Fachbegriffe: ITT-Analyse: Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden werden in der Auswertung berücksichtigt; PP-Analyse: Nur Teilnehmende, die die Studie nicht abgebrochen haben, werden in der Auswertung berücksichtigt; Randomisierung: Zufällige Zuteilung auf die Studienarme</p> | | | | | | | |

Ergebnisse zu Bakterieneradikation

Keine der eingeschlossenen Studien zu CAP machte verwertbare Angaben zu Bakterieneradikation.

A3.3.8 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen erwiesen sich aufgrund der wenigen Studien in den Metaanalysen als nicht sinnvoll.

A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

A4.1 Bestimmung der Interventionskosten

In Tabelle 38 (für Kinder unter 12 Jahren bzw. unter 40 kg Körpergewicht) und in Tabelle 39 (für Erwachsene bzw. Kinder über 12 Jahren bzw. über 40 kg Körpergewicht) werden die Kosten der verwendeten Antibiotika für Prüfinerventionen und Vergleichsinterventionen pro Anwendung dargestellt.

Tabelle 38: Kosten der Prüflintervention und der Vergleichsintervention bei Kindern (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Patientengruppe | | Kinder unter 12 Jahren bzw. 40 kg Körpergewicht | | | | | | | Begründung (Quelle) Bezugsjahr | Erstattungsfähigkeit | | |
|--|----------|---|--|---|----------------------------|--|--|--|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Bezeichnung und Kennzeichnung im Vergütungskatalog | PZN | Apothekenabgabepreis (Festbetrag) | Kosten pro Packung (GKV-Perspektive ^a) | Einheit | Packungsgröße ^b | Dosierung pro Tag | Kosten pro Einheit (GKV-Perspektive ^a) | Kosten pro Tag (GKV-Perspektive ^a) | | | Anzahl Tage pro Packung | |
| Präparatname | PZN | | | | | | | | | | | |
| Amoxicillin 250 mg / 5 ml Oral Suspension BP Irland | 18890477 | 29,85 € (13,64 €) | < 18 Jahren: 10,17 € | ml (Kinderantibiotika-saft; Pulver zur Herstellung einer Suspension zur oralen Einnahme) | 100 ml | Untergrenze: 20 mg/ kgKG (0,4 ml / kgKG) Obergrenze: 90 mg/kgKG (1,8 ml / kgKG) | 0,10 € / ml | 0,04 € / kgKG | 0,18 € / kgKG | Gewichtsabhängig ^c | Lauer-Taxe (Stand 23.07.2024) | Teilweise ^d |
| Amoxicillin / Clavulan-säure Micro Labs 875mg / 125mg | 14334414 | 36,71 € (53,20 €) | < 18 Jahren: 34,71 € | Filmtabletten | 20 | Untergrenze: 25/3,6 mg / kgKG Obergrenze: 70/10 mg / kgKG | 1,74 € / Filmtablette | 0,05 € / kgKG | 0,14 € / kgKG | Gewichtsabhängig ^e | Lauer-Taxe (Stand 29.07.2024) | ja |
| Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg / 5 ml TS Pulver zur Suspensionsherstellung | 09124726 | 28,06 € (-) | < 18 Jahren: 25,27 € | ml (Kinderantibiotika-saft; Pulver zur Herstellung einer Suspension zur oralen Einnahme) | 200 ml | Untergrenze: 5 mg/kg (0,625 ml / kgKG) Obergrenze: 12 mg/ kgKG (1,5 ml / kgKG) | 0,13 € / ml | 0,08 € / kgKG | 0,20 € / kgKG | Gewichtsabhängig ^f | Lauer-Taxe (Stand 29.07.2024) | ja |
| <p>a. Kosten aus GKV-Perspektive=Festbetrag bzw. Apothekenabgabepreis (je nachdem, welcher Preis geringer ist) abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung.</p> <p>b. Die Preise wurden für die größte verfügbare Packungsgröße übernommen. Der Verwurf aufgrund evtl. zu großer Packungsgrößen wurde nicht berücksichtigt.</p> | | | | | | | | | | | | |

- c. Eine Packung reicht, abhängig von der verabreichten Dosierung, für einen neugeborenen Säugling mit einem Körpergewicht von 4 kg für eine Dauer von 13,9 bis 62,5 Tagen (1,6 ml bis 7,2 ml pro Tag) und für ein Kind mit einem Körpergewicht von 40 kg für eine Dauer von 1,67 und 6,25 Tagen (16 ml bis 60 ml pro Tag). Bei letzterem Beispiel wurde berücksichtigt, dass die Dosierung bei Kindern im Regelfall nicht höher gewählt wird, als die Dosierung bei Erwachsenen.
- d. Die Differenz zwischen Apothekenabgabepreis und Festbetrag (16,21 €) muss von Erkrankten getragen werden, Zuzahlung bei Kindern = 0 €.
- e. Dieses Präparat ist laut Beipackzettel lediglich für Kinder über 25 kg Körpergewicht geeignet. Eine Packung reicht, abhängig von der verabreichten Dosierung, für ein Kind mit einem Körpergewicht von 25 kg für eine Dauer von 10 bis 28 Tagen (0,7 bis 2 Tabletten pro Tag) und für ein Kind mit einem Körpergewicht von 40 kg für eine Dauer von 6,67 und 17,5 Tagen (1,14 bis 3 Tabletten pro Tag). Bei letzterem Beispiel wurde berücksichtigt, dass die Dosierung bei Kindern im Regelfall nicht höher gewählt wird, als die Dosierung bei Erwachsenen.
- f. Eine Packung reicht, abhängig von der verabreichten Dosierung, für einen neugeborenen Säugling mit einem Körpergewicht von 4 kg für eine Dauer von 33,3 bis 80 Tagen (2,5 ml bis 6 ml pro Tag) und für ein Kind mit einem Körpergewicht von 40 kg für eine Dauer von 4 und 8 Tagen (25 ml bis 50 ml pro Tag). Bei letzterem Beispiel wurde berücksichtigt, dass die Dosierung bei Kindern im Regelfall nicht höher gewählt wird, als die Dosierung bei Erwachsenen.

Abkürzungen: *kgKG*: Kilogramm Körpergewicht; *ml*: Milliliter; *mg*: Milligramm; *PZN*: Pharmazentralnummer

Tabelle 39: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention bei Erwachsenen oder älteren Kindern (mehrsseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Patientengruppe | | Erwachsene und Kinder über 12 Jahren bzw. 40 kg Körpergewicht | | | | | | | | | |
|---|----------|---|--|--|----------------------------|-------------------|--|--|-------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog | PZN | Apothekenabgabepreis (Festbetrag) | Kosten pro Packung (GKV-Perspektive ^a) | Einheit | Packungsgröße ^b | Dosierung pro Tag | Kosten pro Einheit (GKV-Perspektive ^{a,c}) | Kosten pro Tag (GKV-Perspektive ^{a,c}) | Anzahl Tage pro Packung | Begründung (Quelle) Bezugsjahr | Erstattungsfähigkeit |
| Amoxicillin 250 mg / 5 ml Oral Suspension | 18890477 | 29,85 € (13,64 €) | < 18 Jahren: 10,17 € > 18 Jahren: 5,17 € | ml (Kinderantibiotikasaft; Pulver zur Herstellung einer Suspension zur oralen Einnahme) | 100 ml | 60 ml | 0,10 € / ml 0,05 € / ml | 6,10 € 3,10 € | 1,67 | Lauer-Taxe (Stand 23.07.2024) | Teilweise ^d |
| Amoxicillin AL 1000 | 00038706 | 19,33 € (20,28 €) | < 18 Jahren: 17,33 € > 18 Jahren: 12,33 € | Filmtabletten | 30 | 3 | 0,58 € / Filmtablette 0,41 € / Filmtablette | 1,73 € 1,23 € | 10 | Lauer-Taxe (Stand 29.07.2024) | ja Teilweise ^c |

| | | | | | | | | | | | |
|--|----------|---|--|---------------|----|---|--------------------------|--------|------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Amoxicillin/ Clavulan- säure Micro labs 875mg / 125mg | 14334414 | $\begin{array}{l} < 18 \text{ Jahren:} \\ 36,71 \text{ €} \\ (53,20 \text{ €}) \end{array}$ | $\begin{array}{l} \hline 34,71 \text{ €} \\ > 18 \text{ Jahren:} \\ 34,71 \text{ €} \end{array}$ | Filmtabletten | 20 | 3 | 1,74 € / Filmtablette | 5,21 € | 6,67 | Lauer-Taxe (Stand 29.07.2024) | ja ^e |
| Cefpodoxim- ratiopharm 200 mg | 04478483 | $\begin{array}{l} < 18 \text{ Jahren:} \\ 33,03 \text{ €} \\ (33,05 \text{ €}) \end{array}$ | $\begin{array}{l} \hline 31,03 \text{ €} \\ > 18 \text{ Jahren:} \\ 26,03 \text{ €} \end{array}$ | Filmtabletten | 15 | 2 | 2,07 € / Filmtablette | 4,14 € | 7,5 | Lauer-Taxe (Stand 29.07.2024) | ja Teil- weise ^c |
| <p>a. Kosten aus GKV-Perspektive=Festbetrag bzw. Apothekenabgabepreis (je nachdem welcher Preis geringer ist) abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung</p> <p>b. Die Preise wurden für die größte verfügbare Packungsgröße übernommen. Der Verwurf aufgrund evtl. zu großer Packungsgrößen wurde nicht berücksichtigt.</p> <p>c. Zuzahlung bei Erwachsenen = 5 € (sofern nicht zuzahlungsbefreit)</p> <p>d. Die Differenz zwischen Apothekenabgabepreis und Festbetrag (16,21 €) muss von Erkrankten getragen werden, Zuzahlung bei Kindern = 0 €, bei Erwachsenen = 5 €</p> <p>e. Zuzahlungsfreies Arzneimittel</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>Abkürzungen: <i>ml</i>: Milliliter; <i>mg</i>: Milligramm; <i>PZN</i>: Pharmazentralnummer</p> | | | | | | | | | | | |

In Tabelle 40 werden Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention zusätzlich erforderlich sind.

Tabelle 40: Art und Anzahl der zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention

| Bezeichnung der Intervention | Leistung | Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog | Kosten pro Anwendung | Anzahl der Anwendungen pro Jahr | Begründung (Quelle) Bezugsjahr | Erstattungsfähigkeit |
|--|------------|---|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Gilt für alle Interventionen | Arztbesuch | 03000 Versichertenpauschale | Kinder: | 2 ^f | EBM (Stand: 1. Quartal 2024) | ja |
| | | | 26,85 € ^a | | | |
| | | | 16,95 € ^b | | | |
| | | | Erwachsene: | | | |
| | | | 13,60 € ^c | | | |
| 17,66 € ^d | | | | | | |
| | | | 23,87 € ^e | | | |
| a. Kinder bis zum vollendeten 4. Lebensjahr b. Kinder ab 4 Jahren bis zum vollendeten 18. Lebensjahr c. Erwachsene ab Beginn des 19. bis zum vollendeten 54. Lebensjahr d. Erwachsene ab Beginn des 55. bis zum vollendeten 75. Lebensjahr e. Erwachsene ab Beginn des 76. Lebensjahres f. 2 Arztbesuche (zum Therapiebeginn und zur Nachkontrolle) | | | | | | |
| Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab | | | | | | |

In Tabelle 41 werden die Zuzahlungen dargestellt, die mit der Erbringung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention sowie den zusätzlich erforderlichen Leistungen verbunden sind.

Tabelle 41: Zuzahlungen

| Bezeichnung der Patientengruppe | Erwachsene ab Beginn des 19. Lebensjahres | | | |
|--|---|-----------------------|---|---|
| | Einheit | Zuzahlung pro Einheit | Einheiten pro Jahr | Begründung (Quelle) Bezugsjahr |
| Patientenzuzahlung für Erwachsene ab Beginn des 19. Lebensjahres | Packung | 5 € | abhängig von Behandlungsdauer und Häufigkeit der Erkrankung | Lauer-Taxe (Stand 23.074.2024); SGB V §31 Absatz 3 Satz 1 |

In Tabelle 42 bis Tabelle 47 werden die Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen pro Patient bzw. Patientin und Jahr durch Zusammenführung der Angaben in Tabelle 38 bis Tabelle 41 dargestellt. Diese Vergleiche der Kosten der verschiedenen Interventionen berücksichtigen nur die anfallenden Arzneimittelkosten und 2 Arztbesuche (Therapiebeginn und Kontrolle), da andere Leistungen aufgrund des betrachteten nicht-schweren Krankheitsverlaufs und der kurzen Behandlungsdauer als vergleichbar angesehen werden

Tabelle 42: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin 250 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft)(mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € | | |
|---|---|---|---|--|
| | | Präparat Amoxicillin 250 mg/5 ml | Dosis: 20 mg/kgKG/Tag - 90 mg/kg KG/Tag | Dosis: 3.000 mg (60 ml) / Tag |
| | | Beispiel 1 - Säugling mit 5 kg Körpergewicht ^a | Beispiel 2 - Kind mit 19 kg Körpergewicht ^b | Erwachsene über 18 Jahren ^c |
| Prüfinervention 1: Behandlungsdauer 3 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 10,17 € pro Flasche + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 10,17 € pro Flasche + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 5,17 € pro Flasche (zu 100 ml) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Prüfinervention 1 | 0,61 € - 2,75 € | 2,32 € - 10,43 € | 9,31 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 53,70 € | 33,90 € | 27,20 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 63,87 € [inkl. 1 Flasche (100 ml)] dosisgenau: 54,31 € - 56,45 € | 44,07 € [inkl. 1 Flasche (100 ml)] ^d dosisgenau: 36,22 € - 44,33 € | 37,54 € [inkl. 2 Flaschen (200 ml)] dosisgenaue Kosten: 36,51 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche |
| | ggf. Kosten Prüfinervention 1 | 0,97 € - 4,38 € | 3,70 € - 16,63 € | 29,18 € |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - | - |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € | 10 € (= 2 x 5 €) |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 16,21 € [inkl. 1 Flasche] dosisgenau: 0,97 € - 4,38 € | 16,21 € [inkl. 1 Flasche] ^d dosisgenau: 3,70 € - 16,63 € | 42,42 € [inkl. 2 Flaschen] dosisgenaue: 39,18 € |
| | Summe gesamt | 80,08 € [inkl. 1 Flasche (100 ml) = 26,38 €] dosisgenau: 55,28 € - 60,83 | 60,28 € [inkl. 1 Flasche (100 ml) = 26,38 €] ^d dosisgenau: 39,92 € - 60,96 € | 79,96 € [Dosis =180 ml; inkl. 2 Flaschen = 26,38 €] dosisgenau: 75,68 € |

Tabelle 42: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin 250 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft)(mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € | | |
|---|---|---|---|--|
| | | Präparat Amoxicillin 250 mg/5 ml | Dosis: 20 mg/kgKG/Tag - 90 mg/kg KG/Tag | Dosis: 3.000 mg (60 ml) / Tag |
| | | Beispiel 1 - Säugling mit 5 kg Körpergewicht ^a | Beispiel 2 - Kind mit 19 kg Körpergewicht ^b | Erwachsene über 18 Jahren ^c |
| Prüfinervention 2: Behandlungsdauer 5 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 10,17 € pro Flasche + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 10,17 € pro Flasche + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 5,17 € pro Flasche (zu 100 ml) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Prüfinervention 2 | 1,02 € - 4,58 € | 3,86 € - 17,39 € | 15,51 € [inkl. 3 Flaschen] |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 53,70 € | 33,90 € | 27,20 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 63,87 € [inkl. 1 Flasche] dosisgenau: 54,72 € - 58,28 € | < 50 mg/kg/Tag: 44,07 € [inkl. 1 Flasche] > 50 mg/kg/Tag: 54,24 € [inkl. 2 Flaschen] dosisgenau: 37,76 € - 51,29 € | 42,71 € [inkl. 3 Flaschen] dosisgenau: 42,71 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche |
| | ggf. Kosten Prüfinervention 2 | 1,62 € - 7,29 € | 6,16 € - 27,72 € | 48,63 € [inkl. 3 Flaschen] |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - | - |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € | 15 € (= 3 x 5 €) |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 16,21 € [inkl. 1 Flasche] dosisgenau: 1,62 € - 7,29 € | <50 mg/kg/Tag: 16,21 € [inkl. 1 Flasche] > 50 mg/kg/Tag: 32,42 € [2 Flaschen] dosisgenau: 6,16 € - 27,72 € | 63,63 € [inkl. 3 Flaschen] dosisgenau: 63,63 € |

Tabelle 42: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin 250 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft)(mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € | | |
|---|---|---|--|--|
| Präparat Amoxicillin 250 mg/5 ml | | Dosis: 20 mg/kgKG/Tag - 90 mg/kg KG/Tag | | Dosis: 3.000 mg (60 ml) / Tag |
| | | Beispiel 1 - Säugling mit 5 kg Körpergewicht ^a | Beispiel 2 - Kind mit 19 kg Körpergewicht ^b | Erwachsene über 18 Jahren ^c |
| | Summe gesamt | 80,08 € [inkl. 1 Flasche] dosisgenau: 56,34 € - 65,57 € | <50 mg/kg/Tag: 60,28 € [inkl. 1 Flasche] > 50 mg/kg/Tag: 86,66 € [inkl. 2 Flaschen] dosisgenau: 43,92 € - 79,01 € | 106,34 € [inkl. 3 Flaschen] dosisgenau: 106,34 € |
| Vergleichs-intervention 1: Behandlungsdauer 7 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 10,17 € pro Flasche + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 10,17 € pro Flasche + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 5,17 € pro Flasche (zu 100 ml) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Vergleichsintervention | 1,42 € - 6,41 € | 5,41 € - 24,35 € | 21,71 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 53,70 € | 33,90 € | 27,20 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 63,87 € [inkl. 1 Flasche] dosisgenau: 55,12 € - 60,11 € | < 37,5 mg/kg/Tag: 44,07 € [inkl. 1 Flasche] 37,5 - 75 mg/kg/Tag: 54,24 € [inkl. 2 Flaschen] > 75 mg/kg/Tag: 64,41 € [inkl. 3 Flaschen] dosisgenau: 39,31 € - 58,25€ | 53,05 € [inkl. 5 Flaschen] dosisgenau: 48,91 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche |
| | ggf. Kosten Vergleichsintervention | 2,27 € - 10,21 € | 8,62 € - 38,81 € | 68,08 € |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - | - |

Tabelle 42: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin 250 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft)(mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € | | |
|---|---|---|---|--|
| | | Präparat Amoxicillin 250 mg/5 ml | Dosis: 20 mg/kgKG/Tag - 90 mg/kg KG/Tag | Dosis: 3.000 mg (60 ml) / Tag |
| | | Beispiel 1 - Säugling mit 5 kg Körpergewicht ^a | Beispiel 2 - Kind mit 19 kg Körpergewicht ^b | Erwachsene über 18 Jahren ^c |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € | 25 € (= 5 x 5 €) |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 16,21 € [inkl. 1 Flasche] dosisgenau: 2,27 € - 10,21 € | < 37,5 mg/kg/Tag: 16,21 € [inkl. 1 Flasche] 37,5 - 75 mg/kg/Tag: 32,42 € [inkl. 2 Flaschen] > 75 mg/kg/Tag: 48,63 € [inkl. 3 Flaschen] dosisgenau: 8,62 € - 38,81 € | 106,05 € [inkl. 5 Flaschen] dosisgenau: 93,08 € |
| | Summe gesamt | 80,08 € [inkl. 1 Flasche] dosisgenau: 57,39 € - 70,32 € | bis 37,5 mg/kg/Tag: 60,28 € [inkl. 1 Flasche] 37,5 - 75 mg/kg/Tag: 86,66 € [inkl. 2 Flaschen] ab 75 mg/kg/Tag: 113,04 € [inkl. 3 Flaschen] dosisgenau: 47,93 € - 97,06 € | 159,10 € [inkl. 5 Flaschen] dosisgenau: 142,00 € |
| Vergleichsintervention 2: Behandlungsdauer 10 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 10,17 € pro Flasche + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 10,17 € pro Flasche + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 5,17 € pro Flasche (zu 100 ml) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Vergleichsintervention 2 | 2,03 € - 9,15 € | 7,73 € - 34,78 € | 31,02 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 53,70 € | 33,90 € | 27,20 € |

Tabelle 42: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin 250 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft)(mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € | | |
|------------------------------|---|--|---|--|
| | | Präparat Amoxicillin 250 mg/5 ml | Dosis: 20 mg/kgKG/Tag - 90 mg/kg KG/Tag | Dosis: 3.000 mg (60 ml) / Tag |
| | | Beispiel 1 - Säugling mit 5 kg Körpergewicht ^a | Beispiel 2 - Kind mit 19 kg Körpergewicht ^b | Erwachsene über 18 Jahren ^c |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 63,87 € [inkl. 1 Flasche] dosisgenau: 55,73 € - 62,85 € | < 26 mg/kg/Tag: 44,07 € [inkl. 1 Flasche] 26 - 52 mg/kg/Tag: 54,24 € [inkl. 2 Flaschen] 52 - 79 mg/kg/Tag: 64,41 € [inkl. 3 Flaschen] ab 79 mg/kg/Tag: 74,58 € [inkl. 4 Flaschen] dosisgenau: 41,63 € - 68,68 € | 58,22 € [inkl. 6 Flaschen] dosisgenau: 58,22 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche | Arzneimittelkosten: Differenz Verkaufspreis - Festbetrag = 16,21 € pro Flasche |
| | ggf. Kosten Vergleichsintervention 2 | 3,24 € - 14,59 € | 12,32 € - 55,44 € | 97,26 € |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - | - |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € | 30 € (= 6 x 5 €) |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 16,21 € [inkl. 1 Flasche] dosisgenau: 3,24 € - 14,59 € | < 26 mg/kg/Tag: 16,21 € [inkl. 1 Flasche] 26 - 52 mg/kg/Tag: 32,42 € [inkl. 2 Flaschen] 52 - 79 mg/kg/Tag: 48,63 € [inkl. 3 Flaschen] > 79 mg/kg/Tag: 64,84 € [inkl. 4 Flaschen] dosisgenau: 12,32 € - 55,44 € | 127,26 € [inkl. 6 Flaschen] dosisgenau: 127,26 € |

Tabelle 42: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin 250 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft)(mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € | | |
|---|----------------------------------|--|---|---|
| | | Dosis: 20 mg/kgKG/Tag - 90 mg/kg KG/Tag | | Dosis: 3.000 mg (60 ml) / Tag |
| | Präparat Amoxicillin 250 mg/5 ml | Beispiel 1 - Säugling mit 5 kg Körpergewicht ^a | Beispiel 2 - Kind mit 19 kg Körpergewicht ^b | Erwachsene über 18 Jahren ^c |
| | Summe gesamt | 80,08 € [inkl. 1 Flasche] dosisgenau: 58,97 € - 77,44 € | < 26 mg/kg/Tag: 60,28 € [inkl. 1 Flasche] 26 - 52 mg/kg/Tag: 86,66 € [inkl. 2 Flaschen] 52 - 79 mg/kg/Tag: 113,04 € [inkl. 3 Flaschen] > 79 mg/kg/Tag: 139,42 € [inkl. 4 Flaschen] dosisgenau: 53,95 € - 124,12 € | 185,48 € [inkl. 6 Flaschen] dosisgenau: 185,48 € |
| <p>a. Die Kosten für den Arztbesuch werden für die Altersgruppe "Kinder bis zum vollendeten 4. Lebensjahr" laut Tabelle 40 berücksichtigt.</p> <p>b. Es werden die Kosten für den Arztbesuch für die Altersgruppe zwischen dem 5. und 18. Lebensjahr laut Tabelle 40 berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass ein Kind von 19 kg Körpergewicht älter als 4 Jahre ist.</p> <p>c. Als Kosten für den Arztbesuch werden jene für die Altersgruppe zwischen dem 19. und dem 54. Lebensjahr laut Tabelle 40 berücksichtigt.</p> <p>d. Bei der Obergrenze sind korrekterweise 102,6 ml notwendig. Somit wären ab einer Dosis von 87,5 mg / kgKG / Tag 2 Flaschen zu 100 ml notwendig und die Gesamtkosten würden sich zusätzlich um 26,38 € erhöhen. Da diese Dosis aber nur knapp unter der Dosisobergrenze von 90 mg / kgKG / Tag liegt, wurde dies nicht explizit in der Tabelle dargestellt.</p> | | | | |
| <p>Abkürzungen: <i>kgKG</i>: Kilogramm Körpergewicht; <i>ml</i>: Milliliter; <i>mg</i>: Milligramm</p> | | | | |
| <p>Fachbegriffe: <i>dosisgenau</i>: Der Verwurf aufgrund einer zu großen Verpackung wird nicht berücksichtigt. Die genannten Kosten unterstellen somit, dass die Packungsgröße genau der notwendigen Dosis für die Behandlung entspricht.</p> | | | | |

Tabelle 43: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin AL 1000 bei Erwachsenen über 18 Jahren (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € |
|--|---|---|
| Präparat Amoxicillin AL 1000, ALIUD Pharma GmbH, Tagesdosis: 3.000 mg (3 Filmtabletten) | | |
| Erwachsene über 18 Jahren^a | | |
| Prüfinervention 1: Behandlungsdauer 3 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 12,33 € pro Packung (zu 30 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Prüfinervention 1 | 3,70 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 39,53 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 30,90 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | |
| | ggf. Kosten Prüfinervention 1 | 0,00 € |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - |
| | Zuzahlungen (Erwachsene) | 5 € |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 5 € |
| | Summe gesamt | 44,53 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 35,90 € |
| Prüfinervention 2: Behandlungsdauer 5 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 12,33 € pro Packung (zu 30 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Prüfinervention 2 | 6,17 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 39,53 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 33,37 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | |
| | ggf. Kosten Prüfinervention 2 | - |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - |
| | Zuzahlungen (Erwachsene) | 5 € |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 5 € |
| | Summe gesamt | 44,53 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 38,37 € |
| Vergleichsintervention 1: Behandlungsdauer 7 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 12,33 € pro Packung (zu 30 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Vergleichsintervention | 8,63 € |

Tabelle 43: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin AL 1000 bei Erwachsenen über 18 Jahren (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € |
|---|---|---|
| Präparat Amoxicillin AL 1000, ALIUD Pharma GmbH, Tagesdosis: 3.000 mg (3 Filmtabletten) | | |
| Erwachsene über 18 Jahren^a | | |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 39,53 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 35,83 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | |
| | ggf. Kosten Vergleichsintervention | - |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - |
| | Zuzahlungen (Erwachsene) | 5 € |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 5 € |
| | Summe gesamt | 44,53 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 40,83 € |
| Vergleichsintervention 2: Behandlungsdauer 10 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 12,33 € pro Packung (zu 30 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Vergleichsintervention 2 | 12,33 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 39,53 € [inkl. 1 Packung] dosisgenaue Kosten: 39,53 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | |
| | ggf. Kosten Vergleichsintervention 2 | - |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - |
| | Zuzahlungen (Erwachsene) | 5 € |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 5 € |
| | Summe gesamt | 44,53 € [inkl. 1 Packung] dosisgenaue Kosten: 44,53 € |
| a. Es werden die Kosten für den Arztbesuch für die Altersgruppe zwischen dem 19. und dem 54. Lebensjahr laut Tabelle 40 berücksichtigt. | | |
| Abkürzungen: mg: Milligramm | | |
| Fachbegriffe: dosisgenau: Der Verwurf aufgrund einer zu großen Verpackung wird nicht berücksichtigt. Die genannten Kosten unterstellen somit, dass die Packungsgröße genau der notwendigen Dosis für die Behandlung entspricht. Die Kosten entsprechen einer Packung mit 30 Filmtabletten. | | |

Tabelle 44: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft) exemplarisch für einen Säugling mit 5 kg Körpergewicht (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 200 ml | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 50 ml |
|--|--|---|--|
| Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg/5 ml, Dosis: 8 mg/kgKG/Tag (1 ml/kgKG/Tag) | | | |
| Beispiel 1 - Säugling mit 5 kg Körpergewicht^a | | | |
| Prüfinervention 1: Behandlungsdauer 3 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 25,27 € pro Flasche (200 ml) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 14,79 € pro Flasche (50 ml) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Prüfinervention 1 | 1,90 € [15 ml] | 4,44 € [15 ml] |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 53,70 € | 53,70 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 78,97 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 55,60 € [15 ml] | 68,49 € [inkl. 1 Flasche (50 ml) = 14,79 €] dosisgenau: 58,14 € [15 ml] |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | | |
| | ggf. Kosten Prüfinervention 1 | - | - |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € |
| | Summe gesamt | 78,97 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 55,60 € [15 ml] | 68,49 € [inkl. 1 Flasche (50 ml) = 14,79 €] dosisgenau: 58,14 € [15 ml] |
| Prüfinervention 2: Behandlungsdauer 5 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 25,27 € pro Flasche (200 ml) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 14,79 € pro Flasche (50 ml) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Prüfinervention 2 | 3,16 € [25 ml] | 7,40 € [25 ml] |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 53,70 € | 53,70 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 78,97 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 56,86 € [25 ml] | 68,49 € [inkl. 1 Flasche (50 ml) = 14,79 €] dosisgenau: 61,10 € [25 ml] |

Tabelle 44: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft) exemplarisch für einen Säugling mit 5 kg Körpergewicht (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 200 ml | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 50 ml | |
|--|---|---|--|--|
| Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg/5 ml, Dosis: 8 mg/kgKG/Tag (1 ml/kgKG/Tag) | | | | |
| Beispiel 1 - Säugling mit 5 kg Körpergewicht^a | | | | |
| Nicht erstattungsfähige Kosten | | | | |
| | ggf. Kosten Prüfintervention 2 | - | - | |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - | |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € | |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € | |
| | Summe gesamt | 78,97 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 56,86 € [25 ml] | 68,49 € [inkl. 1 Flasche (50 ml) = 14,79 €] dosisgenau: 61,10 € [25 ml] | |
| Vergleichs- intervention 1: Behandlungsdauer 7 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 25,27 € pro Flasche (200 ml) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 14,79 € pro Flasche (50 ml) + 2 Arztbesuche | |
| | | Kosten Vergleichsintervention | 4,42 € [35 ml] | 10,35 € [35 ml] |
| | | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 53,70 € | 53,70 € |
| | | Summe erstattungsfähige Kosten | 78,97 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 58,12 € [35 ml] | 68,49 € [inkl. 1 Flasche (50 ml) = 14,79 €] dosisgenau: 64,05 € [35 ml] |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | | | |
| | | ggf. Kosten Vergleichsintervention | - | - |
| | | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - |
| | | Zuzahlungen | 0 € | 0 € |
| | | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € |

Tabelle 44: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft) exemplarisch für einen Säugling mit 5 kg Körpergewicht (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 200 ml | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 50 ml |
|--|--|---|--|
| Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg/5 ml, Dosis: 8 mg/kgKG/Tag (1 ml/kgKG/Tag) | | | |
| Beispiel 1 - Säugling mit 5 kg Körpergewicht^a | | | |
| | Summe gesamt | 78,97 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 58,12 € [35 ml] | 68,49 € [inkl. 1 Flasche (50 ml) = 14,79 €] dosisgenau: 64,05 € [35 ml] |
| Vergleichs-intervention 2: Behandlungsdauer 10 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 25,27 € pro Flasche (200 ml) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 14,79 € pro Flasche (50 ml) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Vergleichsintervention 2 | 6,32 € [50 ml] | 14,79 € [50 ml] |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 53,70 € | 53,70 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 78,97 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 60,02 € [50 ml] | 68,49 € [inkl. 1 Flasche (50 ml) = 14,79 €] dosisgenau: 68,49 € [50 ml] |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | | |
| | ggf. Kosten Vergleichsintervention 2 | - | - |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € |
| | Summe gesamt | 78,97 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 60,02 € [50 ml] | 68,49 € [inkl. 1 Flasche (50 ml) = 14,79 €] dosisgenau: 68,49 € [50 ml] |
| a. Es werden die Kosten für den Arztbesuch für die Altersgruppe "Kinder bis zum vollendeten 4. Lebensjahr" laut Tabelle 40 berücksichtigt. | | | |
| Abkürzungen: <i>kgKG</i> : Kilogramm Körpergewicht; <i>ml</i> : Milliliter; <i>mg</i> : Milligramm | | | |
| Fachbegriffe: <i>dosisgenau</i> : Der Verwurf aufgrund einer zu großen Verpackung wird nicht berücksichtigt. Die genannten Kosten unterstellen somit, dass die Packungsgröße genau der notwendigen Dosis für die Behandlung entspricht. | | | |

Tabelle 45: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft) exemplarisch für ein Kind mit 19 kg Körpergewicht (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 200 ml | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 100 ml | |
|--|--|---|---|--|
| Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg/5 ml, Dosis: 8 mg/kg KG/Tag (1 ml/kg KG/Tag) | | | | |
| Beispiel 2 - Kind mit 19 kg Körpergewicht^a | | | | |
| Prüfinervention 1: Behandlungsdauer 3 Tage^b | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 25,27 € pro Flasche (200 ml) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 19,02 € pro Flasche (100 ml) + 2 Arztbesuche | |
| | Kosten Prüfinervention 1 | 7,20 € [57 ml] | 10,84 € [57 ml] | |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 33,90 € | 33,90 € | |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 59,17 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 41,10 € [57 ml] | 52,92 € [inkl. 1 Flasche (100 ml) = 19,02 €] dosisgenau: 44,74 € [57 ml] | |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | | | |
| | ggf. Kosten Prüfinervention 1 | - | - | |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - | |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € | |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € | |
| | Summe gesamt | 59,17 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 41,10 € [57 ml] | 52,92 € [inkl. 1 Flasche (100 ml) = 19,02 €] dosisgenau: 44,74 € [57 ml] | |
| Prüfinervention 2: Behandlungsdauer 5 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 25,27 € pro Flasche (200 ml) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 19,02 € pro Flasche (100 ml) + 2 Arztbesuche | |
| | Kosten Prüfinervention 2 | 12,00 € [95 ml] | 18,07 € [95 ml] | |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 33,90 € | 33,90 € | |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 59,17 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 45,90 € [95 ml] | 52,92 € [inkl. 1 Flasche (100 ml) = 19,02 €] dosisgenau: 51,97 € [95 ml] | |

Tabelle 45: Interventionskosten der Prüfinderventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft) exemplarisch für ein Kind mit 19 kg Körpergewicht (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 200 ml | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 100 ml | |
|--|---|--|--|---|
| Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg/5 ml, Dosis: 8 mg/kg KG/Tag (1 ml/kg KG/Tag) | | | | |
| Beispiel 2 - Kind mit 19 kg Körpergewicht^a | | | | |
| Nicht erstattungsfähige Kosten | | | | |
| | ggf. Kosten Prüfindervention 2 | - | - | |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - | |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € | |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € | |
| | Summe gesamt | 59,17 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 45,90 € [95 ml] | 52,92 € [inkl. 1 Flasche (100 ml) = 19,02 €] dosisgenau: 51,97 € [95 ml] | |
| Vergleichsintervention 1: Behandlungsdauer 7 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 25,27 € pro Flasche (200 ml) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 19,02 € pro Flasche (100 ml) + 2 Arztbesuche | |
| | Kosten Vergleichsintervention | 16,80 € [133 ml] | 25,30 € [133 ml] | |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 33,90 € | 33,90 € | |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 59,17 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 50,70 € [133 ml] | 71,94 € [inkl. 2 Flaschen (100 ml) = 38,04 €] dosisgenau: 59,20 € [133 ml] | |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | | | |
| | | ggf. Kosten Vergleichsintervention | - | - |
| | | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - |
| | | Zuzahlungen | 0 € | 0 € |
| | | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € |
| | | Summe gesamt | 59,17 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 50,70 € [133 ml] | 71,94 € [inkl. 2 Flaschen (100 ml) = 38,04 €] dosisgenau: 59,20 € [133 ml] |

Tabelle 45: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg / 5 ml (Kinderantibiotikasaft) exemplarisch für ein Kind mit 19 kg Körpergewicht (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 200 ml | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 100 ml | |
|--|---|--|--|--|
| Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg/5 ml, Dosis: 8 mg/kg KG/Tag (1 ml/kg KG/Tag) | | | | |
| Beispiel 2 - Kind mit 19 kg Körpergewicht^a | | | | |
| Vergleichs-intervention 2: Behandlungsdauer 10 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 25,27 € pro Flasche (200 ml) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 19,02 € pro Flasche (100 ml) + 2 Arztbesuche | |
| | Kosten Vergleichsintervention 2 | 24,01 € [190 ml] | 36,14 € [190 ml] | |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 33,90 € | 33,90 € | |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 59,17 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 57,91 € [190 ml] | 71,94 € [inkl. 2 Flaschen (100 ml) = 38,04 €] dosisgenau: 70,04 € [190 ml] | |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | | | |
| | ggf. Kosten | - | - | |
| | Vergleichsintervention 2 | - | - | |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - | |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € | |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € | |
| Summe gesamt | 59,17 € [inkl. 1 Flasche (200 ml) = 25,27 €] dosisgenau: 57,91 € [190 ml] | 71,94 € [inkl. 2 Flaschen (100 ml) = 38,04 €] dosisgenau: 70,04 € [190 ml] | | |
| a. Es werden die Kosten für den Arztbesuch für die Altersgruppe zwischen dem 5. und 18. Lebensjahr laut Tabelle 40 berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass ein Kind von 19 kg Körpergewicht älter als 4 Jahre ist. | | | | |
| Abkürzungen: <i>kgKG</i> : Kilogramm Körpergewicht; <i>ml</i> : Milliliter; <i>mg</i> : Milligramm | | | | |
| Fachbegriffe: <i>dosisgenau</i> : Der Verwurf aufgrund einer zu großen Verpackung wird nicht berücksichtigt. Die genannten Kosten unterstellen somit, dass die Packungsgröße genau der notwendigen Dosis für die Behandlung entspricht. | | | | |

Tabelle 46: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 200 mg für Erwachsene über 18 Jahren (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 15 Filmtabletten | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 10 Filmtabletten |
|--|--|---|---|
| Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 200 mg, Tagesdosis: 400 mg (2 Filmtabletten) | | | |
| Erwachsene über 18 Jahren^a | | | |
| Prüfintervention 1: Behandlungsdauer 3 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 26,03 € pro Packung (15 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 19,42 € pro Packung (10 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Prüfintervention 1 | 10,41 € | 11,65 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € | 27,20 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 53,23 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 37,61 € | 46,62 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 38,85 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | | |
| | ggf. Kosten Prüfintervention 1 | 0,00 € | 0,00 € |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - |
| | Zuzahlungen (Erwachsene) | 5 € | 5 € |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 5 € | 5 € |
| | Summe gesamt | 58,23 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 42,61 € | 51,62 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 43,85 € |
| Prüfintervention 2: Behandlungsdauer 5 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 26,03 € pro Packung (15 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 19,42 € pro Packung (10 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Prüfintervention 2 | 17,35 € | 19,42 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € | 27,20 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 53,23 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 44,55€ | 46,62 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 46,62 € |

Tabelle 46: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 200 mg für Erwachsene über 18 Jahren (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 15 Filmtabletten | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 10 Filmtabletten | |
|--|---|---|---|--|
| Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 200 mg, Tagesdosis: 400 mg (2 Filmtabletten) | | | | |
| Erwachsene über 18 Jahren^a | | | | |
| Nicht erstattungsfähige Kosten | | | | |
| | ggf. Kosten Prüfinervention 2 | - | - | |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - | |
| | Zuzahlungen (Erwachsene) | 5 € | 5 € | |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 5 € | 5 € | |
| | Summe gesamt | 58,23 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 49,55€ | 51,62 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 51,62 € | |
| Vergleichs-intervention 1: Behandlungsdauer 7 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 26,03 € pro Packung (15 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 19,42 € pro Packung (10 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche | |
| | | Kosten Vergleichsintervention | 24,29 € | 27,19 € |
| | | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € | 27,20 € |
| | | Summe erstattungsfähige Kosten | 53,23 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 51,49 € | 66,04 € [inkl. 2 Packungen] dosisgenau: 54,39 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | | | |
| | | ggf. Kosten Vergleichsintervention | - | - |
| | | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - |
| | | Zuzahlungen (Erwachsene) | 5 € | 10 € (= 2 x 5 €) |
| | | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 5 € | 10 € |
| | | Summe gesamt | 58,23 € [inkl. 1 Packung] dosisgenaue Kosten: 56,49 € | 76,04 € [inkl. 2 Packungen] dosisgenaue Kosten: 64,39 € |

Tabelle 46: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 200 mg für Erwachsene über 18 Jahren (mehrsseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 15 Filmtabletten | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € bei Packungsgröße 10 Filmtabletten |
|--|---|--|--|
| Präparat Cefpodoxim-ratiopharm 200 mg, Tagesdosis: 400 mg (2 Filmtabletten) | | | |
| Erwachsene über 18 Jahren^a | | | |
| Vergleichs-intervention 2: Behandlungsdauer 10 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 26,03 € pro Packung (15 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 19,42 € pro Packung (10 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Vergleichsintervention 2 | 34,71 € | 38,84 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € | 27,20 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 79,26 € [inkl. 2 Packungen] dosisgenau: 61,91 € | 66,04 € [inkl. 2 Packungen] dosisgenau: 66,04 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | | |
| | ggf. Kosten | - | - |
| | Vergleichsintervention 2 | - | - |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - |
| | Zuzahlungen (Erwachsene) | 10 € (= 2 x 5 €) | 10 € (= 2 x 5 €) |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 10 € | 10 € |
| Summe gesamt | 89,26 € [Dosis = 20 Filmtabletten; inkl. 2 Packungen] dosisgenaue Kosten: 71,91 € | 76,04 € [Dosis = 20 Filmtabletten; inkl. 2 Packungen] dosisgenaue Kosten: 76,04 € | |
| a. Es werden die Kosten für den Arztbesuch für die Altersgruppe zwischen dem 19. und dem 54. Lebensjahr laut Tabelle 40 berücksichtigt. | | | |
| Abkürzungen: <i>kgKG</i> : Kilogramm Körpergewicht; <i>ml</i> : Milliliter; <i>mg</i> : Milligramm | | | |
| Fachbegriffe: <i>dosisgenau</i> : Der Verwurf aufgrund einer zu großen Verpackung wird nicht berücksichtigt. Die genannten Kosten unterstellen somit, dass die Packungsgröße genau der notwendigen Dosis für die Behandlung entspricht. | | | |

Tabelle 47: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin/Clavulansäure Micro labs 875 mg / 125 mg (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € |
|--|--|---|---|
| Präparat Amoxicillin/Clavulansäure Micro labs 875mg/125mg | | | |
| | | Erwachsene über 18 Jahren^a | Kind mit 30 kg Körpergewicht^b |
| | | Tagesdosis: 3.000 mg (3 Filmtabletten) | Tagesdosis: 1.000 mg (1 Filmtablette) |
| Prüfinervention 1: Behandlungsdauer 3 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 34,71 € pro Packung (20 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt = 21,74 € pro Packung (10 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Prüfinervention 1 | 15,62 € | 6,52 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € | 33,90 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 61,91 € [inkl. 1 Packung] dosisgenaue Kosten: 42,82 € | 55,64 € [Dosis = 3 Filmtabletten; inkl. 1 Packung] dosisgenaue Kosten: 40,42€ |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | | |
| | ggf. Kosten Prüfinervention 1 | - | - |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € |
| | Summe gesamt | 61,91 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 42,82 € | 55,64 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 40,42€ |
| Prüfinervention 2: Behandlungsdauer 5 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 34,71 € pro Packung (20 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt = 21,74 € pro Packung (10 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Prüfinervention 2 | 26,03 € | 10,87 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € | 33,90 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 61,91 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 53,23 € | 55,64 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 44,77 € |

Tabelle 47: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin/Clavulansäure Micro labs 875 mg / 125 mg (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € | |
|--|--|---|---|--|
| Präparat Amoxicillin/Clavulansäure Micro labs 875mg/125mg | | | | |
| | | Erwachsene über 18 Jahren^a | Kind mit 30 kg Körpergewicht^b | |
| | | Tagesdosis: 3.000 mg (3 Filmtabletten) | Tagesdosis: 1.000 mg (1 Filmtablette) | |
| <i>Nicht erstattungsfähige Kosten</i> | | | | |
| | ggf. Kosten Prüfinervention 2 | - | - | |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - | |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € | |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € | |
| | Summe gesamt | 61,91 € [inkl. 1 Packung] dosisgenaue Kosten: 53,23 € | 55,64 € [inkl. 1 Packung] dosisgenaue Kosten: 44,77 € | |
| Vergleichs- intervention 1: Behandlungsdauer 7 Tage | <i>Erstattungsfähige Kosten</i> | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 34,71 € pro Packung (20 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt = 21,74 € pro Packung (10 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche | |
| | Kosten Vergleichsintervention | 36,45 € | 15,22 € | |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € | 33,90 € | |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 96,62 € [inkl. 2 Packungen] dosisgenau: 63,65 € | 55,64 € [inkl. 1 Packung] dosisgenau: 49,12 € | |
| | <i>Nicht erstattungsfähige Kosten</i> | | | |
| | | ggf. Kosten Vergleichsintervention | - | - |
| | | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - |
| | | Zuzahlungen | 0 € | 0 € |
| | | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € |
| | | Summe gesamt | 96,62 € [inkl. 2 Packungen] dosisgenaue Kosten: 63,65 € | 55,64 € [inkl. 1 Packung] dosisgenaue Kosten: 49,12 € |

Tabelle 47: Interventionskosten der Prüfinerventionen und der Vergleichsinterventionen mit dem Präparat Amoxicillin/Clavulansäure Micro labs 875 mg / 125 mg (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € | Kosten pro Patientin oder Patient und Jahr in € |
|--|--|---|---|
| Präparat Amoxicillin/Clavulansäure Micro labs 875mg/125mg | | | |
| | | Erwachsene über 18 Jahren^a | Kind mit 30 kg Körpergewicht^b |
| | | Tagesdosis: 3.000 mg (3 Filmtabletten) | Tagesdosis: 1.000 mg (1 Filmtablette) |
| Vergleichs- intervention 2: Behandlungsdauer 10 Tage | Erstattungsfähige Kosten | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt und Zuzahlung = 34,71 € pro Packung (20 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche | Arzneimittelkosten: Festbetrag abzgl. Apothekenrabatt, Herstellerrabatt = 21,74 € pro Packung (10 Filmtabletten) + 2 Arztbesuche |
| | Kosten Vergleichsintervention 2 | 52,07 € | 21,74 € |
| | zusätzlich erforderliche Leistung (2 Arztbesuche) | 27,20 € | 33,90 € |
| | Summe erstattungsfähige Kosten | 96,62 € [inkl. 2 Packungen] dosisgenaue Kosten: 79,27 € | 55,64 € [inkl. 1 Packung] dosisgenaue Kosten: 55,64 € |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten | | |
| | ggf. Kosten Vergleichsintervention 2 | - | - |
| | zusätzliche erforderliche Leistung | - | - |
| | Zuzahlungen | 0 € | 0 € |
| | Summe nicht erstattungsfähige Kosten | 0 € | 0 € |
| | Summe gesamt | 96,62 € [Dosis = 30 Filmtabletten; inkl. 2 Packungen] dosisgenaue Kosten: 79,27 € | 55,64 € [Dosis = 10 Filmtabletten; inkl. 1 Packung] dosisgenaue Kosten: 55,64 € |
| a. Es werden die Kosten für den Arztbesuch für die Altersgruppe zwischen dem 19. und 54. Lebensjahr laut Tabelle 40 berücksichtigt. | | | |
| b. Es werdend die Kosten für den Arztbesuch für die Altersgruppe zwischen dem 5. und 18. Lebensjahr laut Tabelle 40 berücksichtigt. | | | |
| Abkürzungen: mg: Milligramm | | | |
| Fachbegriffe: <i>dosisgenau</i> : Der Verwurf aufgrund einer zu großen Verpackung wird nicht berücksichtigt. Die genannten Kosten unterstellen somit, dass die Packungsgröße genau der notwendigen Dosis für die Behandlung entspricht. | | | |

A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 19 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 A9.2. Die letzte Suche fand am 14.02.2024 statt.

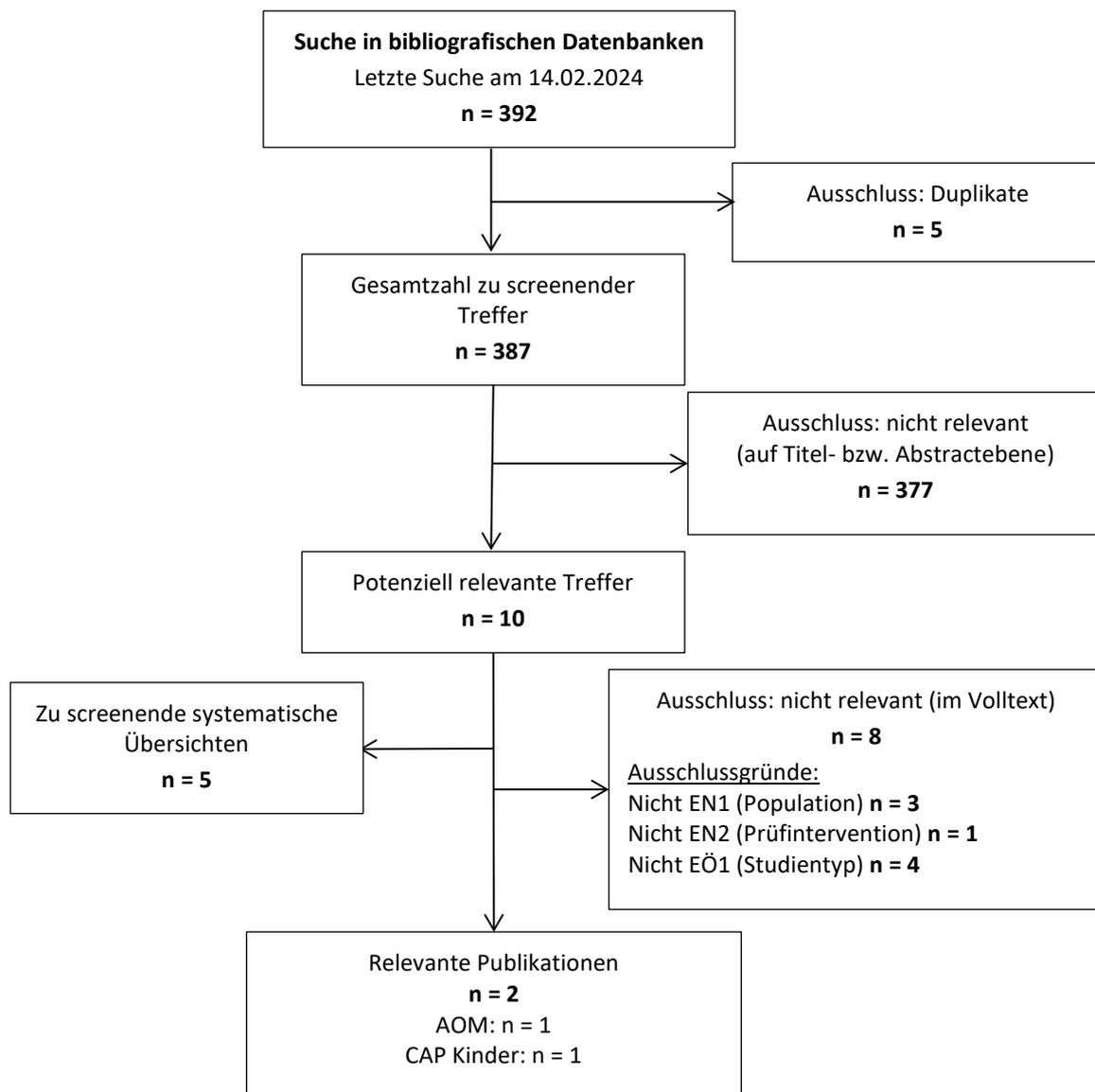


Abbildung 19: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion – gesundheitsökonomische Evaluationen

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A8.2.2.

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 A8.2.1. 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 2 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 48).

Tabelle 48: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung

| Studie | Verfügbare Dokumente [Zitat] |
|---------------------|-------------------------------------|
| Coco (2007) | Vollpublikation [103] |
| ISCAP (2004) | Vollpublikation [81] |

A4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A4.2.2.1 Studiendesign

In Tabelle 49 werden Studiencharakteristika der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien dargestellt.

Tabelle 49: Studiencharakteristika

| Studie | Studiendesign und Vorgehensweise | Studienpopulation relevante Charakteristika | Strategien | | Land und Versorgungskontext | Endpunkt Kosteneffektivität | Studienfinanzierung |
|--|--|--|--------------------|-------------------------|-----------------------------|--|---|
| | | | Prüf-intervention | Vergleichs-intervention | | | |
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | | | |
| Coco (2007)^a | | | | | | | |
| | Kosten-Nutzwert-Analyse / entscheidungs-analytische Modellierung | Kinder zwischen 6 Monaten und 12 Jahren mit AOM | 5 Tage Amoxicillin | 7 – 10 Tage Amoxicillin | USA | inkrementelles Kostennutzwertverhältnis: Kosten pro gewonnenem qualitätsadjustierten Lebensjahr (QALY) | Lancaster General Hospital, American Academy of Family Practice Grant |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | | | |
| ISCAP (2004) | | | | | | | |
| | RCT begleitende gesundheitsökonomische Evaluation | Kinder zwischen 2 und 59 Monaten mit CAP | 3 Tage Amoxicillin | 5 Tage Amoxicillin | Indien | - | US AID über INCLEN und IndiaClen |
| a. Coco (2007) vergleicht zusätzlich noch mit der Strategie beobachtendes Abwarten (72 Stunden Überwachung und Warten auf Symptomverbesserung vor Start von Amoxicillin) und verspätete Verschreibung (Patientinnen oder Patienten stellen sich wieder vor und bekommen Amoxicillin verschrieben, wenn sie nach 48-72 Stunden immer noch über Symptome klagen). | | | | | | | |
| Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); INCLEN: International clinical epidemiology network; ISCAP: Indian Study for CAP; QALY: Quality-adjusted life years (Qualitätskorrigierte Lebensjahre); US AID: United States Agency for International Development | | | | | | | |

In Tabelle 50 werden die Charakteristika der begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation dargestellt.

Tabelle 50: Studiencharakteristika begleitende gesundheitsökonomische Evaluation

| Studie | Studientyp | Einschlusskriterien | Randomisierungsverfahren | Studiendauer | Umgang mit Unsicherheit |
|--|--|--|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | |
| Coco (2007)^a | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | |
| ISCAP (2004) | Randomisierte, doppelt verblindete, kontrollierte Studie | Kinder zwischen 2 und 59 Monaten, die von 7 Krankenhäusern in Indien mit Husten, schneller Atmung oder Atembeschwerden ambulant behandelt wurden. Definition der nicht-schweren Lungenentzündung: Atemfrequenz ≥ 50 Atemzügen pro Minute (im Alter von 2-11 Monaten), oder Atemfrequenz ≥ 40 pro Minute (im Alter von 12-59 Monaten) | Block-Randomisierung | August 2000 bis Dezember 2002 | |
| Abkürzungen: <i>AOM</i> : Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung) <i>CAP</i> : Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); <i>ISCAP</i> : Indian Study for CAP | | | | | |

In Tabelle 51 werden die Parameter der zugrundeliegenden Modellierung dargestellt.

Tabelle 51: Modell (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Modellierungstechnik | Anzahl und Art der Gesundheitszustände / Ereignisse | Zykluslänge (bei Markov-Modellen) / Zeithorizont | Annahmen | Umgang mit Unsicherheit/ Aussagen zur Modellvalidierung |
|------------------------------------|--|--|--|---|---|
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | |
| Coco (2007) | Deterministische Entscheidungsbaumanalyse; Inkrementelle Kosten-Nutzwert-Analyse von 4 Strategien zur Behandlung von Kindern mit AOM | <ol style="list-style-type: none"> Keine medizinische Konsultation Konsultation: Empfehlung nach 3 Tagen Symptomen wieder zu kommen Konsultation: Verschreibung von 5 Tagen Behandlung Konsultation: Verschreibung von 7 oder 10 Tagen Behandlung Entwicklung von Mastoiditis <p>Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> Genesung Keine Genesung nach Strategie: Genesung nach Behandlung mit Amoxicillin für 7 – 10 Tage | Analytischer Zeithorizont: 30 Tage | <ul style="list-style-type: none"> - Kein Unterschied in den langfristigen Ergebnissen zwischen den Strategien - Keine Berücksichtigung der Vorteile von einer möglichen reduzierten Antibiotikaresistenz, von reduzierten Konsultationsraten, von erhöhter Zufriedenheit der Eltern - Keine Entwicklung von Hirnhautentzündung <p>Annahmen der 2 studienrelevanten Strategien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Milde Symptome - Rate von klinischem Therapieversagen = 7,7% bei 5 Tagen Behandlung, dann Amoxicillin für 7 oder 10 Tage und Genesung - Behandlungseffizienz von 7 Tagen und 10 Tagen ist gleich - klinisches Therapieversagen = 6,1% bei 7-10 Tagen Behandlung | Keine Sensitivitätsanalysen zum Vergleich der beiden hier relevanten Behandlungsstrategien berichtet; Deterministische und probabilistische Sensitivitätsanalysen: Einweg-Sensitivitätsanalysen für alle im Modell berücksichtigten Variablen, Variation der Kosten zwischen 50% und 200% des Baseline-Wertes, probabilistische Sensitivitätsanalysen (auf Basis der Normalverteilung für die Kosten, Beta-Verteilung für die Wahrscheinlichkeiten und Nutzwertvariablen) |

Tabelle 51: Modell (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Modellierungstechnik | Anzahl und Art der Gesundheitszustände / Ereignisse | Zykluslänge (bei Markov-Modellen) / Zeithorizont | Annahmen | Umgang mit Unsicherheit/ Aussagen zur Modellvalidierung |
|--|----------------------|---|--|---|---|
| | | | | Nebenwirkungen: - gastrointestinale Nebenwirkungen P = 9,9% - dermatologische Nebenwirkungen P = 2% | |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | |
| ISCAP (2004) | | | | | |
| | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| Abkürzungen: <i>AOM</i> : Akute Otitis Media (akute Mittelohrentzündung); <i>P</i> : Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis | | | | | |
| Fachbegriffe: <i>dermatologisch</i> : die Haut betreffend; <i>gastrointestinal</i> : den Magen-Darm-Trakt betreffend; <i>Mastoiditis</i> : bakterielle Infektion im Warzenfortsatz des Schläfenbeins; <i>Sensitivitätsanalyse</i> : Verfahren um den Einfluss verschiedener Methoden auf das Gesamtergebnis festzustellen | | | | | |

A4.2.2.2 Inputparameter

In Tabelle 52 werden die in die Analyse eingehenden Daten zum Nutzen dargestellt.

Tabelle 52: Daten zum Nutzen

| Studie | Klinische Endpunkte und deren Verwendung im Modell | Quellen [Zitat] |
|--|---|---|
| Akute Otitis media – Kinder | | |
| Coco (2007) | Heilung Therapieversagen Qualitätsadjustierte Lebensstage Gastrointestinale Nebenwirkungen Dermatologische Nebenwirkungen (Hautausschlag) | Sekundärliteratur: [104,116,252-257] |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | |
| ISCAP (2004) | Heilung Rückfallquote | Erhebung in der zugrundeliegenden RCT [81] |
| Abkürzungen: <i>CAP</i> : Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); <i>ISCAP</i> : Indian Study for CAP; <i>RCT</i> : Randomisiert kontrollierte Studie | | |
| Fachbegriffe: <i>Dermatologisch</i> : Die Haut betreffend; <i>Gastrointestinal</i> : Den Magen-Darm-Trakt betreffend | | |

In Tabelle 53 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Nutzwerten dargestellt.

Tabelle 53: Daten zu Nutzwerten

| Studie | Erhebungsinstrument (ggf. Tarif und Befragungskollektiv) | Quelle [Zitat] |
|---|---|--------------------------|
| Akute Otitis media – Kinder | | |
| Coco (2007) | Visuelle Analogskala, Befragungskollektiv: Kinderärzte | Sekundärliteratur: [104] |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | |
| ISCAP (2004) | Nicht zutreffend | |
| Abkürzung: <i>AOM</i> : Akute Otitis media; <i>CAP</i> : Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); <i>ISCAP</i> : Indian Study for CAP | | |

In Tabelle 54 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Kosten dargestellt.

Tabelle 54: Daten zu Kosten

| Studie | Währung (Indexjahr) | Diskontrate | Perspektive | Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise) |
|--|---|-------------|--------------|--|
| Akute Otitis media – Kinder | | | | |
| Coco (2007) | US Dollar (USD, 2001) | Keine | Gesellschaft | Antibiotika: <i>Preise</i> : [105]; <i>Menge</i> : [108] Pflegepersonal, ambulante Beratung: [109] Erstattung Mastoiditis: <i>Preise</i> : [110]; <i>Menge</i> : [105,106] Nicht-medizinische Kosten: <i>Preise</i> : [111]; <i>Menge</i> : [107] |
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | |
| ISCAP (2004) | Indische Rupien (INR, ohne Indexjahr) | Keine | Kostenträger | Angaben der Patientinnen und Patienten, Durchschnittliche Kostenwerte von Krankenhäuser in Lucknow, Vellore, Mumbai, New Delhi, Nagpur, Chandigarh, und Trivandrum |
| Abkürzungen: <i>CAP</i> : Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); <i>ISCAP</i> : Indian Study for CAP; <i>CPI</i> : Consumer price index (Verbraucher-Preis-Index, Inflationsmaß) | | | | |

A4.2.3 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 55 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) kaufkraftbereinigt in € umgerechnet und mittels des aktuellen Verbraucherpreisindex (VPI) des Statistischen Bundesamts inflationiert.

Tabelle 55: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Kostendifferenzen der Interventionen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben) | Nutzendifferenzen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben) | inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin / Patient | Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen | Schlussfolgerungen der Autorinnen / Autoren |
|------------------------------------|--|--|--|--|--|
| Akute Otitis media – Kinder | | | | | |
| Coco (2007)^a | | | | | |
| | Kostendifferenz in USD 2001 insgesamt; 5 Tage Amoxicillin – 7-10 Tage Amoxicillin = 156,9 US\$ - 155,3 US\$ = 1,6 US\$ [Differenz = 1,77 € (DE, 2022)] | QALYs 5 Tage Amoxicillin = 0.99487 QALYs 7-10 Tage Amoxicillin = 0.99501 QALYs Differenz = - 0.00014 | Prüfintervention (5 Tage Amoxicillin) muss im Vergleich zur Vergleichsintervention (7-10 Tage Amoxicillin) als dominiert angesehen werden. | Keine Sensitivitätsanalysen zum Vergleich der beiden für den vorliegenden Bericht relevanten Behandlungsstrategien berichtet | Die Behandlungsstrategie „5 Tage Amoxicillin“ weist im Vergleich zur Behandlungsstrategie „7-10 Tage Amoxicillin“ geringere Arzneimittelkosten, aber höhere Kosten bezüglich Arbeitsausfall und Arztbesuche auf. In Summe ergeben sich daraus Mehrkosten von 1,77 € (1,60 US\$) bei der kürzeren Prüfintervention im Vergleich zur längeren Vergleichsintervention. Zudem ergeben sich für die kürzere Prüfintervention geringere Nutzwerte als für die längere Vergleichsintervention. Somit muss die Prüfintervention „5 Tage Amoxicillin“ im Vergleich zur Behandlungsstrategie „7-10 Tage Amoxicillin“ als dominiert angesehen werden. |

Tabelle 55: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Kostendifferenzen der Interventionen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben) | Nutzendifferenzen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben) | inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin / Patient | Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen | Schlussfolgerungen der Autorinnen / Autoren |
|---|--|---|---|--------------------------------------|--|
| Ambulant erworbene Lungenentzündung – Kinder | | | | | |
| ISCAP (2004) | | | | | |
| | Durchschnittliche direkte medizinische Kosten (Rupien, INR 2004) bei Behandlungserfolg: | Heilungsrate an Tag 5, n (%): 3 Tage Amoxicillin = 980 (89,5%) 5 Tage Amoxicillin = 983 (89,9%) | | | Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Heilungsrate bzw. in der Rückfallquote zwischen den beiden betrachteten Behandlungsstrategien. Die durchschnittlichen direkten medizinischen Kosten sind bei einer verkürzten Antibiotikatherapie über 3 Tage geringer als im Vergleich zur Therapie über 5 Tage. |
| | 3 Tage Amoxicillin = 11 INR 5 Tage Amoxicillin = 19 INR Differenz = 11 INR – 19 INR = - 8 INR [Differenz = - 0.84 € (DE, 2022)] | Differenz = -3 [-0,4%-Punkte (-2,1 – 3,0)] Rückfallquote an Tag 5, n (%): 3 Tage Amoxicillin = 58 (5,3%) 5 Tage Amoxicillin = 48 (4,4%) Differenz = 10 [1,0%-Punkte (-1,0 – 3,0)] | | keine Sensitivitätsanalysen | |
| a. Coco (2007) vergleicht zusätzlich noch mit der Strategie beobachtendes Abwarten (72 Stunden Überwachung und Warten auf Symptomverbesserung vor Start von Amoxicillin) und verspätete Verschreibung (Patientinnen oder Patienten stellen sich wieder vor und bekommen Amoxicillin verschrieben, wenn sie nach 48-72 Stunden immer noch über Symptome klagen). | | | | | |
| Abkürzungen: <i>EUR</i> : Euro; <i>INR</i> : Indische Rupien; <i>n</i> : Anzahl der Patientinnen und Patienten; <i>QALY</i> : Quality-adjusted life years (qualitätsadjustierte Lebensjahre); <i>USD</i> : US Dollar | | | | | |

A4.2.4 Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit

A4.2.4.1 Bewertung der Berichtsqualität

In Tabelle 56 werden die Ergebnisse der Bewertung der Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 56: Bewertung der Berichtsqualität (mehreseitige Tabelle)

| Kriterium | Coco (2007) - AOM | | ISCAP (2004) – CAP | | Kommentare | |
|--------------------|--|------------------------|--------------------|------------------------|------------------|---|
| | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a | | |
| Hintergrund | | | | | | |
| 1 | Hintergrund der Studie und Präzisierung der Studienfrage | Ja | Ja | Ja | Ja | |
| Methoden | | | | | | |
| 2 | Gesundheitsökonomischer Analyseplan | Ja | Ja | Ja | Ja | Coco (2007) und ISCAP (2004) haben den Analyseplan nicht vorab veröffentlicht, aber beide beschreiben die gesundheitsökonomische Analyse im Artikel. |
| 3 | Charakterisierung der Studienpopulation und der Subgruppen | Ja | Ja | Ja | Ja | Coco (2007) untersucht Kinder zwischen 6 Monaten und 12 Jahren mit AOM und führt keine Subgruppenanalyse durch. ISCAP (2004) inkludieren Kinder zwischen 2 und 59 Monaten mit CAP und unterscheiden u. a. zwischen „Wheezers“ und „Non-wheezers“ (also Kinder mit und ohne Giemen). |
| 4 | Interventionsalternativen | Ja | Ja | Ja | Ja | Coco (2007) untersucht insgesamt 4 Behandlungsstrategien, von denen nur 2 Strategien für den vorliegenden Bericht relevant sind. |
| 5 | Entscheidungs-/ Versorgungskontext | Ja | Nicht zutreffend | Ja | Nicht zutreffend | Beide Studien untersuchen das ambulante Setting. ISCAP (2004) untersucht die ambulanten Abteilungen von Krankenhäusern. |

Tabelle 56: Bewertung der Berichtsqualität (mehreseitige Tabelle)

| Kriterium | Coco (2007) - AOM | | ISCAP (2004) – CAP | | Kommentare |
|--|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|---|
| | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a | |
| 6 Wahl der Perspektive | Ja | Ja | Ja | Ja | Coco (2007): Gesellschaft ISCAP (2004): Kostenträger |
| 7 Zeithorizont | Ja | Ja | Ja | Nein | Coco (2007): 30 Tage; Fokus auf kurzfristige Outcomes, da Literatur bei Vergleich von Antibiotika und Placebo nur kurzfristige Unterschiede gezeigt hatte. ISCAP (2004): 14 Tage |
| 8 Diskontierungsrate | Ja | Ja | Nein | Nein | Coco (2007): Keine Diskontierung aufgrund des kurzen Zeithorizonts. |
| Outcomeparameter | | | | | |
| 9 Auswahl der in die Analyse eingehenden Outcomeparameter | Ja | Nein | Ja | Nein | |
| 10 Erhebung der in die Analyse eingehenden Outcomeparameter | Ja | Teilweise | Ja | Nein | Coco (2007): siehe Begründungen Methodenkapitel der Publikation |
| 11 Bewertung der in die Analyse eingehenden Outcomeparameter (sofern zutreffend) | Nein | Nein | Nicht zutreffend | | |
| Ressourcenverbrauch und Kosten | | | | | |
| 12 Auswahl der in die Analyse eingehenden Ressourcenverbräuche und Kostenparameter | Ja | Teilweise | Ja | Nein | |
| 13 Erhebung der in die Analyse eingehenden Ressourcenverbräuche und Kostenparameter | Ja | Ja | Ja | Nein | Coco (2007): Sekundärliteratur, ISCAP (2004): Erhebung von den eingeschlossenen Kindern und Krankenhäusern |
| 14 Bewertung der in die Analyse eingehenden Ressourcenverbräuche und Kostenparameter | Nein | Nein | Nein | Nein | Die Qualität der inkludierten Quellen für die Kostenberechnung wurde nicht tiefergehend diskutiert. |

Tabelle 56: Bewertung der Berichtsqualität (mehreseitige Tabelle)

| Kriterium | Coco (2007) - AOM | | ISCAP (2004) – CAP | | Kommentare |
|--|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|---|
| | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a | |
| 15 Währung, Indexjahr und Umrechnung | Ja | Ja | Teilweise | Nein | Coco (2007): US Dollar 2001, US-amerikanischer medizinischer Verbraucherpreisindex ISCAP (2004): Indische Rupien, kein Indexjahr angeführt |
| 16 Modell (sofern zutreffend) | | | | | |
| 16a Wahl der Modellierungstechnik | Ja | Nein | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Coco (2007): deterministische Entscheidungsbaumanalyse |
| 16b Darstellung des Modells | Ja | Nein | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | |
| 16c Modellannahmen | Ja | Nein | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | |
| 16d Herleitung der Inputparameter | Ja | Teilweise | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | |
| 16e Modellvalidierung | Nein | Nein | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | |
| Weitere analytische Verfahren | | | | | |
| 17 Methoden zur Analyse von Heterogenität / Subgruppenergebnissen | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Teilweise | Teilweise | ISCAP (2004) Zweitrangiges Outcome konzentriert sich auf Giemen |
| 18 Methoden zur Analyse der Unsicherheit (z.B. Sensitivitätsanalysen) | Ja | Ja | Nein | Nein | Coco (2007): Einweg-Sensitivitätsanalysen, probabilistische Sensitivitätsanalysen ISCAP (2004): keine Sensitivitätsanalysen berichtet |
| 19 Ergebnisse | | | | | |
| 19a absolute und inkrementelle Ergebnisse der Analyse / Modellierung für jede Intervention | Ja | Nicht zutreffend | Ja | Teilweise | |
| 19b Subgruppenergebnisse | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Ja | Nicht zutreffend | ISCAP (2004): Absolute und relative Ergebnisse und Differenz inkl. Konfidenzintervall für Kinder mit und ohne Giemen berichtet |

Tabelle 56: Bewertung der Berichtsqualität (mehreseitige Tabelle)

| Kriterium | Coco (2007) - AOM | | ISCAP (2004) – CAP | | Kommentare |
|--|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|--|
| | Berichtet | Begründet ^a | Berichtet | Begründet ^a | |
| 19c Einfluss durch Unsicherheiten (Ergebnisse von uni- / multivariaten, probabilistischen Sensitivitätsanalysen) | Ja | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | |
| 20 Diskussion | | | | | |
| 20a Diskussion der Ergebnisse und Limitationen | Ja | Ja | Teilweise | Teilweise | |
| 20b Diskussion der Übertragbarkeit / Generalisierbarkeit | Ja | Ja | Teilweise | Ja | Beide Studien besprechen die Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien, bei ISCAP (2004) könnte dies ausführlicher ausfallen |
| 20c Schlussfolgerungen | Ja | Ja | Ja | Ja | |
| 21 Weiteres | | | | | |
| 21a Interessenkonflikte | Ja | Nicht zutreffend | Nein | Nein | Coco (2007): keine Interessenkonflikte vorhanden |
| 21b Studienfinanzierung | Ja | Ja | Ja | Ja | Coco (2007): Lancaster General Hospital, the American Academy of Family Practice Grant ISCAP (2004): US AID über INCLEN und IndiaClen |
| a. Die Studie enthält zum jeweiligen Kriterium eine kurze Erläuterung oder eine Quellenangabe. | | | | | |
| Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (akute Mittelohrentzündung); CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); INCLEN: International clinical epidemiology network; ISCAP: Indian Study for CAP; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; US AID: United States Agency for International Development | | | | | |
| Fachbegriffe: Giemen: Atemnebengeräusch; Hospitalisierung: Krankenhausaufnahme; Sensitivitätsanalyse: Verfahren um den Einfluss verschiedener Methoden auf das Gesamtergebnis festzustellen; Subgruppenanalyse: Separate Analyse einzelner Gruppen, die in der Gesamtanalyse zusammen betrachtet werden | | | | | |

A4.2.4.2 Bewertung der Übertragbarkeit

In Tabelle 57 werden die Ergebnisse der Bewertung der Übertragbarkeit der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 57: Bewertung der Übertragbarkeit (mehreseitige Tabelle)

| Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext | Coco (2007) | ISCAP (2004) | Kommentare |
|--|-------------|--------------|---|
| Bildet die Fragestellung der Studie exakt die Fragestellung des ThemenCheck-Berichts ab? | Teilweise | Ja | Coco (2007) modelliert und vergleicht anhand eines Entscheidungsbaumes 4 verschiedene Behandlungsstrategien bei Kindern mit AOM. Neben den beiden für die vorliegende Fragestellung relevanten Behandlungsstrategien mit Amoxicillin über 5 Tage bzw. Amoxicillin über 7 oder 10 Tage, werden zusätzlich auch noch die beiden Behandlungsstrategien „Abwarten“ und „verzögerte Verschreibung“ untersucht. |
| Entspricht die Studienpopulation in der Publikation der Population der Fragestellung des ThemenCheck-Berichts? (Bezugspunkte: Patientenselektion, Baseline-Charakteristika) | Ja | Ja | Eine Studie befasst sich mit Kindern unter 12 Jahren mit AOM (Coco (2007)), eine Studie betrachtet Kinder unter 6 Jahren mit nicht-schwerer Lungenentzündung (ISCAP (2004)). |
| Werden die für die Fragestellung des ThemenCheck-Berichts relevanten Endpunkte in der Studienpublikation berichtet? | Ja | Teilweise | Coco (2007) berichtet die qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY) für die verschiedenen Behandlungsstrategien. ISCAP (2004) vergleicht die Kosten der beiden Behandlungsstrategien, nachdem der klinische Nutzen als gleichermaßen effektiv eingestuft wurde. |
| Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Daten für die Effekte übertragbar auf die Fragestellung des ThemenCheck-Berichts? | Teilweise | Nein | Coco (2007): Die herangezogenen Daten beziehen sich vorwiegend auf die USA und auch die Niederlande. Diese sind daher nur teilweise auf den deutschen Kontext übertragbar. ISCAP (2004): Die herangezogenen Daten beziehen sich auf Indien und sind daher nur eingeschränkt auf den deutschen Kontext übertragbar. |
| Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Kosten übertragbar auf das deutsche Gesundheitssystem (Perspektive, Versorgungskontext, Empfehlungen in Leitlinien, zusätzlich erforderliche Leistungen etc.)? | Teilweise | Nein | Perspektive und Leitlinien in Bezug auf AOM scheinen teilweise übertragbar, Versorgungskontext in Indien und den USA unterscheidet sich aber wesentlich zum deutschen Gesundheitssystem. |
| Sind epidemiologische, demographische und sozioökonomische Parameter (Prävalenz und Inzidenz, genetische Varianten, | Unklar | Nein | Epidemiologische, demographische und sozioökonomische Unterschiede zwischen den Studienpopulationen sind im Vergleich zu |

Tabelle 57: Bewertung der Übertragbarkeit (mehrseitige Tabelle)

| Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext | Coco (2007) | ISCAP (2004) | Kommentare |
|---|-------------|------------------|--|
| Lebenserwartung, Patientenpräferenzen) übertragbar auf die Studienpopulation im ThemenCheck-Bericht? | | | Deutschland vorhanden. |
| Ist die Modellstruktur übertragbar auf die zu untersuchende Fragestellung des ThemenCheck-Berichts? | Teilweise | Nicht zutreffend | Coco (2007) untersucht insgesamt 4 verschiedene Behandlungsstrategien, von denen nur 2 für die zu untersuchende Fragestellung relevant sind. Die Modellstruktur könnte mit Modifikationen übertragen werden. |
| Gibt es weitere relevante Aspekte, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung des ThemenCheck-Berichts haben? | Nein | Nein | |

A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte

A5.1 Ethische Aspekte

A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Konkret geht die vorliegende ethische Analyse und die damit verbundene ethische Bewertung einer verkürzten Antibiotikagabe bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen von einem für Public Health-Interventionen entwickelten Framework von Marckmann (2015) aus [60], das für den konkreten Anwendungsbereich spezifiziert wurde.

Im Rahmen der orientierenden Literaturrecherche wurde nach wissenschaftlicher Literatur in den Datenbanken Ethik in der Medizin (ETHMED), Philosopher's Index, MEDLINE und Google Scholar gesucht. Die Suchstrategie ist in Abschnitt A9.3 einsehbar. Zusätzlich wurden auch nichtwissenschaftliche Informationsquellen durchsucht. Zudem wurden die Ergebnisse der Betroffenenbefragung (im vorliegenden Fall die Befragung eines Jugendlichen sowie einer erwachsenen Person), wie auch „reflective thoughts“ der Berichtsautorinnen und -autoren [59] in die ethische Analyse integriert, sodass sowohl Betroffene als auch Co-Autoren und -Autorinnen als Experten bzw. Expertinnen herangezogen wurden.

Insgesamt konnten 26 Publikationen zur Aufbereitung der ethischen Aspekte herangezogen werden. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.1.

A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte

In Tabelle 58 sind die identifizierten ethischen Aspekte dargestellt.

Tabelle 58: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Ethische Bewertungskriterien | Spezifizierung für verkürzte Antibiotikaeinnahme | Bewertung der verkürzten Antibiotikaeinnahme |
|--|--|---|
| <p>1. Erwarteter gesundheitlicher Nutzen für die Zielgruppe</p> | <p>Verkürzte Antibiotikatherapie könnte unter Umständen die Belastung durch Nebenwirkungen reduzieren</p> <p>Die Therapietreue kann bei verkürzter Antibiotikatherapie verbessert sein, v.a. bei Kindern und Jugendlichen</p> <p>Antibiotikaresistenzen könnten bei verkürzter Antibiotikatherapie prinzipiell reduziert werden</p> | <p>Reduktion von Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ verkürzte Antibiotikatherapien könnten prinzipiell die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen verringern [2,258] <p>Verbesserte Compliance:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten sind eher bereit, eine kürzere Behandlung vollständig durchzuführen, womit die Compliance erhöht werden kann: Höhere Compliance-Raten tragen zur Wirksamkeit der Therapie bei und verringern das Risiko von Behandlungsfehlern [113,114] <p>Schnellere Erholung und Rückkehr zur Normalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kürzere Behandlungsdauer könnte prinzipiell zu einer schnelleren Erholung der Patientinnen und Patienten führen und eine raschere Rückkehr zur normalen Lebensführung ermöglichen, v.a. für berufstätige Erwachsene und Schulkinder wichtig, die weniger Ausfallzeiten erleben (ThemenCheck-Details Kapitel A10 und [2,115]) <p>Reduzierte Antibiotikaresistenzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kürzere, aber effektivere Antibiotikatherapien könnten prinzipiell dazu beitragen, die Resistenzentwicklung zu verlangsamen. Dies ist nicht nur für die unmittelbare Patientenversorgung von Bedeutung, sondern auch für die langfristige öffentliche Gesundheit und die Nachhaltigkeit der Antibiotikawirksamkeit [116] |
| <p>2. Potenzieller Schaden und Belastungen</p> | <p>Risiken einer verkürzten Therapie</p> | <p>Risiken einer unzureichenden Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko eines Rückfalls, bei dem die Infektion wieder auftritt, möglicherweise in einer schwereren Form |

Tabelle 58: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten (mehrseitige Tabelle)

| Ethische Bewertungskriterien | Spezifizierung für verkürzte Antibiotikaeinnahme | Bewertung der verkürzten Antibiotikaeinnahme |
|---|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unvollständiger Behandlungserfolg kann zu erneuten Symptomen, weiteren gesundheitlichen Komplikationen und zusätzlichen medizinischen Behandlungen führen (ThemenCheck-Details Kapitel A10 und [2]) ▪ Belastung des Gesundheitssystems durch erhöhte Behandlungskosten und Ressourcenverbrauch [117] |
| <p>3. Auswirkungen auf die Autonomie</p> | <p>Auswirkungen auf die Autonomie</p> <p>Individuelle Autonomie vulnerabler Personengruppen</p> <p>Individuelle Autonomie und öffentliches Interesse</p> | <p>Auswirkungen auf die Autonomie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fähigkeit und Recht, selbstbestimmte Entscheidungen über Gesundheitsversorgung zu treffen ▪ Informierte Einwilligung: umfassende Aufklärung über die Vor- und Nachteile, Risiken und Alternativen einer verkürzten Antibiotikatherapie (Kapitel A10) ▪ Patientinnen und Patienten, die gut informiert sind, neigen eher dazu, medizinische Ratschläge zu befolgen und sich an Behandlungspläne zu halten [2,113] <p>Individuelle Autonomie vulnerabler Personengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ (Möglicherweise) zusätzliche Unterstützung (u. a. durch Eltern / sorgeberechtigte Personen, Erwachsenenvertreter etc.) und spezifische Aufklärung, um sicherzustellen, dass ihre Autonomie gewahrt bleibt (ThemenCheck-Details Kapitel A10 und [113]) <p>Individuelle Autonomie und öffentliches Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spannungsfeld besteht zwischen der individuellen Autonomie und dem Schutz der öffentlichen Gesundheit: Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen stellt ein erhebliches Risiko für die Allgemeinheit dar [115,119,120] ▪ Verantwortungsbewusster Einsatz von Antibiotika ist entscheidend, um die Entwicklung und Ausbreitung resistenter Bakterien zu verhindern [117] |

Tabelle 58: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten (mehrsseitige Tabelle)

| Ethische Bewertungskriterien | Spezifizierung für verkürzte Antibiotikaeinnahme | Bewertung der verkürzten Antibiotikaeinnahme |
|---|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufklärung der Öffentlichkeit und der medizinischen Fachkräfte [119,121]; Berücksichtigung medizinischer Leitlinien sowie von Antibiotika-Resistenzstrategien |
| <p>4. Gerechtigkeitsethische Auswirkungen</p> | <p>Verteilungsgerechtigkeit</p> <p>Zukunftsgerechtigkeit: Intergenerationale Aspekte</p> | <p>Verteilungsgerechtigkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sicherstellung fairer Verteilung und Abdeckung aktueller und zukünftiger Bedürfnisse [123-125] ▪ Gleicher Zugang für alle Patientinnen und Patienten zu wirksamen und notwendigen Therapien bei knappen Ressourcen [120] <p>Zukunftsgerechtigkeit: Intergenerationale Aspekte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Maßnahmen, um Ausbreitung von Resistenzen zu minimieren und Wirkung von Antibiotika langfristig zu erhalten [126-128] – siehe auch: Antimicrobial Stewardship [129,130] ▪ Langfristige Bedürfnisse und Rechte zukünftiger Erkrankter sind zu berücksichtigen – Gerechtigkeit zwischen den Generationen [124] |
| <p>5. Erwartete Effizienz</p> | <p>Verhältnis Ressourcen-Aufwand zu Nutzen der verkürzten Antibiotikagabe</p> | <p>Ökonomische Effizienz:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kosteneinsparungen, Ressourcennutzung, langfristige mögliche gesamtgesellschaftliche Vorteile durch die mögliche Vermeidung von Antibiotikaresistenzen |
| <p>Fachbegriffe: <i>vulnerabel</i>: anfällig</p> | | |

A5.2 Soziale Aspekte

A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Die Aufarbeitung sozialer Argumente und Aspekte orientiert sich an den Methoden von Mozygemba (2016) [61].

Es wurde eine orientierende Recherche in der Datenbank MEDLINE durchgeführt. Aufgrund der umfangreichen Recherche und Ergebnisse wurde auf eine zusätzliche Recherche über den Social Science Citation Index verzichtet. Die Suchstrategie für die MEDLINE-Recherche ist in Abschnitt A9.3 einsehbar.

Zusätzlich wurden Webseiten von Interessenvertretern aus den Bereichen Pneumologie, HNO und Gesundheitskompetenzentwicklung gesichtet. Gesichtet wurden die Webseiten des Bundesverbands für Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, des Kompetenznetzes Ambulant Erworbener Pneumonie (CAPNETZ), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, des Deutschen Zentrums für Lungenforschung, des Deutschen Berufsverbands der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, der Deutschen Akademie für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, des Informationsportals gesund.bund und des Gesundheitsministeriums. Zudem wurden jene Studien auf soziale Aspekte hin gesichtet, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden und die in der gesundheitsökonomischen Bewertung Berücksichtigung fanden. Darüber hinaus wurden die Erkenntnisse der Betroffenenbefragung (ThemenCheck-Details Kapitel A10) und „reflective thoughts“ [59] als Informationsquelle genutzt.

Insgesamt konnten so 51 Dokumente zur Aufbereitung der sozialen Aspekte recherchiert werden. Die Liste der eingeschlossenen Publikationen findet sich in Abschnitt A8.3.2.

A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte

In der nachfolgenden Tabelle 59 sind die identifizierten sozialen Aspekte dargestellt.

Tabelle 59: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Kategorie | Inhalt |
|---|--|
| Soziales Konstrukt / Verständnis von AOM und CAP | <p>Im Betroffeneninterview wird auf die Frage, ob die Person (soziale) Verpflichtungen habe, bei denen eine längere Abwesenheit oder Ausfall aufgrund von Wiederauftreten der Erkrankung durch eine zu kurze antibiotische Behandlungszeit negative Konsequenzen haben könnte, geantwortet, dass ein Wiederauftreten sich nachteilig auf die Schulbildung und auf den Beruf auswirken könnte (Kapitel A10).</p> <p>AOM – Kinder Es konnte zahlreiche Literatur identifiziert werden, die sich mit dem sozialen Verständnis bzw. den sozialen Folgen von (wiederkehrender) AOM bei Kindern auseinandersetzt. Auch wenn die sozialen Folgen noch nicht vollständig erfasst sind, da es zu wenig qualitativ hochwertige Untersuchungen gibt [131,132], identifizieren zahlreiche systematische Übersichtsarbeiten und Studien ähnliche negative Auswirkungen auf Entwicklung und Bildung durch (wiederkehrende) AOM, insbesondere bei jüngeren Kindern: Diese reichen von Hörschäden und -verlust [132-134], daraus resultierenden Verzögerungen in der Sprach- und Sprechentwicklung [132,135-137] und wiederum daraus resultierenden psychosozialen Auswirkungen (z.B. emotionale Entwicklung, soziale Interaktionen) [132,138,139] bis hin zu mittelfristiger Hyperaktivität mit schlechterer Aufmerksamkeit [137,138] und verzögerter Schulreife [132].</p> <p>CAP – Kinder Zum sozialen Verständnis und den Folgen von CAP bei Kindern konnte weniger eindeutige Literatur gefunden werden. Grundsätzlich bestehe ein großer Forschungsbedarf, um Auswahl und Dosierung von Arzneimitteln bei CAP zu verbessern [140]. Einzelne Autorinnen und Autoren identifizieren einen Zusammenhang zwischen sozialer Benachteiligung und höheren Fallzahlen sowie Krankenhauseinweisungen [141,142]. Anzeichen, die direkt mit der Schwere der CAP im Zusammenhang stehen, sind darüber hinaus Hypoxämie, junges Alter, ätiologischer Erreger, vorhandene Komorbiditäten, weitere Risikofaktoren und Schwierigkeiten bei der Medikamenteneinnahme [140].</p> <p>CAP – Erwachsene Die identifizierten Publikationen zu sozialen Risiken von CAP bei Erwachsenen thematisieren in erster Linie Risikofaktoren und Prädiktoren. Das Risiko für eine CAP-Erkrankung erhöhen demnach Alleinleben [143,144], Kontakt mit Kindern [144,145], Kontakt mit Haustieren [144,145] sowie männliches Geschlecht [145], Ex-Raucherstatus [145], chronische Vorerkrankungen [145], ein Krankenhausaufenthalt in den letzten 5 Jahren [145], ein niedriges Bildungsniveau [144] und Zusammenleben mit mehr als 10 Personen [144]. Das Risiko für Sterblichkeit bei einer CAP-Erkrankung erhöhen höheres Alter [146], nicht-weiße Ethnizität [146] sowie niedriges Einkommen [146,147]. Das</p> |

Tabelle 59: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Kategorie | Inhalt |
|--|--|
| | <p>Risiko für eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus nach einer CAP-Behandlung wird erhöht durch höheres Alter [146,147], niedriges Einkommen [146,147], nicht-weiße Ethnizität [146], niedrige Bildung [146] und Arbeitslosigkeit [146]. Fernandez (2010) identifizieren darüber hinaus Prädiktoren für die Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei einer CAP-Erkrankung – sie fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen sozioökonomischen Faktoren und CAP-Entstehung bzw. -Genesung [148]. Auch Izquierdo (2010) fanden in einer multizentrischen Beobachtungsstudie in Spanien wiederum keinen Zusammenhang zwischen Lungenentzündungsergebnissen und sozialer Schicht, Bildungsniveau oder Familieneinkommen in der Gemeinde. Die Aufenthaltsdauer erhöhte sich jedoch signifikant bei Erkrankten, bei denen die Faktoren Alleinleben und Rauchen oder Ex-Rauchen zusammentrafen [149].</p> |
| <p>Soziales Image / Verständnis von verkürzter Antibiotikatherapie bei AOM / CAP</p> <p>Wahrgenommener Nutzen / Vorstellungen zum Nutzen</p> | <p>AOM – Kinder</p> <p>Der (vermutete) Nutzen einer verkürzten Antibiotikabehandlung von AOM bei Kindern liegt in der Senkung des Risikos allergischer Reaktionen / Nebenwirkungen [65,66], der Senkung des Risikos einer Resistenzentwicklung [65,66], der Reduzierung des Antibiotikagesamtverbrauchs [65] und somit der Senkung der Antibiotikakosten [66] sowie einer höheren Therapietreue [66]. Vernun-Feagans (1996) [139] geben zu bedenken, dass Antibiotika und andere Behandlungsformen wirksam bei der Beseitigung bakterieller Infektionen sind, aber es keinen Nachweis gibt, dass diese die Flüssigkeit im Mittelohr reduzieren. Es sei jedoch die Flüssigkeit und nicht die Infektion, die den Hörverlust verursache und wie oben skizziert zu sozialen Folgen führe [139].</p> <p>CAP – Kinder</p> <p>Bezüglich einer verkürzten Antibiotikabehandlung von Kindern mit CAP wiesen Pernica (2021) eine kürzere Arbeitsabwesenheit der Eltern nach [86]. Barratt (2021) (gleiche Studie wie Bielicki (2021)) fand sich mit Blick auf tägliche Aktivitäten und Kinderbetreuung hingegen kein Unterschied zur längeren Behandlung [84,85]. Die Publikation von Bielicki (2021) zeigte in der gemeinsamen Betrachtung von ambulant und stationär behandelten Kindern, dass Kinder, die 3 Tage lang mit Amoxicillin behandelt wurden, die Behandlung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit vollständig abschlossen als Kinder, die eine 7-tägige Behandlung erhielten (98% vs. 91%) [85]. Bei Ginsburg (2020) wiederum konnte die höhere Therapietreue bei der kürzeren Behandlung so nicht bestätigt werden, hier erhielten in der 3-Tage-Gruppe 91,6% der Kinder und in der 5-Tage-Gruppe 91,8% der Kinder alle Dosen [83]. Williams (2022) verglichen in ihrer Studie eine 5-tägige mit einer 10-tägigen Antibiotikatherapie bei 380 Kindern mit CAP in den USA. Sie konnten keine Unterschiede im Anteil der teilnehmenden Kinder finden, die über antibiotikabedingte</p> |

Tabelle 59: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Kategorie | Inhalt |
|--|---|
| | <p>Nebenwirkungen berichteten [89]. Insgesamt scheint es begrenzte und teils widersprüchliche Daten über die spezifischen Auswirkungen von Dauer und Dosis einer Antibiotikabehandlung auf die anschließende Besiedelung mit resistenten Bakterien zu geben. So konkludieren Bielicki (2021) und Barratt (2021), dass die Datenlage auf eine komplexe und dynamische Beziehung hindeutet [84,85]. Gleichzeitig wird einer Antibiotikatherapie bei schweren Verläufen grundsätzlich ein hoher Nutzen zugeschrieben, wenngleich die Abgrenzung zu viraler Infektion teils schwierig ist, was eine Nutzenabwägung, ob überhaupt mit Antibiotika behandelt werden sollte, schwierig macht [140].</p> <p>CAP – Erwachsene</p> <p>-</p> <p>Allgemein</p> <p>Wie skizziert, wird der Nutzen einer verkürzten Antibiotikatherapie u. a. im möglicherweise geringeren Risiko für die Entwicklung von Resistenzen gesehen. In diesem Zusammenhang hat das Bundeskabinett im April 2023 die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2030 (DART 2030 [122]) verabschiedet. Zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzentwicklungen haben sich die G7-Gesundheits- und Agrarministerinnen und -minister dazu verpflichtet, integrierte Surveillance-Systeme zum Antibiotikaeinsatz und zu -resistenzen auf- bzw. auszubauen. Langfristiges Ziel ist es, Daten aus dem Human- und Veterinärbereich und der Umwelt mit epidemiologischen und weiteren kontextrelevanten Daten und mit sozialmedizinischen Daten zu verknüpfen [122]. Auch der Deutsche Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V. ist sich der Thematik bewusst und hat z. B. im Jahr 2021 einen Kongress zum Thema Antibiotikavermeidung abgehalten [150]. Das zeigt, dass der Zusammenhang von Antibiotikabehandlungen und -resistenzen insgesamt und teils auch Einflüsse von und Auswirkungen auf soziale Aspekte grundsätzlich erkannt und thematisiert werden.</p> |
| <p>Wissen über und Verständnis von den Interventionen</p> | <p>Es konnten keine expliziten Quellen zum Wissen und zum Verständnis einer verkürzten Antibiotikagabe bei AOM und CAP bei Erwachsenen bzw. Kindern recherchiert werden. Es finden sich aber interessante Publikationen zu Vermeidung von Antibiotika und Resistenzen im Allgemeinen: Da in den USA Vorschulkinder mit leichter CAP routinemäßig Antibiotika erhalten, wurde dort die „Keine Antibiotika“-Strategie entwickelt. Um Hindernisse für deren Umsetzung zu identifizieren, befragten Szymczak (2024) in halbstrukturierten Interviews in einem großen Kinderkrankenhaus in den USA Eltern von Kleinkindern, bei denen in den letzten 3 Jahren eine leichte CAP</p> |

Tabelle 59: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (mehrseitige Tabelle)

| Kategorie | Inhalt |
|--|---|
| | <p>diagnostiziert wurde sowie ambulant praktizierende Ärztinnen und Ärzte aus (Kinder-)Notaufnahmen und Kinderarztpraxen. Insgesamt wurden 38 Interviews geführt. Kein Elternteil hatte von der "Keine Antibiotika"-Strategie gehört, die Unterstützung des Ansatzes war bei den Eltern unterschiedlich ausgeprägt: Der Grad der Unterstützung hing mit dem Wunsch, unnötige Medikamente zu vermeiden, zusammen, mit dem Vertrauen in die Behandelnden, der emotionalen Belastung für ein krankes Kind zu sorgen, dem Wunsch nach Linderung des Leides, der Bereitschaft, das Risiko einer unnötigen Antibiotikagabe einzugehen und der Einschätzung über den Schweregrad der Erkrankung des Kindes [151]. In der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie 2030 (DART 2030) wird allgemein eine Stärkung der Gesundheitskompetenz in der Bevölkerung als von zentraler Bedeutung benannt, um die Einhaltung präventiver Maßnahmen zu gewährleisten. Hierfür müssen z. B. Zugangswege zu besonders schwer zu erreichenden Gruppen entwickelt und wissenschaftlich evaluiert werden [122]. In diesem Zusammenhang soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass auf gängigen Gesundheitsinformationsportalen wie der Website der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung und gesundbund.de weder in Bezug auf die Vermeidung der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen noch in Bezug auf Informationen zu AOM und CAP auf die Vor- und Nachteile einer verkürzten Antibiotikaeinnahme eingegangen wird. Vielmehr wird darauf verwiesen, dass das Antibiotikum so lange eingenommen werden soll, wie von Ärztin bzw. Arzt verordnet [153-155]. Entsprechend hoch ist aktuell die ärztliche Verantwortung bei der Prävention von Resistenzen. Gleichzeitig wird in DART 2030 vorgeschlagen, dass bei der Wissensvermittlung sowohl hinsichtlich der Inhalte als auch der Vermittlungswege zielgruppenorientiert vorgegangen werden sollte. Als eine wichtige Zielgruppe werden sozial benachteiligte und alleinstehende ältere Menschen genannt. Grundsätzlich sollten evidenzbasierte, laienverständliche Tools zur infektiologischen Selbsteinschätzung die persönliche Gesundheitskompetenz stärken und dadurch eine frühzeitige und adäquate Behandlung von infektiologischen Notfällen ermöglichen [122].</p> |
| <p>Einstellungen und Akzeptanz gegenüber den Interventionen</p> | <p>Im Betroffeneninterview wird geäußert, dass eine kürzere Behandlung, wenn sie gleich wirksam ist, in Ordnung sei (ThemenCheck-Details Kapitel A10). Es wurde klargestellt, dass Erfolgchancen und Risiken gegeneinander abgewogen werden müssen. Der Behandlungserfolg wird vom Betroffenen primär definiert als Symptomverbesserung. Diese sollte nicht schlechter sein als bei der Standardbehandlung (längere Behandlung).</p> <p>AOM – Kinder</p> <p>Neben den Erkenntnissen aus den Betroffeneninterviews konnten keine weiteren expliziten Publikationen zur Akzeptanz einer verkürzten Antibiotikagabe bei AOM und CAP recherchiert werden. Im Zusammenhang mit der</p> |

Tabelle 59: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (mehrseitige Tabelle)

| Kategorie | Inhalt |
|--|--|
| | <p>generellen Behandlung von AOM bei Kindern sind 2 Publikationen interessant: Gooch (1996) untersuchte die Geschmacksakzeptanz eines Antibiotikums anhand der Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die die Einnahme des Medikaments verweigerten [74]. Chando (2016) kommt zu dem Schluss, dass eine Behandlung von AOM bei Kindern, die das Vertrauen der Eltern stärkt und ihre Sorgen hinsichtlich der Entwicklung des Kindes berücksichtigt, die Behandlungsergebnisse verbessern kann. Hintergrund ist eine durchgeführte systematische Recherche zur Perspektive von Eltern bei der Betreuung eines Kindes mit AOM. Eingeschlossen wurden 17 Studien aus 6 Ländern. Chando (2016) identifizierte so 7 für Eltern relevante Themen: (1) abnehmende Kompetenz (Schuldgefühle wegen fehlender Symptomerkennung, Hilflosigkeit und Verzweiflung, Angst vor Komplikationen, entmachtet und abgewiesen); (2) Störung des Lebensablaufs (Schlafstörungen, Beeinträchtigung der Arbeit, Belastung der Familie); (3) soziale Isolation (Stigma und Verurteilung, Krankheitsbewusstsein); (4) Gefährdung der normalen Entwicklung (Verzögerung von Wachstumsmeilensteinen, Beeinträchtigung zwischenmenschlicher Fähigkeiten, Behinderung der Ausbildung); (5) Verantwortung übernehmen (Symptome erkennen, Diagnose abschließen, das System ausnutzen, vor körperlichen Traumata schützen, Notfallplanung); (6) Unterstützung wertschätzen (Entlastung benötigen, von der Gemeinschaft abhängig sein, Bestätigung durch den Arzt); und (7) Gesundheit wertschätzen (Erleichterung bei erfolgreicher Behandlung, inspirierende Belastbarkeit) [27].</p> <p>CAP – Kinder</p> <p>In einer Studie von ISCAP (2004) differierte die Einschätzung der Behandelnden und der Eltern zu Heilung und Verbesserung der Krankheit. ISCAP (2004) schlussfolgern deshalb, dass die Eltern möglicherweise von einer Beratung oder Zweitbegutachtung profitieren könnten. Dass gleichzeitig u. a. mangelnde Therapietreue als Risikofaktor für Behandlungsversagen identifiziert wurde, macht deutlich, wie wichtig Akzeptanz und Therapietreue für den Erfolg einer (Antibiotika-) Behandlung sind [81].</p> <p>CAP – Erwachsene</p> <p>-</p> |
| <p>Wahrgenommenes Risiko der Interventionen</p> | <p>Im Betroffeneninterview wird geäußert, dass eine kürzere Behandlung, wenn sie gleich wirksam ist, in Ordnung sei (ThemenCheck-Details Kapitel A10). Es wird betont, dass eine Abwägung von Erfolgschancen und Risiken erfolgen müsse. Danach gefragt, ob er sich über mögliche Nebenwirkungen einer kürzeren Antibiotikatherapie sorgt, antwortet</p> |

Tabelle 59: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Kategorie | Inhalt |
|---|--|
| | <p>der Betroffene, dass er sich über unzureichende Wirksamkeit, Ausbleiben des Abklingens der Symptome, langen Krankheitsverlauf und mögliche Rückfälle nach kurzfristiger Verbesserung sorgt.</p> |
| <p>Soziokulturelle Aspekte der Technologieimplementierung und Nutzungsorganisation</p> | <p>Soziokulturelle Aspekte der Zielgruppe</p> <p>Siehe soziale Ungleichheit und Technologienutzung</p> <p>Soziale Ungleichheit und Technologienutzung</p> <p>Im Betroffeneninterview wird auf die Frage, ob die Person (soziale) Verpflichtungen habe, bei denen eine längere Abwesenheit oder Ausfall aufgrund von Wiederauftreten der Erkrankung durch eine zu kurze antibiotische Behandlungszeit negative Konsequenzen haben könnte, geantwortet, dass ein Wiederauftreten sich nachteilig auf die Schulbildung und Beruf auswirken könnte (ThemenCheck-Details Kapitel A10).</p> <p>AOM – Kinder</p> <p>Soziale Ungleichheit wird in Bezug auf AOM bei Kindern sowohl bezüglich der Erkrankungswahrscheinlichkeit als auch bezüglich der darauffolgenden Behandlung diskutiert: Knishkowsky (1991) untersuchte in Jerusalem die Vorgeschichte von AOM bis zum Alter von 3 Jahren bei 233 Kindern. Wiederkehrende Mittelohrentzündungen traten häufiger auf bei Kindern nordafrikanischer oder asiatischer Herkunft, bei Kindern aus einer niedrigen sozialen Schicht und mit niedrigerer mütterlicher Bildung sowie bei Kindern, die weniger als 26 Wochen gestillt wurden [134]. Qian (2023) kam auf Grundlage einer Querschnittsstudie mit über 4 Millionen Kindern mit Mittelohrentzündung und privater Krankenversicherung in den USA zu dem Schluss, dass bei der Behandlung von AOM ungerechte Behandlungsmuster vorliegen. So sei soziale Benachteiligung mit geringeren Behandlungschancen bei rezidivierender und eitriger AOM, mit geringeren Chancen, Paukenröhrchen zu erhalten, und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, eine Komplikation durch unzureichend behandelte AOM zu erleiden, verbunden [157]. Smith (2010) kommt auf Grundlage einer qualitativen systematischen Übersichtsarbeit mit 15 eingeschlossenen Studien zu dem Schluss, dass ethnische und sozioökonomische Unterschiede bei der Prävalenz und Behandlung von Kindern mit AOM bestehen. Demnach (1) ist der am häufigsten identifizierte Risikofaktor für AOM der sozioökonomische Status; (2) besteht eine erhebliche Variabilität hinsichtlich der ethnischen Unterschiede bei der Krankheitsprävalenz; und (3) müssen sich weiße Kinder häufiger einer Paukenröhrchen-OP unterziehen als schwarze oder hispanische Kinder [156]. Cohen (1998) kam in der randomisiert kontrollierten Studie zur Behandlung von AOM mit Antibiotikum über 10 bzw. 5 Tage zu dem Ergebnis, dass die klinische Erfolgsrate unabhängig von der Behandlungsdauer an den Tagen 12 bis 14 je nach Art der Tagesbetreuung unterschiedlich war. Bei Kindern, die zu Hause betreut wurden, lag sie bei 87%, bei Kindern, die mit Babysitter betreut wurden, bei 80,4% und bei Kindern, die in Kindertagesstätten betreut wurden, bei 76,7% [70].</p> |

Tabelle 59: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (mehrseitige Tabelle)

| Kategorie | Inhalt |
|--|---|
| | <p>Ähnlich kommt Cohen (2000) zu dem Ergebnis, dass neben der Behandlungsdauer 3 weitere Faktoren unabhängig voneinander prädiktiv für ein schlechtes Behandlungsergebnis waren: Besuch einer Tagesbetreuung, Vorgeschichte von Mittelohrentzündung mit Erguss und jüngeres Alter [76]. Kissler (2021) untersuchte Antibiotika-Verschreibungspraktiken in den USA zwischen 2011 und 2015 mit Fokus auf geografische Unterschiede. Im Ergebnis zeigte sich, dass 25,8% der Unterschiede bei den Antibiotikaverschreibungen pro Kopf auf Verschreibungspraktiken zurückzuführen waren. Die ambulante Behandlung von Sinusitis, Pharyngitis und eitriger AOM machten 30,3% der Verschreibungslücke aus, wobei sich die größte Varianz bei Kindern unter 10 Jahren zeigte. Gleichzeitig war die ambulante Behandlung dieser Erkrankung in Bezirken mit hohem sozialen Deprivationsindex seltener [158].</p> <p>CAP – Kinder Ginsburg (2020) diskutiert mit Blick auf die Übertragbarkeit ihrer Studienergebnisse zur Antibiotikabehandlung von Kindern mit CAP, dass in Gebieten mit geringerer Pneumokokken-Immunsierung, hoher HIV-Endemie oder schwerer akuter Unterernährung oder anderen Erkrankungen, die eine Prädisposition für bakterielle Erkrankungen mit sich bringen, eine höhere Inzidenz von Behandlungsversagen bei Patientinnen und Patienten anzunehmen ist, die nicht mit einer längeren Antibiotikatherapie behandelt werden [83]. Dennoch zeigte die Studie eine Nichtunterlegenheit einer 3-tägigen (kürzeren) Therapie [83]. Auch andere Studien kommen auf Grundlage ihrer Daten zu dem Schluss, dass eine 3-tägige Behandlung genauso wirksam ist, ohne dass das Risiko eines Rückfalls oder einer Verschlechterung der Krankheit steigt [80,81,85].</p> <p>CAP – Erwachsene -</p> |
| <p>Beziehung und Entscheidungsfindung zwischen Betroffenen und Behandelnden</p> | <p>Im durchgeführten Betroffeneninterview äußert ein Jugendlicher, dass er ein verschriebenes Antibiotikum immer so lange einnehmen würde, wie von der Ärztin bzw. dem Arzt verordnet (ThemenCheck-Details Kapitel A10). Auf die Frage, worauf er bei einer medizinischen Entscheidung vertrauen würde, lautet die Antwort, dass die Empfehlung von der Ärztin bzw. dem Arzt und die Meinung von den Eltern wichtig wären. Ein weiterer Betroffener spezifiziert, dass auch die ärztliche Empfehlung auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen sollte.</p> <p>AOM – Kinder -</p> |

Tabelle 59: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (mehrseitige Tabelle)

| Kategorie | Inhalt |
|--|--|
| | <p>CAP – Kinder Szymczak (2024), welcher u. a. ambulant praktizierende Ärztinnen und Ärzte aus (Kinder-) Notaufnahmen und Kinderarztpraxen interviewte, konkludiert, dass Interventionen für einen umsichtigen Einsatz von Antibiotika bei Kindern mit CAP emotionale, soziale und logistische Aspekte berücksichtigen müssen [151].</p> <p>CAP – Erwachsene -</p> |
| <p>Beziehungen zwischen Fachleuten, die die Intervention bereitstellen / anbieten</p> | <p>AOM – Kinder In der aktualisierten S2k-Leitlinie zu Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen [208] wird der Thematik große Relevanz zugeordnet: So lautet Kernaussage 1: „Die Indikation zu einer Antibiotikatherapie soll kritisch gestellt werden unter individueller Abwägung eines möglicherweise geringen Nutzens (Verkürzung des Krankheitsverlaufs, Verhindern seltener Komplikationen) und unter Abwägung möglicher Risiken (patientenbezogene unerwünschte Nebenwirkungen, Resistenzentwicklung, Kosten)“ [92]. Eine S2k-Leitlinie zur Behandlung von AOM wurde 2020 eingereicht und wird voraussichtlich im Sommer 2025 vorliegen [208].</p> <p>CAP – Kinder In der im Januar 2024 aktualisierten S2k-Leitlinie zum Management von CAP bei Kindern und Jugendlichen wird deutlich, dass der Entwicklung von Resistenzen als Risiko von Antibiotikabehandlungen zwischenzeitlich eine hohe Bedeutung beigemessen wird [30]. So wird u. a. empfohlen, dass – ohne Komplikationen – eine Antibiotikatherapie über 5 Tage durchgeführt werden soll, während die Therapiedauer mit Komplikationen dem Krankheitsbild angepasst werden soll. Die Unterscheidung erfolgt vor der Ausführung, dass in Studien bei Kindern ohne Komplikationen die Empfehlungen zur Therapiedauer nicht konsistent sind, generell in den letzten Jahren aber die Tendenz zu einer kürzeren Therapiedauer zu verzeichnen sei. Da für die Entwicklung von Resistenzen die Länge der Antibiotikatherapie von hoher Bedeutung sei, sollte die kurzmöglichste Therapie bzw. das Absetzen der antibiotischen Therapie bei fehlender oder revidierter Indikation angestrebt werden [30]. Zum Thema Einhaltung von Leitlinienempfehlungen findet sich eine Studie aus Kolumbien: Moyano Ariza (2023) untersuchte den Grad der Einhaltung klinischer Leitlinien bei der Verschreibung von Amoxicillin an Kinder unter 5 Jahren mit CAP. Von insgesamt 215.925 zwischen 2017 und 2019 gemeldeten Fällen ambulant erworbener Lungenentzündung waren demnach 73,9% bakterielle Lungenentzündungen und 1,8% virale Lungenentzündungen. Die Einhaltung der Leitlinien wurde nur in 5,8% der Fälle</p> |

Tabelle 59: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (mehrseitige Tabelle)

| Kategorie | Inhalt |
|-----------|--|
| | <p>beobachtet: Dieser Wert war bei Kindern mit diagnostizierter viraler Lungenentzündung (86,0%) am höchsten im Vergleich zu bakterieller Lungenentzündung (2,0%) [160].</p> <p>CAP – Erwachsene</p> <p>In der S3-Leitlinie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CAP wird das Thema Resistenzen thematisiert [29]. So wird ausgeführt, dass „Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Pneumonie-Ereignis stationär behandelt wurden [...] ein Risiko für nosokomiale bzw. multiresistente Erreger aufweisen [können] und sollen individuell bez. des Vorliegens von Risikofaktoren evaluiert werden“ [29]. Weiter heißt es, dass „da ein konkreter Algorithmus für die Indikation einer initial auch MRE [multiresistente Erreger] -erfassenden kalkulierten antimikrobiellen Therapie aktuell nicht angegeben werden kann, müssen Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren individuell auf das Vorliegen von Risikofaktoren evaluiert werden. Darüber hinaus sollte eine Gewichtung dieser Risikofaktoren erfolgen“ [29]. Kohlhammer (2007) wiederum untersuchte in Deutschland Antibiotika-Behandlungsmuster für alle Arten von Mono- und Kombinationstherapien in den im deutschen Kompetenznetz CAPNETZ (Community Acquired Pneumonia Network) vertretenen lokalen klinischen Zentren und versuchte, klinische Indikatoren für regionale Unterschiede zu identifizieren. Nach Kontrolle potenzieller Störfaktoren blieben signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den Untersuchungsstandorten bestehen und die regionale Variabilität der antibiotischen CAP-Behandlung konnte nicht auf klinische oder soziodemografische Faktoren zurückgeführt werden. Kohlhammer (2007) schlussfolgert, dass sich die dargestellte Behandlungsvariabilität innerhalb der vorgegebenen Richtlinien bewegt, jedoch auf die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Umsetzung evidenzbasierter Richtlinien hinweist, um potenzielle negative klinische oder wirtschaftliche Folgen zu vermeiden [159]. Auch international finden sich Untersuchungen zur leitlinienkonformen Behandlung durch Ärztinnen und Ärzte: Metlay (2002) befragte in den USA 400 zufällig ausgewählte Allgemeinärztinnen und -ärzte und 429 fachkundige Personen für Infektionskrankheiten mit dem Ziel, Zusammenhänge zwischen Verschreibungsmustern und der Einstellung der Medizin zu identifizieren. Im Ergebnis zeigte sich, dass beide befragten Gruppen für die Behandlung von CAP eher neuere, breitere Medikamente im Vergleich zu herkömmlichen Mitteln, die noch immer von nationalen Richtlinien empfohlen werden, bevorzugen. Unter den 7 Gründen für ihre Wahl bewerteten die Ärztinnen und Ärzte die Frage des Antibiotikaresistenz-Risikos als am wenigsten wichtig [161]. Triantafyllidis (2012) untersuchte die Einhaltung nationaler und internationaler Richtlinien zur Behandlung von CAP in einem Allgemeinkrankenhaus in Griechenland. Dazu wurde eine prospektive Beobachtungsstudie an 252 Krankenhauspatientinnen und -patienten</p> |

Tabelle 59: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (mehrseitige Tabelle)

| Kategorie | Inhalt |
|---|--|
| | <p>durchgeführt. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Gesamtmortalitätsrate 12,3% betrug. 120 (48%) Erkrankte wurden ins Krankenhaus eingeliefert, obwohl sie nach den Fine-Kriterien in die Risikoklasse I oder II eingestuft wurden. Die Einhaltung der CAP-Richtlinien hinsichtlich der anfänglichen Antibiotikabehandlung erwies sich als unzureichend (152 Erkrankte, 60%). Bei Personen, die mit einer anfänglichen Antibiotikabehandlung gemäß den Richtlinien behandelt wurden, war eine Tendenz zu einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer zu beobachten als bei Personen, die eine anfängliche Antibiotikabehandlung erhielten, die nicht den Richtlinien entsprach [162]. Sedrak (2017) untersuchte in Australien begünstigende und hinderliche Faktoren bezüglich der Einhaltung von Leitlinien durch Ärztinnen und Ärzte bei CAP. Dazu wurden halbstrukturierte Interviews durchgeführt. Es wird der Schluss gezogen, dass die Akzeptanz und Zugänglichkeit der Richtlinien durch die Ärztinnen und Ärzte begünstigende Faktoren sind. Auch eine allgemein positive Einstellung gegenüber antimikrobiellen Stewardship-Diensten war förderlich, da so personalisiertes Feedback und Updates gegeben werden. Sedrak (2017) schlussfolgert entsprechend, dass ein verstärkt sozialer und personalisierter Ansatz zu einer schrittweisen Verbesserung der leitlinienkonformen Praxis bei der Beurteilung und Behandlung von CAP führen könnte [163].</p> |
| <p>Abkürzungen: AOM: Akute Otitis media (Mittelohrentzündung); CAP: Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung); ISCAP: Indian Study for CAP; MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy</p> | |

A5.3 Rechtliche Aspekte

A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Analysiert wurden die rechtlichen Fragestellungen zum Thema „Antibiotikatherapie: Führt eine verkürzte Einnahmedauer zu vergleichbaren Ergebnissen?“ durch Heranziehung der bestehenden rechtlichen Regelungen. Dies betrifft die in dem von Brönneke (2016) [62] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten dargestellten Punkte, hier insbesondere die Art der vertraglichen Beziehung zwischen den Akteuren und haftungsrechtliche Aspekte bei der Anwendung der Methode sowie sozialrechtliche Fragestellungen und solche, die sich mit der Patienteneinwilligung und der ärztlichen Aufklärung befassen.

Untersucht und analysiert wurden die einschlägigen Gesetze und Normen (aus dem BGB, StGB, AMG, AMVV, SGB V) und die einschlägige Kommentarliteratur. Dabei wurden die juristischen Datenbanken „juris“ und „beck-online“ als Suchquellen genutzt. Die Suchstrategie ist im Abschnitt A9.3 dargestellt. Die Literatur wurde mit Blick darauf ausgewertet, ob sie von anerkannten Autorinnen und Autoren, also Expertinnen und Experten mit entsprechendem Fachwissen verfasst wurde und ob die Publikation für die Fragestellung inhaltlich zielführend ist.

Insgesamt konnten 25 Publikationen in die rechtliche Bewertung eingeschlossen werden. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.3.

A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

Die identifizierten rechtlichen Aspekte sind in der nachfolgenden Tabelle 60 präsentiert.

Tabelle 60: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Bereich | Rechtliche Aspekte |
|---------------------------|--|
| Behandlungsvertrag | <p>Zwischen Patientinnen oder Patienten und den behandelnden Ärztinnen oder Ärzten wird ein Vertrag geschlossen. Aus diesem Vertrag ergeben sich Rechte und Pflichten der Parteien, abhängig von der jeweiligen Vertragsart. Als Rechtsgrundlage für die Verschreibung von Arzneimitteln, also auch von Antibiotikum, kommt ein Behandlungsvertrag gem. § 630a BGB in Betracht.</p> <p>Neben Ärztinnen und Ärzten können auch Angehörige anderer Heilberufe Vertragspartei sein, soweit die jeweilige Ausbildung sich gem. Art. 74 Abs. 1 Nr. 19 GG nach einem Bundesgesetz regelt [259]. Unter § 630a I BGB fallen daneben auch Heilpraktikerinnen oder Heilpraktiker, obwohl für sie keine medizinische Ausbildung vorausgesetzt ist. Sie werden allerdings erst zur Heilbehandlung zugelassen, sofern ihre Kenntnisse und Fähigkeiten überprüft wurden [168]. Die Ausbildung oder der Beruf, also der Status der Behandelnden, ist für das Vorliegen eines Behandlungsvertrags nicht maßgeblich. Vielmehr geht es um die Tätigkeit derjenigen, also die vereinbarte Hauptleistungspflicht [164]. Für einen Behandlungsvertrag iSd. § 630a BGB ist maßgeblich, dass als Hauptleistungspflicht eine medizinische Behandlung vorliegt. Medizinische Behandlungen sind gemäß der Gesetzesbegründung solche Maßnahmen der Diagnose und Therapie, die das Ziel verfolgen, Krankheiten, Leiden, körperliche Schäden oder Beschwerden sowie seelische Störungen (auch nicht krankhafter Natur) zu verhüten, zu erkennen, zu heilen oder zu lindern. Umfasst davon sind auch nicht-medikamentöse oder naturheilkundliche Behandlungen [168]. Sowohl bei CAP als auch bei einer AOM handelt es sich um Krankheiten. Die Antibiotikavergabe dient als Maßnahme der Therapie dieser Krankheiten, um sie zu heilen bzw. zumindest zu lindern. Aus § 48 Abs. 1 AMG, § 2 Abs. 1 Nr. 1 AMVV ergibt sich, dass nur Ärztinnen und Ärzte verschreibungspflichtige Medikamente verschreiben dürfen. Bei den bei AOM oder CAP verschriebenen Antibiotika Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Cefuroxim, Cefpodoxim, Makroliden wie bspw. Azithromycin oder Clarithromycin, Moxifloxacin und Levofloxacin handelt es sich gem. der Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) der AMVV um verschreibungspflichtige Medikamente. Entsprechend können in diesem Fall auch nur Ärztinnen und Ärzte Vertragspartei des Behandlungsvertrags sein. Durch die Zielverfolgung der Leidreduzierung und der Heilung bzw. Linderung von CAP / AOM können die o.g. Behandlungen als medizinische Behandlungen eingestuft werden.</p> <p>Für die Einordnung als medizinische Behandlung ist es weiterhin relevant, inwiefern im Rahmen der Methode individuell auf die Erkrankten eingegangen wird [164]. Bei der Antibiotikavergabe wird die Therapiedauer grundsätzlich genau auf die erkrankte Person abgestimmt. Dies richtet sich nach Alter der zu behandelnden Person, den Beschwerden und der Dauer der Beschwerden.</p> <p>Aus §§ 630a ff. BGB ergeben sich neben Aufklärungspflichten seitens der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes auch u. a. Dokumentationspflichten für diese Vertragspartei. Das Vorliegen einer medizinischen Behandlung als Vertragsgegenstand wirkt sich zudem auf die Kündigungsrechte der Behandelten aus. Im Dienstvertragsrecht, das über § 630b BGB Anwendung im Behandlungsvertragsrecht findet, bestehen 2 Möglichkeiten der fristlosen Kündigung: Die Kündigung aus wichtigem Grund gem. § 626 BGB sowie die Kündigung bei Vertrauensstellung gem. § 627 BGB. Da an den wichtigen Grund hohe Anforderungen gestellt werden, ist für Behandelte das zweite Kündigungsrecht von gesteigertem Interesse. Dieses besteht allerdings nur, wenn als Vertragsgegenstand Dienste höherer Art vereinbart sind, die auf Grundlage besonderen Vertrauens zu übertragen gepflegt werden [169]. Dienste höherer Art sind solche, die besondere Fachkenntnis, Kunstfertigkeit oder wissenschaftliche Bildung voraussetzen und</p> |

Tabelle 60: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Bereich | Rechtliche Aspekte |
|---|---|
| | <p>den persönlichen Lebensbereich betreffen [170]. Ist eine medizinische Behandlung die typische Vertragsgrundlage, kann regelmäßig von einem Dienst höherer Art iSd. § 627 BGB gesprochen werden, sodass erleichterte Kündigungsbedingungen bestehen [167,169].</p> <p>Die Hauptleistungspflicht der Erkrankten ist es, die vereinbarte Vergütung zu zahlen (§§ 611 I, 630a I BGB). Anderes gilt nur dann, wenn Dritte, vor allem Krankenversicherungen, zur Zahlung verpflichtet sind.</p> <p>Hinsichtlich der Verschreibung von Antibiotika obliegen der Ärztin oder dem Arzt besondere Sorgfaltspflichten, insbesondere in Hinblick auf die Wirkungen und Nebenwirkungen des Medikaments [260]. Grundsätzlich dürfen sich die Behandelnden dabei auf die Angaben und Instruktionen des Medikamentenherstellers verlassen. Die Behandelnden haben den Erkrankten an der Abwägung durch Aufklärung über die Vor- und Nachteile des Medikaments teilhaben zu lassen [260]. Ein reiner Hinweis auf den Beipackzettel und die dort aufgelisteten Nebenwirkungen und Risiken reicht regelmäßig nicht aus. Die Behandelnden sind in allen Einzelfällen zur genauen Prüfung verpflichtet, ob die Anwendung des Medikaments angezeigt ist oder ob der beabsichtigte Erfolg nicht auch auf andere Weise erzielt werden kann [260].</p> |
| <p>Haftung für potenziell fehlerhafte Behandlungen</p> | <p>Zivilrechtliche Haftung – Überblick</p> <p>Für eine zivilrechtliche Haftung gibt es 2 Optionen. Zum einen können Pflichten aus dem Behandlungsvertrag gem. §§ 280 ff. BGB verletzt worden sein (1.), zum anderen kann ein Anspruch aus dem Deliktsrecht gem. §§ 823 ff. BGB bestehen (2.).</p> <p>Zu (1.): Bei der Haftung aus dem Behandlungsvertrag durch Verletzung einer Hauptleistungspflicht kann die Patientin oder der Patient entweder einen finanziellen Ausgleich, § 280 BGB, oder die Nacherfüllung der Pflicht, § 281 BGB, verlangen. Bei der Verletzung einer Nebenleistungspflicht ist hingegen nur eine Entschädigung in Geld möglich, vgl. §§ 282, 280 Abs. 1 BGB. Die Verletzung der Hauptleistungspflicht im Rahmen eines Behandlungsvertrags meint die fehlerhafte Behandlung der Erkrankten, während unter Nebenpflichten zum Beispiel Dokumentations- oder Aufklärungspflichten fallen.</p> <p>Zu (2.): Daneben kommt ein Anspruch aus Deliktsrecht gemäß §§ 823 ff. BGB in Betracht, wenn die Behandelnden ihre allgemeine Rechtspflicht verletzen, die Behandelten nicht körperlich oder gesundheitlich zu schädigen. Ist allerdings nur das Vermögen der Erkrankten betroffen und nicht der Körper bzw. die Gesundheit, ist der deliktische Anspruch nicht einschlägig, sodass in solchen Fällen auf den vertraglichen Anspruch verwiesen werden muss.</p> <p>Für beide Ansprüche ist ein Verschulden der Pflichtverletzung durch den Schuldner (behandelnde Person) gem. § 276 BGB erforderlich. Kommt eine vertragliche Pflichtverletzung in Betracht, so wird das Verschulden des Schuldners vermutet, vgl. § 280 Abs. 1 S. 2 BGB. Durch die Behandelnde oder den Behandelnden kann jedoch der Beweis erbracht werden, dass mit der für den Verkehr erforderlichen Sorgfalt gehandelt wurde, wobei zu</p> |

Tabelle 60: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Bereich | Rechtliche Aspekte |
|---------|---|
| | <p>beachten ist, dass die Vermutung nur das Verschulden berührt. Das Besondere am Behandlungsvertrag ist jedoch, dass die behandelte Person zunächst die Beweislast für das Vorliegen eines Behandlungsfehlers trägt. Zudem trägt die Patientin oder der Patient die Beweislast hinsichtlich der Ursächlichkeit des begangenen Behandlungsfehlers. Bei einem groben Behandlungsfehler wird jedoch davon eine Ausnahme gemacht, da dort eine weitergehende Beweislastumkehr zugunsten der Patientin oder des Patienten greift. Die behandelnde Person hat bzgl. des Kausalzusammenhangs gem. § 630h V S. 1 BGB zwischen Fehler und Gesundheitsschädigung den Gegenbeweis zu erbringen. Im Gegensatz dazu trägt bei Ansprüchen aus Delikt der oder die Geschädigte die Beweislast für alle Voraussetzungen.</p> <p>Sowohl aus einer Pflicht- als auch aus einer Rechtsgutverletzung entstehen Ersatzansprüche auf Schadensersatz oder Schmerzensgeld aus §§ 249 ff. BGB. Während unter den Schadensersatzanspruch Heilbehandlungskosten oder Haushaltsführungsschäden fallen, ist Schmerzensgeld (§ 253 Abs. 2 BGB) zu zahlen, sofern die körperliche Unversehrtheit beeinträchtigt wurde.</p> <p>Bei der Verschreibung von Antibiotika gilt zu beachten, dass ein möglichst zurückhaltender Einsatz von Antibiotika verfolgt werden soll. Entsprechend bedarf es des Vorliegens einer medizinischen Indikation für die Vergabe von Antibiotika. Gem. § 630a BGB entscheidet grundsätzlich die Ärztin oder der Arzt darüber, ob eine medizinische Indikation für eine bestimmte Behandlungsmaßnahme vorliegt, da sie diejenigen sind, die über einen Informationsvorsprung gegenüber den Behandelten und mithin über entsprechende Kenntnisse und Fähigkeiten verfügen [165]. Ob der Einsatz von Antibiotika in Erwägung gezogen wird, richtet sich nach dem Verlauf der Krankheit sowie dem Gesundheitszustand der Behandelten. Sollten mehrere gleichermaßen indizierte Therapieformen zur Auswahl stehen, haben die Behandelnden gem. § 630e Abs. 1 S. 3 über alle Behandlungsalternativen aufzuklären und den Behandelten die Entscheidung über die anzuwendende Therapie zu überlassen [165]. Sofern die Patientin oder der Patient der oder dem Behandelnden die Entscheidung überlässt, hat diese oder dieser die Therapie zu wählen, die den Heilungserfolg mit der größten Wahrscheinlichkeit erreicht. Die Ärztin oder der Arzt ist zudem nicht verpflichtet, ein bestimmtes Medikament oder Medikamente nach Wunsch der Patientin oder des Patienten zu verschreiben. Den Wunsch der Patientin oder des Patienten, ein nach den Regeln und Kenntnissen der medizinischen Wissenschaft und Praxis zur Behandlung des von verschreibenden Ärztinnen oder Ärzten festgestelltes Krankheitsbildes und zur Bewahrung der Patientin oder des Patienten vor körperlichen Schäden nicht geeignetes Medikament zu verschreiben, dürfen Behandelnde keinesfalls befolgen [198]. Bei einer AOM soll in folgenden Fällen eine sofortige Antibiotikagabe erfolgen: bei einem Alter von unter 6 Monaten, bei einem Alter von unter 2 Jahren mit einer bilateralen AOM mit Fieber oder bei mangelnder Symptomverbesserung nach 24 Stunden, bei AOM mit mäßigen bis starken Ohrenschmerzen oder Temperatur von bzw. über 39 Grad, bei einem schweren oder protrahierten Verlauf, bei</p> |

Tabelle 60: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Bereich | Rechtliche Aspekte |
|---------|---|
| | <p>persistierender, eitriger Otorrhö, beim Vorliegen von Risikofaktoren, bei mangelnder Symptomverbesserung innerhalb von 48 Stunden nach erster Arztkonsultation oder wenn die Verlaufskontrolle innerhalb der ersten 3 Tage nicht sicher möglich ist. Unterlassen Behandelnde die Antibiotikavergabe in solchen Fällen, stellt dies einen Behandlungsfehler dar, der sowohl vertrags- als auch deliktsrechtliche Ansprüche auslöst. Kommen neben der Antibiotikavergabe auch andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht und ist eine Antibiotikagabe nicht sofort erforderlich, können die Erkrankten im Rahmen ihrer Patientenautonomie die Entscheidung über die Behandlungsmethode treffen. Die Erkrankten handeln in diesem Fall auf eigenes Risiko.</p> <p>Bevor ein Eingriff in die körperliche Integrität stattfinden darf, haben die Behandelnden die Einwilligung der Behandelten einzuholen. Dies stellt gem. § 630d BGB eine vertragliche Pflicht der Behandelnden dar [171]. Aus § 630d I 2 folgt, dass eine wirksame Einwilligung die Einwilligungsfähigkeit der Patientin oder des Patienten voraussetzt. Entscheidend für die Einwilligungsfähigkeit ist nicht die Geschäftsfähigkeit nach den §§ 104 ff. BGB, sondern die Fähigkeit der natürlichen Willensbildung [165]. Dies meint laut BVerfG die Einsichts- und Steuerungsfähigkeit, also die Fähigkeit, die Selbstbestimmungsaufklärung aus § 630e BGB verstehen und Nutzen und Risiken gegeneinander abwägen zu können [261]. Bezugspunkt ist immer die konkrete medizinische Behandlung [165]. Feste Altersgrenzen bestehen nicht. Bei Minderjährigen unter 14 Jahren wird jedoch vertreten, dass generell die Einwilligung der Sorgeberechtigten einzuholen ist [164]. Zwischen dem 14. und dem 18. Lebensjahr kommt es darauf an, wie die Ärztin oder der Arzt die Persönlichkeit der Jugendlichen hinsichtlich des geplanten, konkreten Eingriffs beurteilt. Maßgebend sind neben Alter und Reife der Minderjährigen auch die Schwere, Dringlichkeit und das Risikopotenzial des Eingriffs [164]. Je nach Umständen des Einzelfalls kann eine Einwilligung der Minderjährigen allein ausreichen oder aber Minderjährige und Eltern müssen gemeinsam einwilligen [259]. Bei einwilligungsunfähigen minderjährigen Patientinnen oder Patienten sind die Eltern bzw. der personensorgeberechtigte Elternteil als gesetzlicher Vertreter berechtigt, eine Einwilligung zu erteilen oder zu verwehren, vgl. § 1629 BGB [262]. Nach § 1666 BGB können Entscheidungen, insbesondere im medizinischen Kontext, korrigiert werden, sofern sie dem Kindeswohl widersprechen [171]. In Eilfällen dürfen sich Ärztinnen und Ärzte über kindeswohlwidrige Entscheidungen der Eltern hinwegsetzen [171]. Maßstab der Entscheidung der Eltern muss das Wohl des Kindes / Jugendlichen sein. Sofern die Behandelnden trotz Bemühungen verkennen, dass die oder der Minderjährige einwilligungsfähig ist und holen entsprechend nur das Einverständnis der Eltern ein, soll dies aufgrund des den Behandelnden zugesprochenen Beurteilungsspielraums nicht zu einem rechtlichen Nachteil führen. Die Entscheidung kann nachträglich „nur“ auf eine grobe Fehleinschätzung überprüft werden [164]. Wird eine Behandlung ohne wirksame Einwilligung durchgeführt, stellt dies eine Verletzung der Pflicht aus § 280 I BGB dar. Nach herrschender Meinung folgt daraus jedoch noch keine Haftung der Behandelnden auf Schadensersatz oder Schmerzensgeld; vielmehr wird ein solcher Anspruch der Patientin oder dem Patienten nur zugesprochen, wenn sie infolge der nicht wirksam konsentierten Behandlung einen Schaden an Körper oder</p> |

Tabelle 60: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten (mehrseitige Tabelle)

| Bereich | Rechtliche Aspekte |
|---------|--|
| | <p>Gesundheit erlitten haben [164]. Tritt dieser Fall ein, können die Behandelnden den Einwand der hypothetischen Einwilligung geltend machen, vgl. § 630h II BGB. Gem. § 630h II 2 BGB können sich die Behandelnden darauf berufen, dass die Patientin oder der Patient auch im Fall einer ordnungsgemäßen Aufklärung in die Maßnahme eingewilligt hätte [263].</p> <p>Für die wirksame Einwilligung ist neben der Einwilligungsfähigkeit auch eine pflichtgemäße Aufklärung seitens der Behandelnden erforderlich. Die Ärztin oder der Arzt hat über die Erfolgswahrscheinlichkeiten sowie die Misserfolgsquote der Maßnahme aufzuklären [165]. Sollte eine medizinische Indikation der Maßnahme fehlen, verschärfen sich die Anforderungen an die Aufklärung. Dabei dürfen verringerte Erfolgsaussichten nicht verharmlost werden. Bei unzureichender Aufklärung kann eine zivilrechtliche Haftung durch die Sorgfaltspflichtverletzung ausgelöst werden [264]. Ein Behandlungsfehler allerdings wird erst bei Unvertretbarkeit der gewählten Methode bejaht. Dies ist im vorliegenden Fall jedoch unproblematisch, da die Antibiotikavergabe eine anerkannte Methode zur Behandlung von CAP oder AOM ist.</p> <p>Der von Behandelnden einzuhaltende Sorgfaltsstandard iSd. § 630a Abs. 2 BGB ist objektiv, unabhängig von den individuellen Fähigkeiten und Eigenheiten der konkreten Person zu bestimmen. Der Sorgfaltsstandard richtet sich nach den zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden allgemein anerkannten fachlichen Standards [165]. Ergänzend herangezogen werden die sog. Ärztlichen Leitlinien der medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Diesen Leitlinien wird eine ausgeprägte indizielle Bedeutung für den geforderten medizinischen Standard zugesagt [171]. Die Leitlinie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie verlangt grundsätzlich eine Therapiedauer von 5-7 Tagen, wobei sie je nach Schwere der Krankheit variiert [29]. Auch aus der Leitlinie zur Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen ergibt sich die Therapiedauer, an der sich die Behandelnden zu orientieren haben [92].</p> <p>Fraglich ist, wie sich eine verkürzte Einnahmedauer des Antibiotikums haftungsrechtlich auf die Behandelnden auswirken kann. Die Vergabe von Antibiotika für einen kürzeren Zeitraum („short is better“) ist inzwischen bei verschiedenen Infektionen gängiger Konsens [265]. Es wurden einige RCTs durchgeführt, durch die sich herausstellte, dass eine verkürzte Therapiedauer unter gewissen Umständen zu demselben Therapieerfolg bei den Erkrankten führte. Von den Behandelnden ist jedoch ein differenzierteres Herangehen zu verlangen, was wiederum tiefgreifende Kenntnisse hinsichtlich der am besten geeigneten Therapie bei verschiedenen Krankheitsbildern und nicht zuletzt eine genauere, zeitaufwendige Beachtung des jeweiligen Krankheitsverlaufes voraussetzt. In welchen Fällen ein Antibiotikum abgesetzt werden kann, sobald die Symptome abgeklungen sind, und in welchen Fällen nicht, hat die oder der Behandelnde im konkreten Einzelfall zu beurteilen. Hierbei sind die Art der Erkrankung, die Schwere, der individuelle Verlauf sowie der jeweilige Bakterientyp zu berücksichtigen, um</p> |

Tabelle 60: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Bereich | Rechtliche Aspekte |
|---|--|
| <p>Strafrechtliche Haftung – Überblick</p> | <p>beurteilen zu können, welches Antibiotikum wie lange und in welcher Dosierung eingenommen werden muss [265]. Wird eine derartige Anamnese sorgfaltswidrig nicht vorgenommen und entsprechend ein Antibiotikum zu kurz verschrieben, kann dies einen Behandlungsfehler darstellen [165,266]. Zudem haben die Behandelnden explizit über die kürzere Anwendung des Antibiotikums und die damit verbundenen Vorteile und auch Risiken aufzuklären. Erfolgt dies nicht, kann ebenfalls ein Behandlungsfehler vorliegen.</p> <p>Für ausgewiesene Spezialistinnen und Spezialisten gelten höhere Anforderungen als an eine Fachärztin und einen Facharzt oder aber eine Allgemeinmedizinerin und einen Allgemeinmediziner. Entsprechend sind solche Kenntnisse und Fähigkeiten maßgebend, die von einer Medizinerin oder einem Mediziner des jeweiligen Fachgebiets erwartet werden können. Übernimmt eine Ärztin oder ein Arzt eine Behandlung, denen sich oder er nach ihren oder seinen eigenen Fähigkeiten nicht gewachsen ist, liegt eine Pflichtverletzung iSd. § 280 Abs. 1 S. 1 BGB vor [165]. Dies richtet sich entsprechend danach, wer das Antibiotikum verschrieben hat und welche Maßstäbe für den- bzw. diejenige gelten.</p> <p>Die strafrechtliche Haftung der Behandelnden kann sich entweder aus vorsätzlicher oder fahrlässiger Körperverletzung ergeben (§§ 223/229 StGB). Bei einer vorsätzlichen Körperverletzung aus § 223 StGB kann eine Einwilligung die Rechtswidrigkeit der Tat entfallen lassen. Voraussetzung für eine wirksame Einwilligung ist, dass die Patientin oder der Patient über die Behandlung hinreichend aufgeklärt wurde, um das Selbstbestimmungsrecht zu wahren. Die Aufklärung muss dafür sowohl Informationen über die Diagnose, die Risiken, den Verlauf, die entstehenden Behandlungskosten sowie die Therapiemethode enthalten [172]. Der Umfang der Aufklärung hängt auch davon ab, welche Risiken der Eingriff mit sich bringt und ob er medizinisch indiziert ist. Ist dies nicht der Fall, muss die Aufklärung besonders ausführlich erfolgen [172].</p> <p>Ohne Aufklärung und somit grundsätzlich auch ohne wirksame Einwilligung können neben zivilrechtlichen auch strafrechtliche Konsequenzen entstehen. Die fahrlässige Körperverletzung gem. § 229 StGB setzt einen Verstoß gegen die Sorgfaltspflichten voraus. Dies entspricht insoweit der zivilrechtlichen Haftung. Der Verstoß sowie dessen Voraussetzungen müssen im Strafrecht der Täterin oder dem Täter nachgewiesen werden. Die hypothetische Einwilligung kann im strafrechtlichen Kontext als Rechtfertigungsgrund in Betracht kommen [267].</p> <p>Verzichtet die Patientin oder der Patient freiwillig auf eine Aufklärung, ist die Einwilligung trotz der Unkenntnis hinsichtlich rechtsgutsrelevanter Umstände wirksam. Eine Strafbarkeit gem. §§ 223/229 StGB würde sodann außer Betracht bleiben.</p> <p>Eine fehlende medizinische Indikation führt nicht direkt zu der Unwirksamkeit einer Einwilligung, sodass sich nicht automatisch eine Strafbarkeit aus §§ 223/229 ergibt [173]. Bei einer unzureichenden Aufklärung kann sich allerdings nichtdestotrotz eine Strafbarkeit ergeben.</p> |

Tabelle 60: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Bereich | Rechtliche Aspekte |
|--|--|
| | <p>Grundsätzlich hat die Aufklärung dem Ziel zu dienen, den Erkrankten die Art, Bedeutung und Tragweite der medizinischen Behandlung in den Grundzügen erkennbar zu machen, um eine Abschätzung von Für und Wider zu ermöglichen. Entscheidend bei der Vergabe von Antibiotika ist die Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen sowie mögliche Alternativbehandlungsmethoden. Dies ist dann entscheidend, wenn „mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen“, vgl. § 630e Abs. 1 S. 2 BGB. Liegt jedoch ein Fall vor, in dem eine Antibiotikagabe unerlässlich ist, ist eine solche Aufklärung obsolet.</p> <hr/> <p>Berufsrechtliche Konsequenzen für Ärztinnen und Ärzte</p> <p>Ärztinnen und Ärzte trifft die gesetzliche Generalpflicht, „ihren Beruf gewissenhaft auszuüben“. Konkretisiert wird diese allgemeine Pflicht durch Kammer- und Heilberufsgesetze sowie Berufsordnungen [167]. Die Überwachung der Erfüllung dieser Pflichten obliegt den Kammern. Sie können Verstöße ihrer Mitglieder ahnden. Sanktioniert werden Verstöße gegen Berufspflichten durch die Berufsgerichtsbarkeit. Die einschlägigen Gesetze, wie bspw. das Niedersächsische Kammergesetz für die Heilberufe (HKG), erlauben den Berufsgerichten (Ver-)Warnungen, Verweise und die Aberkennung der Mitgliedschaft in den Kammerorganen und des Wahlrechts auszusprechen und Geldbußen zu verhängen [268]. Die Maßnahmen können auch nebeneinander verhängt werden. Zudem besteht die Möglichkeit der meisten Ärztekammern, eine Abmahnung / Missbilligung auszusprechen oder ihnen steht ein Rügerecht zu [268]. Sofern sich die oder der Behandelnde bei der Berufstätigkeit strafbar macht, liegt damit in der Regel eine Verletzung der Berufspflicht vor. Zwar ist eine berufsgerichtliche Sanktion aufgrund ihres disziplinarischen Charakters dann nicht bereits wegen des Verbots der doppelten Bestrafung (Art. 103 III GG) ausgeschlossen, allerdings ist zu prüfen, ob eine weitere berufsrechtliche Sanktion noch verhältnismäßig ist [167].</p> <p>Verletzt die / der Behandelnde eine ihrer / seiner Pflichten aus dem Behandlungsvertrag, der die Antibiotikavergabe regelt, kann es zu einem Verfahren vor dem Berufsgericht kommen. Die Höhe der Sanktion richtet sich nach der Schwere des Verstoßes [269].</p> |
| <p>Sozialrechtliche Aspekte / Kostenübernahme</p> | <p>Eine Antibiotikavergabe wird grundsätzlich sowohl von den gesetzlichen als auch von privaten Krankenkassen übernommen.</p> <hr/> <p>Gesetzliche Krankenkassen</p> <p>Bei der Erstattung von medizinischen Behandlungen durch die gesetzliche Krankenkasse im Allgemeinen sind 2 Fragen zu stellen: (1.) Welche Leistungen müssen zwingend von der Krankenkasse übernommen werden? (2.) Welche Leistungen können von der Kasse erstattet werden?</p> <p>(1.) § 11 SGB V definiert, welche Leistungen von der GKV übernommen werden müssen. Handelt es sich bei der Antibiotikagabe um eine Maßnahme, die zur Behandlung einer Krankheit vorgenommen wird, kann sich der Anspruch der Erkrankten aus den §§ 27 Abs. 1 Nr. 1, 28 Abs. 1 SGB V ergeben. Gem. § 27 Abs. 1 Nr. 1 SGB V müssen für das Entstehen eines Leistungsanspruchs der Versicherten CAP sowie AOM eine Krankheit sein. Weiterhin muss die medizinische Behandlung notwendig sein, um die Krankheiten zu erkennen, zu heilen, ihre</p> |

Tabelle 60: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Bereich | Rechtliche Aspekte |
|---------|---|
| | <p>Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern [175]. Als Krankheit im Sinne des SGB V ist ein regelwidriger Körper- oder Geisteszustand, der die Notwendigkeit der Behandlungsbedürftigkeit zur Folge hat, zu verstehen [175]. Bei AOM weicht der Ist-Zustand vom Normalzustand eines gesunden Menschen ab und kann zur Entstehung von Schmerzen und Hörstörungen führen, den Allgemeinzustand reduzieren, sodass eine Krankheit vorliegt. Auch bei CAP handelt es sich um eine Krankheit, da es zu einer Abweichung vom Normalzustand und zur Hervorrufung von Allgemeinsymptomen wie Fieber, zu Husten, Kurzatmigkeit, Thoraxschmerzen sowie eventuell zu neurologischen Symptomen kommt.</p> <p>Eine Behandlung im Sinne des § 28 Abs. 1 SGB V ist jede Tätigkeit einer Ärztin oder eines Arztes, die zur Verhütung, Früherkennung und Behandlung von Krankheiten dient und darauf gerichtet ist, die Leistungsziele des § 27 Abs. 1 S. 1 SGB V zu erreichen. Daneben ist ein eindeutiger oder unmittelbarer Krankheitsbezug erforderlich [175]. Grundsätzlich unterliegt die ärztliche Tätigkeit dem Gebot der Behandlungsfreiheit. Diese Freiheit wird jedoch durch die GKV wie folgt eingegrenzt: Die ärztliche Behandlung muss nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgen und ausreichend und zweckmäßig sein. Ausschließlich in diesem Rahmen besteht eine Therapiefreiheit der Ärztin oder des Arztes [270]. Die Behandelnden werden zum einen zu einer Behandlung nach dem Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse verpflichtet. Der Stand der ärztlichen Kunst ist aufgrund der dynamischen Weiterentwicklung immer zum Zeitpunkt der konkreten Behandlung zu bestimmen [175]. § 28 Abs 1 S. 1 SGB V beschränkt den Anspruch von Versicherten zum anderen auf Leistungen, die dem Wirtschaftlichkeitsgebot aus § 12 Abs. 1 SGB V entsprechen [271]. Wann die Voraussetzungen vorliegen, richtet sich primär nach den von dem gemeinsamen Bundesausschuss erlassenen Richtlinien, vgl. § 92 Abs. 1 S. 1 SGB V. Der medizinische Vorteil und die Kosten der Behandlung müssen in einem angemessenen Verhältnis zueinanderstehen. Sofern keine Behandlungsalternative besteht, kann eine notwendige Leistung nicht wegen Unwirtschaftlichkeit versagt werden [272]. Durch die Einnahme von Antibiotika sollen die Krankheiten gelindert bzw. geheilt werden, sodass die Methode der Behandlung dienen soll. Ob ein Antibiotikum zur kürzeren Anwendung verschrieben wird, ist für die Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen irrelevant. Daneben muss die Patientin oder der Patient Mitglied in der jeweiligen gesetzlichen Krankenkasse sein, § 27 I 1 SGB V. Sofern diese Voraussetzung ebenfalls vorliegt, wird die Behandlung von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen.</p> <p>Daneben ist das Wirtschaftlichkeitsgebot gem. § 12 I SGB V einzuhalten. Durch den Behandlungsvertrag werden die Behandelnden grundsätzlich verpflichtet, den Behandelten diejenigen Medikamente zu verschreiben, die voraussichtlich den möglichst optimalen Behandlungserfolg gewährleisten [198]. Ein Verstoß gegen das Gebot liegt vor, wenn die Ärztin oder der Arzt ein nicht indiziertes Medikament verschreibt oder gegen das Verbot der Übermaßbehandlung verstößt, indem beispielsweise bei Vorliegen einer einfachen Erkältung ein Antibiotikum</p> |

Tabelle 60: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Bereich | Rechtliche Aspekte |
|-------------------------------------|---|
| | <p>verschrieben wird, ohne dass dies medizinisch erforderlich bzw. wirksam ist [198]. War eine Antibiotikagabe bei der Patientin oder dem Patienten zur Behandlung von CAP oder AOM nicht erforderlich, kann die gesetzliche Krankenkasse den Anspruch gem. § 27 SGB V verneinen.</p> <p>Sollte die gesetzliche Krankenkasse die Leistung nicht gem. §§ 27, 28 SGB V übernehmen, besteht die Möglichkeit, dass bei neuen Behandlungsmethoden oder über § 2 Abs. 1a SGB V ein Anspruch auf Leistungsübernahme besteht, wenn der GB-A eine positive Empfehlung ausgesprochen hat oder unabhängig von den Empfehlungen, wenn die oder der Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen oder zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte Leistung nicht zur Verfügung steht, eine Kostenübernahmeerklärung beantragt [175,176]. Beide Fälle sind jedoch vorliegend nicht einschlägig.</p> <p>Mithin wird die Vergabe von den o.g. Antibiotika in Fällen von CAP bzw. AOM nach den hiesigen Ausführungen von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen werden. Sofern eine verkürzte Antibiotikavergabe den Regeln der ärztlichen Kunst entspräche, würde eine diese Dauer überschreitende Antibiotikavergabe nicht den Voraussetzungen des § 28 I SGBV entsprechen und die Kostenübernahme könnte abgelehnt werden.</p> |
| <p>Private Krankenkassen</p> | <p>Private Krankenkassen erstatten gem. § 192 VVG alle medizinisch notwendigen Behandlungen. Für die Erstattung müssen die folgenden Voraussetzungen gegeben sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zunächst müssen für die Versicherungsnehmerinnen und -nehmer Aufwendungen entstanden sein. - Zudem muss eine Krankheit vorliegen. - Gegen die Krankheit muss eine Heilbehandlung durchgeführt worden sein, die medizinisch notwendig gewesen sein muss. Medizinisch notwendig ist eine Behandlung immer dann, „wenn es nach den objektiven medizinischen Befunden und wissenschaftlichen Erkenntnissen zum Zeitpunkt der Behandlung vertretbar war, sie als medizinisch notwendig anzusehen.“ [273]. <p>Bei CAP und AOM handelt es sich um Krankheiten, die mit einer Antibiotikagabe medizinisch behandelt werden können. Ob die Antibiotikagabe zur Behandlung von CAP oder AOM auch notwendig ist, hängt davon ab, ob einer der Fälle der notwendigen Antibiotikavergabe vorliegt oder nicht. Sind andere Behandlungsmaßnahmen nicht möglich, handelt es sich um eine notwendige Behandlung. Grundsätzlich können bei einer unkomplizierten AOM bzw. bei ansonsten gesunden Kindern Standardanalgetika oder zusätzlich abschwellende Nasentropfen zur Behandlung herangezogen werden. Die Symptome von CAP können durch unterstützende Maßnahmen, wie die</p> |

Tabelle 60: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten (mehreseitige Tabelle)

| Bereich | Rechtliche Aspekte |
|---|--|
| | <p>Gabe von ausreichend Flüssigkeit, fiebersenkender Mittel, Analgetika und ggf. Sauerstoff gelindert werden. Darüber hinaus ist jedoch in den meisten Fällen auf ein Antibiotikum zurückzugreifen. Liegt bei der AOM kein unkomplizierter Fall vor, ist ebenso wie bei einer CAP zwingend auf ein Antibiotikum zurückzugreifen, sodass es sich um eine notwendige Behandlung handelt.</p> <p>In Fällen, in denen im Vorhinein nicht die o.g. Maßnahmen bei Vorliegen einer AOM ausprobiert wurden, mithin also mehrere Methoden zur Verfügung stehen, muss die Auswahl iSd. § 192 Abs. 2 VVG medizinisch vertretbar gewesen sein. Dies richtet sich nach der medizinischen Notwendigkeit, sprich, die Heilbehandlung muss aus medizinischer Sicht geeignet gewesen sein, einen Behandlungserfolg zu erzielen [274]. Dies ist bei der Antibiotikatherapie bei CAP oder AOM der Fall. Eine kürzere Einnahmedauer steht der Kostenerstattung durch die privaten Krankenkassen nicht entgegen.</p> <p>Die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) beinhaltet eine Auflistung der Leistungen und wie hoch diese für Ärztinnen und Ärzte vergütet werden. Die der Antibiotikaverschreibung vorangehende Untersuchung sowie die Rezeptaussstellung werden gem. der GOÄ vergütet. Auch von privaten Krankenkassen werden die Kosten für die Behandlung wie auch die Verschreibung übernommen [275].</p> |
| <p>Abkürzungen: AMG: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln; AMVV: Arzneimittelverschreibungsverordnung; BGB: Bürgerliches Gesetzbuch; BGH: Bundesgerichtshof; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte; hM: herrschende Meinung; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGB V: Fünftes Buch Sozialgesetzbuch; StGB: Strafgesetzbuch.</p> | |

A5.4 Organisatorische Aspekte

A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Die Aufarbeitung der organisatorischen Aspekte orientierte sich entsprechend der Strukturierung nach Perleth (2014) [63]. Es wurden orientierende Recherchen in MEDLINE, der Leitliniendatenbank der AWMF und in Google Scholar durchgeführt. Die Suchstrategie für die MEDLINE-Recherche ist in Abschnitt A9.3 einsehbar.

Zusätzlich wurden die Studien, die für die Nutzenbewertung inkludiert wurden, nach organisatorischen Aspekten durchsucht. Zur Konkretisierung und Berücksichtigung des potenziellen Nutzens und Schadens sowie der Kosteneffektivität wurde auf die Ergebnisse der Domänen „Nutzenbewertung“ und „Gesundheitsökonomische Bewertung“ des ThemenCheck-Berichts zurückgegriffen. Auch wurden relevante Inhalte der ethischen und sozialen Aspekte integriert. Darüber hinaus wurden die Erkenntnisse der Betroffenenbefragung und „reflective thoughts“ [59] als Informationsquelle genutzt.

Insgesamt wurden 19 Dokumente zur Aufbereitung der organisatorischen Aspekte herangezogen. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.4.

A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

In Tabelle 61 sind die identifizierten organisatorischen Implikationen der Technologie dargestellt.

Tabelle 61: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (mehrseitige Tabelle)

| | Leitfrage | Erläuterungen mit Quellenangabe |
|---|---|--|
| Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung | Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung | Keine, die Behandlung erfolgt im ambulanten Setting [20,29,30,92] |
| | Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringerinnen und -erbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal | Die Antibiotikatherapie bei CAP und AOM entspricht der Grundversorgung [20,29,30,92]. Dennoch entspricht die Behandlung nicht immer einheitlich den fachlichen Standards [159]. Neben der Anpassung von Leitlinien und praxisnahen fachlichen Standards an Erkenntnisse unter Beteiligung der Interessengruppen und unter Einbezug von weiteren Faktoren, wie klinischer Expertise der Behandelnden und Bedürfnissen von Patientinnen und Patienten [163,178] können hier auch Training und Fortbildung der Behandelnden [178-180] sowie Programme für sachgerechte Verschreibung und Einnahme von Antibiotika im Sinne des „Antibiotic Stewardship“ [122,163,178,180] und Schaffung von Austauschmöglichkeiten zwischen Behandelnden [179] sowie klare Verantwortlichkeiten [180,181] hilfreich sein, um leitliniengerechte Verschreibung von Antibiotika zu fördern. Außerdem sollte ein Monitoring der Umsetzung stattfinden [179]. |
| | Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität) | Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation sind primär nicht zu erwarten. Bei Risiken, Vorbehalten oder schlechterer Akzeptanz (s.u.) könnte vermehrte Aufklärung und Nachbeobachtung nötig sein (Kapitel A10, [103,179]). Zudem besteht der Wunsch nach Shared Decision Making (Kapitel A10). Ggf. Anpassung der Packungsgröße seitens der Hersteller (Vergl. Abschnitt 5.1) |
| Einfluss auf Prozesse | Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung | Unter bestimmten Umständen ist bei der AOM und CAP auch eine rein symptomatische Therapie ausreichend [20,29,30,92]. |
| | Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen | Bei gleicher Wirksamkeit kann ein geringerer Ressourcenverbrauch resultieren [81], bei schlechterer Wirksamkeit würden durch Arbeitsausfall und höhere Inanspruchnahme des Gesundheitssystems höhere Kosten entstehen [103] (Vergl. Abschnitt 5.2). |
| | Kommunikations- und Kooperationsformen | Änderungen in Kommunikations- und Kooperationsformen zwischen unterschiedlichen Antibiotikatherapielängen ergeben sich primär nicht. Bei Risiken, Vorbehalten oder schlechterer Akzeptanz (s.u.) könnte vermehrte Aufklärung und Nachbeobachtung nötig sein (ThemenCheck-Details Kapitel A10, [103,179]). Zudem besteht der Wunsch nach Shared Decision Making (ThemenCheck-Details Kapitel A10; [163]). |

Tabelle 61: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (mehrseitige Tabelle)

| | Leitfrage | Erläuterungen mit Quellenangabe |
|------------------------|---|--|
| Weitere Aspekte | Interessengruppen | <p>Die Interessen von Betroffenen und Behandelnden und der Gesellschaft können unter Umständen von unterschiedlichen Vorbehalten geprägt sein und daher divergieren.</p> <p>Betroffene: Wunsch nach sicherer Heilung und Vermeidung von UE und schneller Rückkehr in verschiedene Lebensbereiche → individuelle Entscheidung im Shared Decision Making (ThemenCheck-Details Kapitel A10)</p> <p>Behandelnde: Wunsch nach sicherer Heilung der Erkrankten und Compliance zur Therapie, Vermeidung von Resistenzen → individuelle Entscheidung im Shared Decision Making [20,29,30,92,151,178]</p> <p>Gesundheitswesen: Wunsch nach effizienter Behandlung ohne unnötige Ressourcenaufwendung und schnelle Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit, Vermeidung von Resistenzen → Festlegung einer Therapiedauer in fachlichen Standards [20,29,30,92,178]</p> <p>Mögliche Lösung:</p> <p>Anpassung von Leitlinien und fachlichen Standards an Erkenntnisse unter Beteiligung der verschiedenen Interessengruppen [163,178,179,181] und möglichst konsequente Umsetzung [181] mit Abweichungen, wenn nötig [163]</p> |
| | Akzeptanz | <p>Die Akzeptanz kann entweder verringert sein durch andere Gewohnheiten oder Vorbehalte (Kapitel A10; [179]) oder aber höher bei besserer Compliance (Kapitel A10; [68,74,81]).</p> <p>Niederschwellig zugängliche Informationen mit Beratungsmöglichkeiten für die Behandelnden und Betroffenen und partizipative Entscheidungsfindung können helfen, die Akzeptanz zu steigern [2,113,160,179,180]. Weiterhin kann die Entwicklung von Strategien zum Identifizieren von und zum Umgang mit Vorbehalten seitens der Behandelnden oder Betroffenen bezüglich einer kürzeren antibiotischen Therapie dazu beitragen, die Akzeptanz steigern [178,179].</p> |
| | Planung von Kapazitäten, Investitionen | <p>Generell: Überwachung von Resistenzen [181]; Stärkung von Prävention und Hygiene [181]; Stärkung evidenzbasierter Gesundheitsversorgung [178-180] und von „Antibiotic Stewardship“-Programmen [122,181]</p> |

A5.5 Umwelt- und Klimaaspekte

A5.5.1 Recherche zu Umwelt- und Klimaaspekten der zu bewertenden Technologie

Die Aufarbeitung der Umwelt- und Klimaaspekte orientierte sich an den Aspekten Treibhausgasemissionen, toxische Substanzen und Abfallmanagement sowie weiteren Aspekten. Es wurden orientierende Recherchen in MEDLINE, der Leitliniendatenbank der AWMF, der HealthcareLCA Datenbank [185] und in Google Scholar durchgeführt. Die Suchstrategie für die MEDLINE-Recherche ist in Abschnitt A9.3 einsehbar. Zudem wurden die Erkenntnisse der Betroffenenbefragung und „reflective thoughts“ [59] als Informationsquelle genutzt.

Insgesamt wurden 16 Publikationen zur Aufbereitung der Umwelt- und Klimaaspekte herangezogen. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.5.

A5.5.2 Identifizierte Umwelt- und Klimaaspekte

In Tabelle 62 sind die identifizierten Umwelt- und Klimaauswirkungen deskriptiv dargestellt.

Tabelle 62: Informationsaufbereitung zu den identifizierten Umwelt- und Klimaaspekten (mehreseitige Tabelle)

| Umwelt- und Klimaaspekte | Quelle |
|--|---------------|
| Treibhausgas-Emissionen | |
| <p><u>Kontext:</u> Gesundheitssystem emittiert 55,1 Megatonnen CO₂ (6,7% der Gesamt-Emissionen) in Deutschland. 38% der Emissionen des Gesundheitssektors stammen aus Medikamenten und Medizinprodukten (Daten aus Österreich).</p> | [182,183] |
| <p><u>CO₂-Emissionen von Antibiotika</u> Nur Daten zu Penicillin (6,0 g CO₂ / g), Vancomycin (57,2 g CO₂ / g) und Amoxicillin (14,3 g CO₂ / g) vorliegend. Amoxicillin-Behandlung Erwachsene (Dosierung 3 g / d): 42,9 g CO₂ pro Behandlungstag: 128,7 g (3 Tage); 214,5 g (5 Tage); 300,3 g (7 Tage) oder 429,0 g (10 Tage) CO₂-Emissionen. Amoxicillin-Behandlung Kind (19 kg, Dosierung 55 mg /kgKG): 14,9 g CO₂ pro Behandlungstag: 44,8 g (3 Tage), 74,7 g (5 Tage), 104,6 g (7 Tage) oder 149,4 g (10 Tage) CO₂-Emissionen.</p> | [183,185-187] |
| <p><u>Darreichungsform:</u> CO₂-Emissionen variieren je nach Darreichungsform: Beispiel für die Behandlung einer Streptokokken-Mandelentzündung bei einem 6-jährigen Kind mit Amoxicillin: 66 g CO₂ für 500 mg Kapseln, 93 g CO₂ für 250 mg Kapseln, 307 g CO₂ für 250 mg / 5 ml orale Suspension.</p> | [188] |
| <p><u>Produktion und Transport:</u> Alle pharmazeutischen Produkte haben einen CO₂-Fußabdruck, unabhängig davon, ob sie verwendet werden. Die Herstellung von Antibiotika ist energieaufwendig und trägt zur Emission von Treibhausgasen bei. Längere Therapien erfordern mehr Medikamente, was den Energieverbrauch und die CO₂-Emissionen erhöht. Antibiotika müssen vom Produktionsort zu den Verbraucherinnen und Verbrauchern transportiert werden. Längere Therapien führen zu mehr Transporten und damit zu zusätzlichen Verkehrsemissionen.</p> | [184] |
| <p><u>CH₄-Emissionen:</u> Antibiotika haben einen Einfluss auf die Methanbildung in Süßwassersystemen, was möglicherweise zum Anstieg der CH₄-Emissionen aus natürlichen Quellen beiträgt.</p> | [189] |
| Toxische Substanzen | |
| <p><u>Produktion:</u> Niedrige Umweltstandards in der Antibiotikaherstellung kontaminieren Gewässer und fördern Resistenzbildung. Es wurde erhöhtes Antibiotikavorkommen in Süßwassergewässern nahe großer Produktionsstätten festgestellt.</p> | [190,191] |
| Abfallmanagement | |
| <p><u>Unsachgemäße Entsorgung:</u> Unsachgemäße Entsorgung nicht verbrauchter Medikamente ist eine Herausforderung, um Antibiotikaeintrag in die Umwelt zu verhindern. Viele Menschen entsorgen Medikamentenbehälter über Hausmüll oder Toilette.</p> | [193] |
| <p><u>Abfallmenge und Recyclingfähigkeit:</u> Längere Antibiotikatherapie erhöht die Menge medizinischer Abfälle, inklusive nicht verbrauchter Medikamente und kontaminierter Verpackungen. Recycling reduziert Bedarf an neuen Rohstoffen und Umweltbelastung durch Rohstoffgewinnung.</p> | [194] |

Tabelle 62: Informationsaufbereitung zu den identifizierten Umwelt- und Klimaaspekten (mehreseitige Tabelle)

| Umwelt- und Klimaaspekte | Quelle |
|---|---------------------------------|
| <p><u>Antibiotikaresistenzen durch Entsorgungsprozess:</u> Verlängerte Antibiotikatherapien erhöhen die Menge ausgeschiedener Wirkstoffe, die ins Abwassersystem und in natürliche Gewässer gelangen. Kläranlagen sind oft nicht in der Lage, pharmazeutische Substanzen vollständig zu entfernen, und können die Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien begünstigen.</p> | [192,195] |
| Weitere | |
| <p><u>Resistenzen:</u> Vorschlag eines antibiotischen Fußabdruckes analog zum CO₂-Fußabdruck.</p> | [196] |
| <p><u>Ressourcenverbrauch im Gesundheitssystem:</u> Beide Befragte stimmten zu, dass verkürzte Antibiotikatherapie dazu beitragen kann, Ressourcen im Gesundheitssystem zu schonen. Falls es zu einem Wiederauftreten kommt, können allerdings höhere Kosten durch eine längere Einnahme von (eventuell breiter wirksamen) Antibiotika entstehen. Hinsichtlich Umweltressourcen kann Wiederauftreten die potenzielle Umweltbelastung durch Emissionen, toxische Substanzen, Entsorgung und Bildung von Resistenzen erhöhen.</p> | ThemenCheck-Details Kapitel A10 |

A6 Literatur

1. World Health Organization. Antibiotic resistance [online]. 2020 [Zugriff: 30.10.2023]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
2. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". JAMA Intern Med 2016; 176(9): 1254-1255. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.3646>.
3. Leach AJ, Shelby-James TM, Mayo M et al. A prospective study of the impact of community-based azithromycin treatment of trachoma on carriage and resistance of Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 1997; 24(3): 356-362. <https://dx.doi.org/10.1093/clinids/24.3.356>.
4. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E et al. The antibiotic course has had its day. BMJ 2017; 358: j3418. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j3418>.
5. Lee RA, Stripling JT, Spellberg B, Centor RM. Short-course antibiotics for common infections: what do we know and where do we go from here? Clin Microbiol Infect 2023; 29(2): 150-159. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.024>.
6. Spellberg B, Rice LB. The Shorter Is Better movement: past, present, future. Clin Microbiol Infect 2023; 29(2): 141-142. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2022.04.005>.
7. Davar K, Clark D, Centor RM et al. Can the Future of ID Escape the Inertial Dogma of Its Past? The Exemplars of Shorter Is Better and Oral Is the New IV. Open Forum Infect Dis 2023; 10(1): ofac706. <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac706>.
8. Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V. Akute Mittelohrentzündung - Ursachen und Risiken [online]. 2022 [Zugriff: 15.11.2023]. URL: <https://www.hno-aerzte-im-netz.de/krankheiten/mittelohrentzuendung-akut/ursachen-und-risiken.html>.
9. Turner D, Leibovitz E, Aran A et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. Pediatr Infect Dis J 2002; 21(7): 669-674. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-200207000-00013>.
10. Klein JO. Otitis media. Clin Infect Dis 1994; 19(5): 823-833. <https://dx.doi.org/10.1093/clinids/19.5.823>.
11. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. PLoS One 2012; 7(4): e36226. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036226>.
12. Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of Acute Otitis Media in the Postpneumococcal Conjugate Vaccine Era. Pediatrics 2017; 140(3). <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-0181>.

13. Kamtsiuris P, Atzpodien K, Ellert U et al. [Prevalence of somatic diseases in German children and adolescents. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50(5-6): 686-700. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-007-0230-x>.
14. Berner R, Bialek R, Borte M et al. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart: Thieme; 2013.
15. Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with acute otitis media in the United States during 2008-2014. BMC Health Serv Res 2018; 18(1): 318. <https://dx.doi.org/10.1186/s12913-018-3139-1>.
16. Holstiege J, Garbe E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. Eur J Pediatr 2013; 172(6): 787-795. <https://dx.doi.org/10.1007/s00431-013-1958-y>.
17. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. JAMA 2010; 304(19): 2161-2169. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1651>.
18. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis M. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; 113(5): 1451-1465. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.113.5.1451>.
19. Hildmann H. Akute Otitis media. In: Naumann HH, Helms J, Herberhold C (Ed). Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Heidelberg, New York: Thieme; 1994. S. 582.
20. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). S2k-Leitlinie Ohrenschmerzen [online]. 2014 [Zugriff: 24.10.2023]. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-009_Ohrenschmerzen/oeffentlich/053-009|_s2k_ohrenschmerzen_2014-12-abgelaufen.pdf.
21. Arbeitsgruppe Antibiotic Stewardship des Qualitätszirkel Kinderärzte Hamburg West. Antibiotische Therapie in der ambulanten Pädiatrie [online]. 2022 [Zugriff: 30.10.2023]. URL: https://www.kvhh.net/_Resources/Persistent/5/1/a/d/51ad164912a1d813c3dcc030318d331db223dca0/Langfassung%20ABS%20QZ%20Hamburg%20West%202022.pdf.
22. Pelton SI. Otoscopy for the diagnosis of otitis media. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(6): 540-543. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199806000-00032>.
23. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T et al. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2013; 131(3): e964-999. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-3488>.
24. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. Lancet 2004; 363(9407): 465-473. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15495-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15495-0).

25. Paradise JL. Short-course antimicrobial treatment for acute otitis media: not best for infants and young children. JAMA 1997; 278(20): 1640-1642.
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03550200016006>.
26. Froom J, Culpepper L, Grob P et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. BMJ 1990; 300(6724): 582-586.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.300.6724.582>.
27. Chando S, Young C, Craig JC et al. Parental views on otitis media: systematic review of qualitative studies. Eur J Pediatr 2016; 175(10): 1295-1305.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00431-016-2779-6>.
28. Dalhoff K. Ambulant erworbene Pneumonie bei Erwachsenen. CME (Berl) 2017; 14(11): 46-54. <https://dx.doi.org/10.1007/s11298-017-5989-y>.
29. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie - Update 2021. Pneumologie 2021; 75(9): 665-729. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1497-0693>.
30. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). S2k-Leitlinie Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pCAP) [online]. 2024 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-013l_S2k_Management-ambulant-erworbene-Pneumonie-Kinder-Jugendlichen-paediatric-community-acquired_pneumonia-pCAP_2024-01_1.pdf.
31. Sethi S. Ambulant erworbene Pneumonie [online]. 2022 [Zugriff: 14.11.2023]. URL: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/lungenkrankheiten/pneumonie/ambulant-erworbene-pneumonie>.
32. CAPNETZ STIFTUNG. Die CAPNETZ-Studie: das Herzstück der CAPNETZ STIFTUNG [online]. 2021 [Zugriff: 14.11.2023]. URL: <https://capnetz.de/20-jahre-capnetz/>.
33. Morgenroth K, Opferkuch W. Abwehrsysteme der Lunge und Lungenentzündung. De Gruyter; 1991.
34. Hoffken G, Lorenz J, Kern W et al. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. Pneumologie 2010; 64(3): 149-154.
<https://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243910>.
35. Clark JE, Hammal D, Hampton F et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. Epidemiol Infect 2007; 135(2): 262-269.
<https://dx.doi.org/10.1017/S0950268806006741>.

36. Senstad AC, Suren P, Brauteset L et al. Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway. *Acta Paediatr* 2009; 98(2): 332-336. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01088.x>.
37. Weigl JA, Puppe W, Belke O et al. Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. *Klin Padiatr* 2005; 217(4): 211-219. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2004-822699>.
38. Hansen G, Wetzke M, Baumann U et al. Ambulant erworbene Pneumonie im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2018; 166(1): 16-23. <https://dx.doi.org/10.1007/s00112-017-0418-6>.
39. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 429-437. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra011994>.
40. National Institute for Health and Care Excellence, Public Health England. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG138 [online]. 2024 [Zugriff: 31.10.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138/chapter/Summary-of-the-evidence#antibiotic-course-length>.
41. Schmeck B, Steuder R, Pott H, Maxheim M. Update ambulant erworbene Pneumonie. *CME* 2022; (19): 8-11. <https://dx.doi.org/10.1007/s11298-022-2317-y>.
42. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67(1): 71-79. <https://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.129502>.
43. Welte T, Suttorp N, Marre R. CAPNETZ-community-acquired pneumonia competence network. *Infection* 2004; 32(4): 234-238. <https://dx.doi.org/10.1007/s15010-004-3107-z>.
44. Mahar E, Sprenger R, Diesing J et al. Case Fatality Risk and Attributable Costs in Patients Treated for Community-Acquired Pneumonia in Germany: A Population-Based Healthcare Claims Data Cohort Study (May 24, 2022). 2022. URL: Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4118607>.
45. Choudhury G, Chalmers JD, Mandal P et al. Physician judgement is a crucial adjunct to pneumonia severity scores in low-risk patients. *Eur Respir J* 2011; 38(3): 643-648. <https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00172910>.
46. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 2012; 125(6): 773-781. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766>.
47. Amrhein P, Hospach A, Sittel C, Koitschev A. Acute otitis media in children: antibiotic therapy or watchful waiting? *HNO* 2013; 61(5): 374-379. <https://dx.doi.org/10.1007/s00106-012-2486-1>.

48. Steppuhn H, Buda S, Wienecke A et al. Zeitliche Trends in der Inzidenz und Sterblichkeit respiratorischer Krankheiten von hoher Public-Health-Relevanz in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
49. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. 2017 [Zugriff: 15.11.2023]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=16377539&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=6&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
50. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med* 2013; 368(4): 299-302. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1215093>.
51. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA* 2012; 308(24): 2594-2604. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.87802>.
52. Althunian TA, de Boer A, Groenwold RH, Klungel OH. Defining the noninferiority margin and analysing noninferiority: an overview. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(8): 1636-1642. <https://dx.doi.org/10.1111/bcp.13280>.
53. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections [online]. 2014 [Zugriff: 12.08.2024]. URL: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections_en.pdf&ved=2ahUKEwiwvPuU2--HAXVv2QIHHTkMrEQFnoECBgQAQ&usq=AOvVaw1SDxAqyc8yo_6W_J0XOdZJ.
54. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections [online]. 2022 [Zugriff: 12.08.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf.
55. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
56. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? *The European Journal of Health Economics* 2003; 4(3): 143-150. <https://dx.doi.org/10.1007/s10198-003-0205-2>.

57. Husereau D, Drummond M, Augustovski F et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health* 2022; 25(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351>.
58. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary [online]. 2011 [Zugriff: 25.07.2023]. URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf.
59. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J et al. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 2016 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
60. Marckmann G, Schmidt H, Sofaer N, Strech D. Putting public health ethics into practice: a systematic framework. *Frontiers in Public Health* 2015; 3: 125749. <https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2015.00023>.
61. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB et al. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. 2016 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
62. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K et al. Guidance to assess legal aspects [online]. 2016 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
63. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A et al (Ed). *Health Technology Assessment; Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.
64. Telethon Kids Institute. Pragmatic Adaptive Trial for Respiratory Infections in Children Platform: Amoxicillin Duration [online]. 2021. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12621000967886.aspx>.
65. Ingvarsson L, Lundgren K. Penicillin treatment of acute otitis media in children. A study of the duration of treatment. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1982; 94(3-4): 283-287. <https://dx.doi.org/10.3109/00016488209128915>.
66. Meistrup-Larsen KI, Sorensen H, Johnsen NJ et al. Two versus seven days penicillin treatment for acute otitis media. A placebo controlled trial in children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1983; 96(1-2): 99-104. <https://dx.doi.org/10.3109/00016488309132879>.

67. Chaput de Saintonge DM, Levine DF, Savage IT et al. Trial of three-day and ten-day courses of amoxicillin in otitis media. *British Medical Journal Clinical Research Ed* 1982; 284(6322): 1078-1081. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.284.6322.1078>.
68. Mandel EM, Casselbrant ML, Rockette HE et al. Efficacy of 20- versus 10-day antimicrobial treatment for acute otitis media. *Pediatrics* 1995; 96(1 Pt 1): 5-13.
69. Hoberman A, Paradise JL, Burch DJ et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(5): 463-470. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199705000-00002>.
70. Cohen R, Levy C, Boucherat M et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of 5 versus 10 days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *J Pediatr* 1998; 133(5): 634-639. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70103-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70103-9).
71. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. *N Engl J Med* 2016; 375(25): 2446-2456. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606043>.
72. Jones R, Bain J. Three-day and seven-day treatment in acute otitis media: a double-blind antibiotic trial. *J R Coll Gen Pract* 1986; 36(289): 356-358.
73. Hendrickse WA, Kusmiesz H, Shelton S, Nelson JD. Five vs. ten days of therapy for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(1): 14-23. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-198801000-00005>.
74. Gooch WM, 3rd, Blair E, Puopolo A et al. Effectiveness of five days of therapy with cefuroxime axetil suspension for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(2): 157-164. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199602000-00013>.
75. Adam D. Efficacy and tolerability of 5-day vs. 10-day treatment with cefixime suspension in children with acute otitis media. *Drugs Today (Barc)* 2000; 36(SUPPL. E): 29-33.
76. Cohen R, Levy C, Boucherat M et al. Five vs. ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5): 458-463. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-200005000-00013>.
77. Kafetzis DA, Astra H, Mitropoulos L. Five-day versus ten-day treatment of acute otitis media with cefprozil. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1997; 16(4): 283-286. <https://dx.doi.org/10.1007/bf01695632>.
78. Simon MW. Five- vs 10-day treatment of acute otitis media with ceftibuten in infants and children. *Adv Ther* 1997; 14(6): 312-317.

79. Roos K, Larsson P. Efficacy of ceftibuten in 5 versus 10 days treatment of recurrent acute otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 55(2): 109-115.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0165-5876\(00\)00383-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0165-5876(00)00383-9).
80. MASCOT. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002; 360(9336): 835-841.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09994-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09994-4).
81. ISCAP Study Group, Agarwal G, Awasthi S et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328(7443): 791.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.38049.490255.DE>.
82. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y et al. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(2): 136-142.
<https://dx.doi.org/10.1097/inf.000000000000023>.
83. Ginsburg AS, Mvalo T, Nkwopara E et al. Amoxicillin for 3 or 5 Days for Chest-Indrawing Pneumonia in Malawian Children. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 13-23.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912400>.
84. Barratt S, Bielicki JA, Dunn D et al. Amoxicillin duration and dose for community-acquired pneumonia in children: the CAP-IT factorial non-inferiority RCT. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2021; 25(60): 1-72. <https://dx.doi.org/10.3310/hta25600>.
85. Bielicki JA, Stohr W, Barratt S et al. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(17): 1713-1724.
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.17843>.
86. Pernica JM, Harman S, Kam AJ et al. Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics* 2021; 175(5): 475-482. <https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.6735>.
87. Ginsburg AS, May S. Analysis of serious adverse events in a pediatric community-acquired pneumonia randomized clinical trial in Malawi. *Sci Rep* 2022; 12(1): 3538.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-07582-w>.
88. Pettigrew MM, Kwon J, Gent JF et al. Comparison of the Respiratory Resistomes and Microbiota in Children Receiving Short versus Standard Course Treatment for Community-Acquired Pneumonia. *mBio* 2022; 13(2): e0019522. <https://dx.doi.org/10.1128/mbio.00195-22>.

89. Williams DJ, Creech CB, Walter EB et al. Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children: The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics* 2022; 176(3): 253-261.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5547>.
90. Tellier G, Chang JR, Asche CV et al. Comparison of hospitalization rates in patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin for 5 or 7 days or clarithromycin for 10 days. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(5): 739-747.
<https://dx.doi.org/10.1185/030079904125003610>.
91. File TM, Jr., Mandell LA, Tillotson G et al. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicentre, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(1): 112-120.
<https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm119>.
92. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC). S2k-Leitlinie Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen [online]. 2019 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-066>.
93. Lupison SP, Medalla FM, Miguel CA et al. A randomised, placebo controlled trial of short course cotrimoxazole for the treatment of pneumonia in Filipino children. *Philippine Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 1999; 28(1): 15-20.
94. Kartasmita C, Saha S, Short Course Cotrimoxazole Study Group. Consultative meeting to review evidence and research priorities in the management of acute respiratory infections (ARI) [unveröffentlicht]. 2022.
95. Schwalm A, Neusser S, Mostardt S et al. Methoden der Kostenberechnung von Arzneimitteln im deutschen Gesundheitssystem: Bericht der Arbeitsgruppe „Standardkosten“ des Ausschusses „ökonomische Evaluation“ der dggö. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2020; 25(01): 44-51. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1107-0104>.
96. Bundesministerium für Gesundheit. Zuzahlungsregelungen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2017 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Arzneimittelversorgung/Zuzahlungsregelungen_der_GKV.pdf
97. Deutscher Bundestag. Zu den Zuzahlungen bei Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln; Gesetzliche Grundlagen und Zahlen [online]. 2018 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://www.bundestag.de/resource/blob/554402/de12b5a70912bcffb554e884fd20e12e/WD-9-019-18-pdf.pdf>.

98. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, GKV Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname [online]. 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Festbetrage/2024/festbetrage-20240715.pdf?__blob=publicationFile.
99. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 15.07.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf.
100. Lauer-Fischer Portal. LAUER-TAXE Online 4.0 [online]. 2024 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>.
101. World Health Organization. Weight-for-age [online]. 2024 [Zugriff: 19.09.2024]. URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>.
102. ratiopharm. Cefpodoxim-ratiopharm 40 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 2024 [Zugriff: 26.11.2024]. URL: <https://www.ratiopharm.de/produkte/details/cefpodoxim-ratiopharm-40-mg-5-ml-pulver-zur-herstellung-einer-suspension-zum-einnehmen-pzn-9124689.html>.
103. Coco AS. Cost-effectiveness analysis of treatment options for acute otitis media. The Annals of Family Medicine 2007; 5(1): 29-38. <https://dx.doi.org/10.1370/afm.626>. PMID: [17261862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261862/).
104. Oh PI, Maerov P, Pritchard D et al. A cost-utility analysis of second-line antibiotics in the treatment of acute otitis media in children. Clin Ther 1996; 18(1): 160-182. [https://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(96\)80188-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(96)80188-3).
105. Staff ME. Drug Topics: 2001 Red Book. Oradell, NJ: Medical Economics Company; 2002.
106. Marx J, Hockberger R, Walls R. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. Philadelphia, PA: Elsevier Science; 2002.
107. Capra AM, Lieu TA, Black SB et al. Costs of otitis media in a managed care population. The Pediatric Infectious Disease Journal 2000; 19(4): 354-355.
108. Pennsylvania Department of Public Welfare. Office of Medical Assistance Programs [online]. [Zugriff: 26.08.2024]. URL: <http://www.dpw.state.pa.us/omap/dpwomap.asp>.
109. Centers for Medicare and Medicaid. National Procedures Summary File [online]. [Zugriff: 26.08.2024]. URL: <http://www.cms.hhs.gov/ICD9ProviderDiagnosticCode>.
110. Agency for Healthcare Research and Quality. HCUPnet, Healthcare Cost and Utilization Project [online]. [Zugriff: 26.08.2024]. URL: <http://hcupnet.ahrq.gov/>.
111. Bureau of Labor Statistics. National Compensation Survey 2001 [online]. [Zugriff: 26.08.2024]. URL: <http://www.bls.gov/ncs/home.htm>.

112. EPPI-Centre. CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter [online]. 2024 [Zugriff: 17.07.2024]. URL: <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/>.
113. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013; 4: 44981. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2013.00091>.
114. Hoppe JE, Blumenstock G, Grotz W et al. Compliance of German pediatric patients with oral antibiotic therapy: results of a nationwide survey. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1999; 18(12): 1085-1091.
115. Garau J. Impact of antibiotic restrictions: the ethical perspective. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(s5): 16-24. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01527.x>.
116. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE et al. Treatment of Acute Otitis Media With a Shortened Course of Antibiotics: A Meta-Analysis. *JAMA* 1998; 279(21): 1736-1742. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.279.21.1736>.
117. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet* 2016; 387(10014): 176-187. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).
118. Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics: Marking Its Fortieth Anniversary. *The American Journal of Bioethics* 2019; 19(11): 9-12. <https://dx.doi.org/10.1080/15265161.2019.1665402>.
119. Davey P, Pagliari C, Hayes A. The patient's role in the spread and control of bacterial resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 43-68. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.8.s.2.6.x>.
120. Littmann J, Buyx B. Antibiotikaresistenz: Ethische Aspekte einer drängenden Herausforderung. *Ethik in der Medizin* 2015; 27(4): 301-314. <https://dx.doi.org/10.1007/s00481-014-0328-2>.
121. World Health Organization. Overcoming antimicrobial resistance. World Health Organization Report on Infectious Diseases 2000 2000: 1-67.
122. Bundesministerium für Gesundheit. DART 2030 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie [online]. 2023 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/DART_2030_bf.pdf.
123. Selgelid MJ. ETHICS AND INFECTIOUS DISEASE. *Bioethics* 2005; 19(3): 272-289. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8519.2005.00441.x>.
124. Leibovici L, Paul M, Ezra O. Ethical dilemmas in antibiotic treatment. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(1): 12-16. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr425>.

125. Littmann J, Viens AM. The Ethical Significance of Antimicrobial Resistance. *Public Health Ethics* 2015; 8(3): 209-224. <https://dx.doi.org/10.1093/phe/phv025>.
126. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases Commission* 2013; 13(12): 1057-1098. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9).
127. Littmann J, Buyx A. Rationaler Antibiotikaeinsatz als ethische Herausforderung. *Bundesgesundheitsbl* 2018; 61: 589-594. <https://dx.doi.org/10.25646/6004>.
128. Amente D, Mulatu H, Shafi W. Review on Ethical Approaches to Antimicrobial Resistance. *Journal of Tropical Diseases & Public Health* 2023; 11: 377. <https://dx.doi.org/10.35248/2329-891X.23.11.377>.
129. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(10): e51-e77. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
130. Dyar O, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* 2017; 23(11): 793-798. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>.
131. Alderson MR, Murphy T, Pelton SI et al. Panel 8: vaccines and immunology. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 130: 109839. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109839>.
132. Homøe P, Heidemann CH, Damoiseaux RA et al. Panel 5: Impact of otitis media on quality of life and development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 130: 109837. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109837>.
133. Avnstorp MB, Homøe P, Bjerregaard P, Jensen RG. Chronic suppurative otitis media, middle ear pathology and corresponding hearing loss in a cohort of Greenlandic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 83: 148-153. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.01.017>.
134. Knishkowsky B, Palti H, Adler B, Tepper D. Effect of otitis media on development: a community-based study. *Early Hum Dev* 1991; 26(2): 101-111. [https://dx.doi.org/10.1016/0378-3782\(91\)90014-t](https://dx.doi.org/10.1016/0378-3782(91)90014-t).
135. Ptok M, Eysholdt U. The effects of recurrent otitis media with effusion on speech development. *HNO* 2005; 53(1): 71-77. <https://dx.doi.org/10.1007/s00106-004-1188-8>.
136. Bailey P. Daycaritis. *Clin Pediatr Emerg Med* 2013; 14(2): 79-87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cpem.2013.04.005>.
137. Bellussi L, Mandala M, Passali F et al. Quality of life and psycho-social development in children with otitis media with effusion. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25(6): 359-364.

138. Timmerman A, Meesters C, Anteunis L, Chenault M. Level of psychosocial adaptation in young school children with otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71(12): 1843-1848. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.08.006>.
139. VernonFeagans L, Manlove EE, Volling BL. Otitis media and the social behavior of day-care-attending children. *Child Dev* 1996; 67(4): 1528-1539. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.1996.tb01812.x>.
140. Esposito S, Cohen R, Domingo JD et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2012; 31(6): e78-85. <https://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318255dc5b>.
141. Pina JC, Alves LS, Arroyo LH et al. Using geo-spatial analysis for assessing the risk of hospital admissions due to community-acquired pneumonia in under-5 children and its association with socially vulnerable areas (Brazil). *BMC Pediatr* 2020; 20: 1-14. <https://dx.doi.org/10.1186/s12887-020-02398-x>.
142. Antonelli F, De Brasi D, Siani P. Appropriateness of hospitalization for CAP-affected pediatric patients: report from a Southern Italy General Hospital. *Ital J Pediatr* 2009; 35: 1-7. <https://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-35-26>.
143. Hamaguchi S, Sasaki S, Shimizu S et al. Poor Social Functioning: A Potentially Modifiable Risk Factor for Pneumonia in the Elderly. *Cureus* 2023; 15(10). <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.47520>.
144. Méndez-Brich M, Serra-Prat M, Palomera E et al. Social Determinants of Community-acquired Pneumonia: Differences by Age Groups. *Arch Bronconeumol* 2019; 55(8): 447-449. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2018.12.012>.
145. Hammond A, Halliday A, Thornton HV, Hay AD. Predisposing factors to acquisition of acute respiratory tract infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 1-11. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06954-3>.
146. Calvillo-King L, Arnold D, Eubank KJ et al. Impact of social factors on risk of readmission or mortality in pneumonia and heart failure: systematic review. *J Gen Intern Med* 2013; 28: 269-282. <https://dx.doi.org/10.1007/s11606-012-2235-x>.
147. Lawrence H, McKeever TM, Lim WS. Impact of social deprivation on clinical outcomes of adults hospitalised with community-acquired pneumonia in England: a retrospective cohort study. *BMJ Open Respiratory Research* 2022; 9(1): e001318. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001318>.
148. Fernandez E, Krueger P, Loeb M. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: findings from the Community Acquired Pneumonia Impact Study. *BMC Geriatr* 2010; 10: 1-7. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-10-1>.

149. Izquierdo C, Oviedo M, Ruiz L et al. Influence of socioeconomic status on community-acquired pneumonia outcomes in elderly patients requiring hospitalization: a multicenter observational study. *BMC Public Health* 2010; 10: 1-9. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-421>.
150. Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e. V. Unbedachter Einsatz kann gefährlich werden – HNO-Experte warnt vor leichtfertiger Verschreibung von Antibiotika [online]. 2021 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <https://www.hno-aerzte.de/presse/pressemitteilungen/details/unbedachter-einsatz-kann-gefaehrlich-werden-hno-experte-warnt-vor-leichtfertiger-verschreibung-von-antibiotika/>.
151. Szymczak JE, Hayes AA, Labellarte P et al. Parent and Clinician Views on Not Using Antibiotics for Mild Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics* 2024; 153(2): e2023063782. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2023-063782>.
152. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Alle reden von Antibiotika-Resistenzen ... Aber was ist das eigentlich? [online]. [Zugriff: 06.06.2024]. URL: https://www.bzga.de/fileadmin/user_upload/PDF/themenschwerpunkte/impfen/anbtibiotikaresistenz_merkblatt--b1b02c75134e918cd0db5966856d6ca0.pdf.
153. Bundesministerium für Gesundheit. Antibiotikaresistenzen: Wenn die Medizin gegen Bakterien machtlos wird [online]. 2021 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <https://gesund.bund.de/antibiotikaresistenzen>.
154. Bundesministerium für Gesundheit. Akute Mittelohrentzündung [online]. 2020 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <https://gesund.bund.de/akute-mittelohrentzuendung>.
155. Bundesministerium für Gesundheit. Lungenentzündung [online]. 2021 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <https://gesund.bund.de/lungenentzuendung>.
156. Smith DF, Boss EF. Racial/ethnic and socioeconomic disparities in the prevalence and treatment of otitis media in children in the United States. *The Laryngoscope* 2010; 120(11): 2306-2312. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.21090>.
157. Qian ZJ, Rehkopf DH. Association Between Social Disadvantage and Otitis Media Treatment in US Children With Commercial Insurance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2023; 149(1): 7-14. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2022.3560>.
158. Kissler SM, Klevens RM, Barnett ML, Grad YH. Childhood respiratory outpatient visits correlate with socioeconomic status and drive geographic patterns in antibiotic prescribing. *The Journal of Infectious Diseases* 2021; 223(12): 2029-2037. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab218>.
159. Kohlhammer Y, Raspe H, Marre R et al. Antibiotic treatment of community acquired pneumonia varies widely across Germany. *J Infect* 2007; 54(5): 446-453. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2006.08.010>.

160. Moyano Ariza L, Ochoa B, Shewade HD et al. Adherence to guidelines on the use of amoxicillin for treatment of ambulatory pneumonia in children younger than 5 years, Colombia, 2017–2019. *Rev Panam Salud Publica* 2023; 47: e52.
<https://dx.doi.org/10.26633/RPSP.2023.52>.
161. Metlay JP, Shea JA, Crossette LB, Asch DA. Tensions in antibiotic prescribing: pitting social concerns against the interests of individual patients. *J Gen Intern Med* 2002; 17(2): 87-94. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.10711.x>.
162. Triantafyllidis C, Kapordelis V, Papaetis G et al. Guidelines adherence for patients with community acquired pneumonia in a Greek hospital. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(1): 1-9.
163. Sedrak A, Anpalahan M, Luetsch K. Enablers and barriers to the use of antibiotic guidelines in the assessment and treatment of community-acquired pneumonia—A qualitative study of clinicians’ perspectives. *Int J Clin Pract* 2017; 71(6): e12959.
<https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12959>.
164. Katzenmeier C. BeckOK BGB. 2022.
165. Wagner G. In: Säcker FJ, Rixecker R, Oetker H, Limperg B (Ed). *Münchener Kommentar zum Bürgerlichen Gesetzbuch: BGB München: C.H.Beck; 2023*.
166. Spickhoff A. *Medizinrecht. München: C.H.Beck; 2018*.
167. Lipp V. *Ärztliches Berufsrecht. In: Laufs A, Katzenmeier C, Lipp V (Ed). Arztrecht. München: C.H.Beck; 2021*.
168. Deutscher Bundestag. Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten 17(10488). 2012.
169. Birck L. Anmerkung zu AG Frankfurt, Urt. v. 22.3. 2019–31 C 2664/18 (23). *Medizinrecht* 2020; 38(11): 938-941. <https://dx.doi.org/10.1007/s00350-020-5712-y>.
170. BGH. BGH VersR 2017, 432. 2016.
171. Spickhoff A. *Beck'sche Kurzkommentare Medizinrecht. München: C.H.Beck; 2022*.
172. Ulsenheimer K. In: Beulke W, Ignor A (Ed). *Arztstrafrecht in der Praxis. Heidelberg: C.F. Müller; 2015*.
173. Sternberg-Lieben D. Straftaten gegen die körperliche Unversehrtheit (§§ 223–231). In: Schönke A, Schröder H (Ed). *Strafgesetzbuch: StGB München: C.H.Beck; 2019*.
174. Katzenmeier C. *Arztfehler und Haftpflicht. In: Laufs A, Katzenmeier C, Lipp V (Ed). Arztrecht. München: C.H.Beck; 2021. S. 361-440*.
175. Nebendahl M. In: *Medizinrecht. München: C.H.Beck; 2022*.
176. BVerfG. BVerfG SozR 4–2500. 2005.

177. Voit W. Krankenversicherung. In: Prölss J, Martin A (Ed). Versicherungsvertragsgesetz: VVG 2024.
178. Dominguez F, Gaffin N, Davar K et al. How to change the course: practical aspects of implementing shorter is better. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29(11): 1402-1406. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.025>.
179. Livorsi DJ, Drainoni M-L, Reisinger HS et al. Leveraging implementation science to advance antibiotic stewardship practice and research. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2022; 43(2): 139-146. <https://dx.doi.org/10.1017/ice.2021.480>.
180. Ayorinde A, Ghosh I, Shaikh J et al. Improving healthcare professionals' interactions with patients to tackle antimicrobial resistance: a systematic review of interventions, barriers, and facilitators. *Frontiers in Public Health* 2024; 12: 1359790. <https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2024.1359790>
181. Wu S, Tannous E, Haldane V et al. Barriers and facilitators of implementing interventions to improve appropriate antibiotic use in low-and middle-income countries: a systematic review based on the Consolidated Framework for Implementation Research. *Implement Sci* 2022; 17(1): 30. <https://dx.doi.org/10.1186/s13012-022-01209-4>.
182. Pichler P-P, Jaccard IS, Weisz U, Weisz H. International comparison of health care carbon footprints. *Environmental Research Letters* 2019; 14(6): 064004. <https://dx.doi.org/10.1088/1748-9326/ab19e1>.
183. Weisz U, Pichler P-P, Jaccard IS et al. Carbon emission trends and sustainability options in Austrian health care. *Resources, Conservation and Recycling* 2020; 160: 104862. <https://dx.doi.org/10.1016/j.resconrec.2020.104862>.
184. Richie C. Environmental sustainability and the carbon emissions of pharmaceuticals. *J Med Ethics* 2022; 48(5): 334-337. <https://dx.doi.org/10.1136/medethics-2020-106842>.
185. Drew J, Rizan C. HealthcareLCA Database [Online Database] [online]. 2022 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: healthcarelca.com/database.
186. Brunet R, Guillén-Gosálbez G, Jiménez L. Combined simulation–optimization methodology to reduce the environmental impact of pharmaceutical processes: application to the production of Penicillin V. *Journal of Cleaner Production* 2014; 76: 55-63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclepro.2014.02.012>.
187. Ponder C, Overcash M. Cradle-to-gate life cycle inventory of vancomycin hydrochloride. *Sci Total Environ* 2010; 408(6): 1331-1337. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.10.057>.

188. Parker E, Sawyer M, McCloskey A et al. 729 EcoKidzMed: Measuring the carbon emissions of packaging, distribution and waste disposal of liquid and capsule amoxicillin. *Arch Dis Child* 2023; 108(2): A295-A296. <https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2023-rcpch.466>.
189. Bollinger E, Zubrod J, Lai FY et al. Antibiotics as a silent driver of climate change? A case study investigating methane production in freshwater sediments. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021; 228: 113025. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.113025>.
190. Stockholm International Water Institute (SIWI). Reducing Emissions from Antibiotic Production [online]. 2020 [Zugriff: 22.07.2024]. URL: <https://siwi.org/wp-content/uploads/2020/02/reducing-emissions-from-antibiotic-production.pdf>.
191. Fick J, Söderström H, Lindberg RH et al. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ Toxicol Chem* 2009; 28(12): 2522-2527. <https://dx.doi.org/10.1897/09-073.1>.
192. Sonkar V, Venu V, Nishil B, Thatikonda S. Review on antibiotic pollution dynamics: insights to occurrence, environmental behaviour, ecotoxicity, and management strategies. *Environmental Science and Pollution Research* 2024: 1-33. <https://dx.doi.org/10.1007/s11356-024-34567-1>.
193. Bound JP, Voulvoulis N. Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environ Health Perspect* 2005; 113(12): 1705-1711. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.8315>.
194. Attrah M, Elmanadely A, Akter D, Rene ER. A review on medical waste management: treatment, recycling, and disposal options. *Environments* 2022; 9(11): 146. <https://dx.doi.org/10.3390/environments9110146>.
195. Rizzo L, Manaia C, Merlin C et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. *Sci Total Environ* 2013; 447: 345-360. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.01.032>.
196. Limmathurotsakul D, Sandoe JAT, Barrett DC et al. 'Antibiotic footprint' as a communication tool to aid reduction of antibiotic consumption. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(8): 2122-2127. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz185>.
197. Wahlster P, Brereton L, Burns J et al. Guidance on the integrated assessment of complex health technologies – The INTEGRATE-HTA Model [online]. 2016 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/2.-Guidance-on-the-integrated-assessment-of-complex-health-technologies-the-INTEGRATE-HTA-model.pdf>.
198. Kern B-R. § 56 Rezeptur und Verschreibung. In: Laufs A, Kern B-R, Rehborn M (Ed). *Handbuch des Arztrechts*. München: C.H.Beck; 2019. S. 892-895.

199. Furukawa Y, Luo Y, Funada S et al. Optimal duration of antibiotic treatment for community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and duration-effect meta-analysis. *BMJ Open* 2023; 13(3): e061023. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061023>.
200. Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for nonsevere community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005976. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005976.pub2>.
201. Li Q, Zhou Q, Florez ID et al. Short-Course vs Long-Course Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2022; 176(12): 1199-1207. <https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.4123>.
202. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter Versus Longer Courses of Antibiotics for Infection in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Med* 2018; 13(5): 336-342. <https://dx.doi.org/10.12788/jhm.2905>.
203. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2018; 62(9). <https://dx.doi.org/10.1128/aac.00635-18>.
204. World Health Organization. Effectiveness of shortened course (≤ 3 days) of antibiotics for treatment of acute otitis media in children: A systematic review of randomized controlled efficacy trials [online]. 2009 [Zugriff: 08.08.2024]. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44177/9789241598446_eng.pdf?sequence=1.
205. Kuitunen I, Jaaskelainen J, Korppi M, Renko M. Antibiotic Treatment Duration for Community-Acquired Pneumonia in Outpatient Children in High-Income Countries-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2023; 76(3): e1123-e1128. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac374>.
206. Marques IR, Calvi IP, Cruz SA et al. Shorter versus longer duration of Amoxicillin-based treatment for pediatric patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2022; 181(11): 3795-3804. <https://dx.doi.org/10.1007/s00431-022-04603-8>.
207. Lopez-Alcalde J, Rodriguez-Barrientos R, Redondo-Sanchez J et al. Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9: CD009070. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009070.pub2>.

208. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC). S2k-Leitlinie Akute Otitis media (Anmeldung) [online]. 2020 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-005#anmeldung>.
209. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI), Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V. (BVHNO). S3-Leitlinie Ohrenschmerzen (Anmeldung) [online]. 2024 [Zugriff: 12.08.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-009>.
210. Pichichero ME, Marsocci SM, Murphy ML et al. A Prospective Observational Study of 5-, 7-, and 10-day Antibiotic Treatment for Acute Otitis Media. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2001; 124(4): 381-387. <https://dx.doi.org/10.1067/mhn.2001.114311>.
211. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (DGKJ), Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ), (BVKJ) BdK-uJ. Diagnose und Therapie von Atemwegsinfektionen (ohne ambulant erworbene Pneumonie) bei ambulant behandelten Kindern ohne schwerwiegende Grunderkrankung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2017; 165(8): 711-724.
212. National Institute for Health and Care Excellence, Public Health England. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG91 [online]. 2022 [Zugriff: 15.11.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91/chapter/Recommendations>.
213. Kozyrskyj A, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD001095. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001095.pub2>.
214. Marangu D, Zar HJ. Childhood pneumonia in low-and-middle-income countries: An update. *Paediatr Respir Rev* 2019; 32: 3-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2019.06.001>.
215. Verani JR, Groome MJ, Zar HJ et al. Risk Factors for Presumed Bacterial Pneumonia Among HIV-uninfected Children Hospitalized in Soweto, South Africa. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2016; 35(11): 1169-1174. <https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000001264>.
216. Rieck T, Feig M, Siedler A. Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epidemiologisches Bulletin* 2022; 48: 3-25. <https://dx.doi.org/10.25646/10838>.
217. Lassi ZS, Imdad A, Bhutta ZA. Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe community-acquired pneumonia in children aged two months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(6): CD008032. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008032.pub2>.

218. Lan SH, Lai CC, Chang SP et al. Five-day antibiotic treatment for community-acquired bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2020; 23: 94-99.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.005>.

219. European Medicines Agency (EMA). List of nationally authorised medicinal products; Active substance(s): cefprozil; Procedure No. PSUSA/00000605/202212 [online]. 2023 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cefprozil-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa-00000605-202212_en.pdf.

220. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [online]. 2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

221. Tröbitscher N. Keine Produktionsstätte: Keimax verschwindet [online]. 2016 [Zugriff: 28.11.2024].

222. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Arzneimittelinformationssystem AMIce-Öffentlicher Teil; Modul Arzneimittel [online]. 2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>.

223. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu Telithromycin (Ketek®): Einschränkung der Anwendung sowie verstärkte Warnhinweise beschlossen [online]. 2007 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2007/rhb-ketek.html#:~:text=Telithromycin%20\(Ketek%C2%AE\)%20ist%20ein,und%20Penicillin%20Dresistente%20Pneumokokken%20auf](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2007/rhb-ketek.html#:~:text=Telithromycin%20(Ketek%C2%AE)%20ist%20ein,und%20Penicillin%20Dresistente%20Pneumokokken%20auf).

224. European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisation application for Factive gemifloxacin [online]. 2009 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-and-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-factive-gemifloxacin_en.pdf.

225. Niederman MS, Chang JR, Stewart J et al. Hospitalization rates among patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin vs clarithromycin: results from two randomized, double-blind, clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(7): 969-980.
<https://dx.doi.org/10.1185/030079904125003944>.

226. Abavisani M, Keikha M, Karbalaei M. First global report about the prevalence of multi-drug resistant *Haemophilus influenzae*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2024; 24(1): 90. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-023-08930-5>.

227. Bradford PA. Epidemiology of Bacterial Resistance. In: Fong I, Shlaes D, Drlica K (Ed). *Antimicrobial Resistance in the 21st Century. Emerging Infectious Diseases of the 21st Century*. Cham: Springer; 2018. S. 299-339.

228. Cillóniz C, Garcia-Vidal C, Ceccato A, Torres A. Antimicrobial Resistance Among *Streptococcus pneumoniae*. In: Fong IW, Shlaes D, Drlica K (Ed). Antimicrobial Resistance in the 21st Century. Cham: Springer; 2018. S. 13-38.
229. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia* 2020; 12(1): 11. <https://dx.doi.org/10.1186/s41479-020-00074-3>.
230. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 25.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
231. Jones B, Jarvis P, Lewis J, Ebbutt A. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996; 313(7048): 36-39. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.313.7048.36>.
232. Bai AD, Komorowski AS, Lo CKL et al. Intention-to-treat analysis may be more conservative than per protocol analysis in antibiotic non-inferiority trials: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2021; 21(1): 75. <https://dx.doi.org/10.1186/s12874-021-01260-7>.
233. Everson-Stewart S, Emerson SS. Bio-creep in non-inferiority clinical trials. *Stat Med* 2010; 29(27): 2769-2780. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.4053>.
234. D'Agostino Sr RB, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues—the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med* 2003; 22(2): 169-186. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.1425>.
235. Odem-Davis K, Fleming T. A Simulation Study Evaluating Bio-Creep Risk in Serial Noninferiority Clinical Trials for Preservation of Effect. *Stat Biopharm Res* 2015; 7(1): 12-24. <https://dx.doi.org/10.1080/19466315.2014.1002627>.
236. Bai AD, Komorowski AS, Lo CKL et al. Novel Antibiotics May Be Noninferior but Are They Becoming Less Effective?: a Systematic Review. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(11). <https://dx.doi.org/10.1128/aac.01597-20>.
237. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline; structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.07.2023]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
238. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
239. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.

240. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.
241. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W 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; (10 Suppl 1): 25-27.
242. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment. Guidance for Industry*. 2020. URL: <https://www.fda.gov/media/75149/download>.
243. Hoberman A. Efficacy of Short-Course Antimicrobial Treatment for Children With Acute Otitis Media and Impact on Resistance [online]. 2012. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01511107>.
244. UCL MRCCTUa. Efficacy, safety and impact on antimicrobial resistance of duration and dose of amoxicillin treatment for young children with Community-Acquired Pneumonia (CAP): a randomised controlled trial [online]. 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000809-36.
245. University College London. Efficacy, safety and impact on antimicrobial resistance of duration and dose of amoxicillin treatment for young children with community-acquired pneumonia (CAP): a randomised controlled trial [online]. 2015. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN76888927>.
246. Save the Children. 3 Days Versus 5 Days Amoxicillin for Chest-indrawing Childhood Pneumonia in Malawi [online]. 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02678195>.
247. Mvalo T, McCollum ED, Fitzgerald E et al. Chest radiography in children aged 2–59 months enrolled in the Innovative Treatments in Pneumonia (ITIP) project in Lilongwe Malawi: a secondary analysis. *BMC Pediatr* 2022; 22: 1-10. <https://dx.doi.org/10.1186/s12887-021-03091-3>
248. Ginsburg AS, May SJ, Nkwopara E et al. Methods for conducting a double-blind randomized controlled clinical trial of three days versus five days of amoxicillin dispersible tablets for chest indrawing childhood pneumonia among children two to 59 months of age in Lilongwe, Malawi: a study protocol. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 1-10. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-3379-z>

249. Soroka University Medical Center. Treatment of community acquired alveolar pneumonia in 6-59 month old children: comparing amoxicillin (80 mg/kg) for 10 days with short course of amoxicillin (80 mg/kg) for 3 days [online]. 2021. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN59218653>.
250. Hamilton Health Sciences Corporation. Short-course Antimicrobial Therapy for Paediatric Respiratory Infections (SAFER) [online]. 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02380352>.
251. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Trial to Evaluate Beta-Lactam Antimicrobial Therapy of Community Acquired Pneumonia in Children [online]. 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02891915>.
252. Little P, Gould C, Williamson I et al. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001; 322(7282): 336-342. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.322.7282.336>.
253. Froom J, Culpepper L, Green LA et al. A cross-national study of acute otitis media: risk factors, severity, and treatment at initial visit. Report from the International Primary Care Network (IPCN) and the Ambulatory Sentinel Practice Network (ASPN). *The Journal of the American Board of Family Practice* 2001; 14(6): 406-417.
254. Kaleida PH, Blatter MM, Reisinger KS et al. Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatrics* 1991; 87(4): 466-474.
255. Burke P, Bain J, Robinson D, Dunleavy J. Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *Br Med J* 1991; 303(6802): 558-562.
256. Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW et al. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000; 320(7231): 350-354.
257. Ruben RJ. Sequelae of antibiotic therapy. In: Rosenfel R, Bluestone CD (Ed). *Evidence-Based Otitis Media*. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 1999. S. 303-314.
258. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2014; 5(6): 229-241. <https://dx.doi.org/10.1177/2042098614554919>.
259. Mansel H-P. In: Jauernig O (Ed). *Bürgerliches Gesetzbuch: BGB*. München: C.H.Beck; 2023.
260. Kern B-R. § 59 Der Behandlungsabbruch. In: Laufs A, Kern B-R, Rehborn M (Ed). *Handbuch des Arztrechts*. München: C.H.Beck; 2019. S. 899-902.
261. BVerfG. Verfassungsrechtliche Voraussetzungen für die Zwangsbehandlung eines im Maßregelvollzug Untergebrachten. *Neue Juristische Wochenschrift* 2011: 2113-2120.

262. Walter U. BeckOGK; § 630d Einwilligung. 2024.
263. Bürgerliches Gesetzbuch (BGB). § 630h Beweislast bei Haftung für Behandlungs- und Aufklärungsfehler.
264. Greiner H-P. Medizinrecht. München: C.H.Beck; 2022.
265. Fätkenheuer G, Salzberger B, Kern WV. Antibiotika-Einnahme: Einfache Faustregeln greifen zu kurz. Dtsch Arztebl 2017; 114(47): A2206-A2208.
266. Frahm W. Der Behandlungsfehler in der Arzthaftung. Neue Juristische Wochenschrift 2021.
267. Knauer C, Brose J. StGB § 228 Einwilligung. In: Spickhoff A (Ed). Medizinrecht. München: C.H.Beck; 2022.
268. Kern B-R. § 17 Berufsgerichtsbarkeit. In: Laufs A, Kern B-R, Rehborn M (Ed). Handbuch des Arztrechts. München: C.H.Beck; 2019. S. 268-275.
269. Halbe B. Berufsrecht: Das berufsgerichtliche Verfahren. Dtsch Arztebl 2019; 116(6): 282-283.
270. Knispel U. BeckOK Sozialrecht SGB V § 28 2015.
271. Hahne K, Schenk R. § 4 Gesetzliche Krankenversicherung und Grundzüge der gesetzlichen Pflegeversicherung. In: Clausen T, Schroeder-Printzen J (Ed). Münchener Anwaltshandbuch Medizinrecht. 2020. S. 448-490.
272. Scholz K. § 12 Wirtschaftlichkeit. In: Becker U, Kingreen T (Ed). SGB V - Gesetzliche Krankenversicherung. 2022. S. 139-146.
273. BGH. BGH VersR 2003, 581, 584. 2003.
274. Wehmeyer E, Fleßner A. Private Krankenversicherung und Grundzüge der privaten Pflegeversicherung. In: Clausen T, Schroeder-Printzen J (Ed). Münchener Anwaltshandbuch Medizinrecht. 2020. S. 491-597.
275. Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. PKV-Leistungen und Erstattung [online]. URL: <https://www.pkv.de/wissen/private-krankenversicherung/leistungen-und-erstattung/#c1182>.
276. European Network for Health Technology Assessment. Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model; version 3.0 [online]. 2016 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.
277. Wong SS, 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.

278. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 25.07.2022]. URL:

<https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

279. Glanville J, Lefebvre C, Manson P et al. ISSG Search Filter Resource; The InterTASC Information Specialists' Sub-Group 2006 updated [online]. 2023 [Zugriff: 05.08.2024]. URL:

<https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home>.

280. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A et al. Development and Testing of Search Filters to Identify Economic Evaluations in MEDLINE and EMBASE [online]. 2009 [Zugriff:

25.07.2022]. URL:

[https://www.cadth.ca/media/pdf/H0490 Search Filters for Economic Evaluations mg e.pdf](https://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf).

A7 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 [276] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Lesern des vorliegenden ThemenCheck-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 Berichts sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 63). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 63: Domänen des EUnetHTA Core Models

| EUnetHTA-Domäne | Informationen in den Abschnitten |
|---|--|
| Health Problem and Current Use of the Technology (CUR) | Hintergrund |
| Description and technical characteristics of technology (TEC) | Kapitel 1 |
| Safety (SAF) | Nutzenbewertung |
| Clinical Effectiveness (EFF) | Abschnitt 3.1; Kapitel 4; Abschnitt A2.1; Abschnitt A3 |
| Costs and economic evaluation (ECO) | Gesundheitsökonomische Bewertung |
| Ethical analysis (ETH) | Abschnitt 3.2; Kapitel 5; Abschnitt A2.2; Kapitel A4 |
| Patients and Social aspects (SOC) | Ethische Aspekte |
| Legal aspects (LEG) | Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.1; Abschnitt A2.3; Abschnitt A5.1 |
| Organisational aspects (ORG) | Soziale Aspekte |
| | Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.2; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.2 |
| | Rechtliche Aspekte |
| | Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.3; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.3 |
| | Organisatorische Aspekte |
| | Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.4; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.4 |

A8 Studienlisten

A8.1 Studienlisten Nutzenbewertung

A8.1.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Ben-Shimol S, Levy-Litan V, Falup-Pecurariu O, Greenberg D. Evidence for short duration of antibiotic treatment for non-severe community acquired pneumonia (CAP) in children - are we there yet? A systematic review of randomised controlled trials. *Pneumonia* 2014; 4: 16-23. <https://dx.doi.org/10.15172/pneu.2014.4/432>.
2. Chee E, Huang K, Haggie S, Britton PN. Systematic review of clinical practice guidelines on the management of community acquired pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev* 2022; 42: 59-68. <https://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2022.01.006>.
3. Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract* 2017; 34(5): 511-519. <https://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmz037>.
4. Furlan L, Erba L, Trombetta L et al. Short- vs long-course antibiotic therapy for pneumonia: a comparison of systematic reviews and guidelines for the SIMI Choosing Wisely Campaign. *Intern Emerg Med* 2019; 14(3): 377-394. <https://dx.doi.org/10.1007/s11739-018-1955-2>.
5. Furukawa Y, Luo Y, Funada S et al. Optimal duration of antibiotic treatment for community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and duration-effect meta-analysis. *BMJ Open* 2023; 13(3): e061023. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061023>.
6. Gao Y, Liu M, Yang K et al. Shorter Versus Longer-term Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2023; 151(6): e2022060097. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2022-060097>.
7. Gulani A, Sachdev HP, Qazi SA. Efficacy of short course (<4 days) of antibiotics for treatment of acute otitis media in children: a systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr* 2010; 47(1): 74-87. <https://dx.doi.org/10.1007/s13312-010-0010-9>.
8. Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy* 2018; 38(6): 674-687. <https://dx.doi.org/10.1002/phar.2118>.

9. I RM, I PC, S AC et al. Shorter versus longer duration of Amoxicillin-based treatment for pediatric patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2022; 181(11): 3795-3804.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00431-022-04603-8>.
10. Kim MS, Kim JH, Ryu S et al. Comparative efficacy and optimal duration of first-line antibiotic regimens for acute otitis media in children and adolescents: a systematic review and network meta-analysis of 89 randomized clinical trials. *World J Pediatr* 2023. <https://dx.doi.org/10.1007/s12519-023-00716-8>.
11. Kozyrskyj A, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD001095.
<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001095.pub2>.
12. Kuitunen I, Jaaskelainen J, Korppi M, Renko M. Antibiotic Treatment Duration for Community-Acquired Pneumonia in Outpatient Children in High-Income Countries-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2023; 76(3): e1123-e1128.
<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac374>.
13. Lan SH, Lai CC, Chang SP et al. Five-day antibiotic treatment for community-acquired bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2020; 23: 94-99.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.005>.
14. Lassi ZS, Das JK, Haider SW et al. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Arch Dis Child* 2014; 99(7): 687-693. <https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304023>.
15. Li Q, Zhou Q, Florez ID et al. Short-Course vs Long-Course Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2022; 176(12): 1199-1207.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.4123>.
16. Lopez-Alcalde J, Rodriguez-Barrientos R, Redondo-Sanchez J et al. Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9: CD009070. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009070.pub2>.
17. Moller Gundersen K, Nygaard Jensen J, Bjerrum L, Hansen MP. Short-course vs long-course antibiotic treatment for community-acquired pneumonia: A literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124(5): 550-559.
<https://dx.doi.org/10.1111/bcpt.13205>.

18. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing [online]. 2019 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138>.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia in adults: diagnosis and management [online]. 2022 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing [online]. 2022 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91>.
21. Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, Yeung S. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open* 2020; 10(5): e035343. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035343>.
22. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(9). <https://dx.doi.org/10.1128/aac.00635-18>.
23. Team DTB. Antibiotic course length for pneumonia in young children. *Drug Ther Bull* 2023; 61(8): 117. <https://dx.doi.org/10.1136/dtb.2023.000038>.

A8.1.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung

Von den identifizierten systematischen Übersichten wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.

A8.1.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht EN1 (Population nicht relevant) N = 3

1. Anonymous. Erratum: Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: Randomised, double blind study (*British Medical Journal* (June 10, 2006) 332 (1355-1358)). *Br Med J* 2006; 333(7570): 690.
2. Fekete T. In moderately severe CAP stable after 3 d of β -lactam, stopping therapy was noninferior to 5 additional d. *Ann Intern Med* 2021; 174(8): Jc87. <https://dx.doi.org/10.7326/acpj202108170-087>.
3. Thomsen J, Sederberg-Olsen J, Balle V, Hartzen S. Antibiotic treatment of children with secretory otitis media. Amoxicillin-clavulanate is superior to penicillin V in a double-blind randomized study. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 1997; 123(7): 695-699. <https://dx.doi.org/10.1001/archotol.1997.01900070039006>.

Nicht EN2 (Prüfintervention nicht relevant) N = 5

1. File TM, Jr., Mandell LA, Tillotson G et al. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicentre, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(1): 112-120.
<https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm119>.
2. Kafetzis DA, Astra H, Mitropoulos L. Five-day versus ten-day treatment of acute otitis media with cefprozil. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1997; 16(4): 283-286. <https://dx.doi.org/10.1007/bf01695632>.
3. Roos K, Larsson P. Efficacy of ceftibuten in 5 versus 10 days treatment of recurrent acute otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 55(2): 109-115.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0165-5876\(00\)00383-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0165-5876(00)00383-9).
4. Simon MW. Five- vs 10-day treatment of acute otitis media with ceftibuten in infants and children. *Adv Ther* 1997; 14(6): 312-317.
5. Tellier G, Chang JR, Asche CV et al. Comparison of hospitalization rates in patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin for 5 or 7 days or clarithromycin for 10 days. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(5): 739-747.
<https://dx.doi.org/10.1185/030079904125003610>.

Nicht EN3 (Vergleichsintervention nicht relevant) N = 27

1. Adam D. Five-day therapy with cefpodoxime versus ten-day treatment with cefaclor in infants with acute otitis media. *Infection* 1995; 23(6): 398-400.
<https://dx.doi.org/10.1007/bf01713583>.
2. Arguedas A, Loaiza C, Perez A et al. A pilot study of single-dose azithromycin versus three-day azithromycin or single-dose ceftriaxone for uncomplicated acute otitis media in children. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003; 64: 16-29.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.curtheres.2003.09.005>.
3. Arguedas A, Loaiza C, Rodriguez F et al. Comparative trial of 3 days of azithromycin versus 10 days of clarithromycin in the treatment of children with acute otitis media with effusion. *J Chemother* 1997; 9(1): 44-50.
<https://dx.doi.org/10.1179/joc.1997.9.1.44>.
4. Arguedas A, Loaiza C, Soley C. Single dose azithromycin for the treatment of uncomplicated otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(2): S108-S114.
<https://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000112524.71839.c6>.

5. Bain J, Murphy E, Ross F. Acute otitis media: clinical course among children who received a short course of high dose antibiotic. *British Medical Journal Clinical Research Ed* 1985; 291(6504): 1243-1246.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.291.6504.1243>.
6. Block SL, Kratzer J, Nemeth MA, Tack KJ. Five-day cefdinir course vs. ten-day cefprozil course for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(12 Suppl): S147-152. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-200012001-00003>.
7. Daniel R. Simplified treatment of acute lower respiratory tract infection with azithromycin: a comparison with erythromycin and amoxycillin. *European Azithromycin Study Group. J Int Med Res* 1991; 19(5): 373-383.
<https://dx.doi.org/10.1177/030006059101900503>.
8. Drehobl MA, De Salvo MC, Lewis DE, Breen JD. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128(4): 2230-2237.
<https://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.2230>.
9. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(4): 555-563.
<https://dx.doi.org/10.1185/030079904125003304>.
10. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37(6): 752-760. <https://dx.doi.org/10.1086/377539>.
11. Ficnar B, Huzjak N, Oreskovic K et al. Azithromycin: 3-day versus 5-day course in the treatment of respiratory tract infections in children. *Croatian Azithromycin Study Group. J Chemother* 1997; 9(1): 38-43. <https://dx.doi.org/10.1179/joc.1997.9.1.38>.
12. File TM, Jr., Milkovich G, Tennenberg AM et al. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1473-1481. <https://dx.doi.org/10.1185/030079904x2556>.
13. McLinn S. A multicenter, double blind comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanate for the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(9 Suppl): S20-23. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199609009-00004>.
14. Morris PS, Gadil G, McCallum GB et al. Single-dose azithromycin versus seven days of amoxycillin in the treatment of acute otitis media in Aboriginal children (AATAAC): a double blind, randomised controlled trial. *Med J Aust* 2010; 192(1): 24-29.
<https://dx.doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03396.x>.

15. Muller O. An open comparative study of azithromycin and roxithromycin in the treatment of acute upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 Suppl C: 83-92. https://dx.doi.org/10.1093/jac/37.suppl_c.83.
16. O'Doherty B, Muller O. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. Azithromycin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(12): 828-833. <https://dx.doi.org/10.1007/s100960050201>.
17. Ogale S, Oke V, Bowalekar S et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of azithromycin and roxithromycin in children suffering from otitis media. *Indian Pract* 2000; 53(10): 651-657.
18. Orienti S, Colombo F, Gervasini A et al. Ceftriaxone versus cefotaxime in the therapy of pulmonary infections. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 1989; 45(5): 733-737.
19. Puczynski MS, Stankiewicz JA, O'Keefe JP. Single dose amoxicillin treatment of acute otitis media. *Laryngoscope* 1987; 97(1): 16-18. <https://dx.doi.org/10.1288/00005537-198701000-00006>.
20. Rizzato G, Montemurro L, Fraioli P et al. Efficacy of a three day course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 1995; 8(3): 398-402. <https://dx.doi.org/10.1183/09031936.95.08030398>.
21. Ronchetti R, Blasi F, Grossi E, Pecori A. The role of azithromycin in treating children with community-acquired pneumonia. *Current therapeutic research clinical and experimental* 1994; 55(8): 965-970. [https://dx.doi.org/10.1016/s0011-393x\(05\)80588-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0011-393x(05)80588-0).
22. Schonwald S, Barsic B, Klinar I, Gunjaca M. Three-day azithromycin compared with ten-day roxithromycin treatment of atypical pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1994; 26(6): 706-710. <https://dx.doi.org/10.3109/00365549409008639>.
23. Schonwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babic L et al. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 Suppl A: 123-126. https://dx.doi.org/10.1093/jac/25.suppl_a.123.
24. Schonwald S, Skerk V, Petricevic I et al. Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10(10): 877-880. <https://dx.doi.org/10.1007/bf01975847>.
25. Schrag SJ, Pena C, Fernandez J et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 2001; 286(1): 49-56. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.286.1.49>.

26. Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged > or =65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2005; 27(8): 1251-1259. [https://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(05\)80214-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(05)80214-0).
27. Stenstrom C, Lundgren K, Ingvarsson L, Bertilson SO. Amoxicillin/clavulanate versus amoxicillin in recurrent otitis media and therapeutic failure in children. *Acta Otolaryngol* 1991; 111(1): 120-129. <https://dx.doi.org/10.3109/00016489109137362>.

Nicht EN4 (Endpunkt nicht relevant) N = 0

Nicht EN5 (Studientyp nicht relevant) N = 30

1. Agarwal A, Gao Y, Colunga Lozano LE et al. Shorter versus longer durations of antibiotic treatment for patients with community-acquired pneumonia: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022; 12(6): e062428. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062428>.
2. Anonymous. Pneumonia can be treated with 3-5 days of ABX. *J Natl Med Assoc* 2008; 100(1): 151. [https://dx.doi.org/10.1016/s0027-9684\(15\)31189-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0027-9684(15)31189-5).
3. Anonymous. Evidence for shorter antibiotic courses for pneumonia in children. *Drug Ther Bull* 2022; 60(11): 164. <https://dx.doi.org/10.1136/dtb.2022.000053>.
4. Barry, H. C. (2021). "Five Days of Antibiotic Therapy Is Comparable with 10 Days in Children with Community-Acquired Pneumonia." *American Family Physician* 104(5): Online.
5. Blanc A, Cameron J, Yeats A. A narrative review of short versus long-course antibiotic treatment for community-acquired pneumonia in the outpatient pediatric setting. *Journal de Pharmacie Clinique* 2022; 41(2): 57-65. <https://dx.doi.org/10.1684/jpc.2022.0484>.
6. Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: A review of systematic reviews. *Fam Pract* 2017; 34(5): 511-519. <https://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmz037>.
7. Dimopoulos G, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Drugs* 2008; 68(13): 1841-1854. <https://dx.doi.org/10.2165/00003495-200868130-00004>.
8. Forsch RT. Short-course antibiotics for acute otitis media. *J Fam Pract* 1998; 47(3): 173-174.

9. Furukawa Y, Luo Y, Funada S et al. Optimal duration of antibiotic treatment for community-acquired pneumonia in adults: A systematic review and duration-effect meta-analysis. *BMJ Open* 2023; 13(3): e061023.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061023>.
10. Gao Y, Liu M, Yang K et al. Shorter Versus Longer-term Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2023; 151(6): e2022060097. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2022-060097>.
11. Gulani A, Sachdev HPS, Qazi SA. Efficacy of short course (<4 days) of antibiotics for treatment of acute otitis media in children: A systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr* 2010; 47(1): 74-87.
<https://dx.doi.org/10.1007/s13312-010-0010-9>.
12. Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for nonsevere community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005976.
<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005976.pub2>.
13. Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy* 2018; 38(6): 674-687. <https://dx.doi.org/10.1002/phar.2118>.
14. Kim MS, Kim JH, Ryu S et al. Comparative efficacy and optimal duration of first-line antibiotic regimens for acute otitis media in children and adolescents: a systematic review and network meta-analysis of 89 randomized clinical trials. *World J Pediatr* 2023. <https://dx.doi.org/10.1007/s12519-023-00716-8>.
15. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SEA et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: A meta-analysis. *JAMA* 1998; 279(21): 1736-1742. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.279.21.1736>.
16. Kuitunen I, Jaaskelainen J, Korppi M, Renko M. Antibiotic Treatment Duration for Community-Acquired Pneumonia in Outpatient Children in High-Income Countries-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2023; 76(3): E1123-E1128.
<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac374>.
17. Lan SH, Lai CC, Chang SP et al. Five-day antibiotic treatment for community-acquired bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2020; 23: 94-99.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.005>.

18. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of Short-Course Antibiotic Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(9): 783-790. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.04.023>.
19. Li Q, Zhou Q, Florez ID et al. Short-Course vs Long-Course Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2022; 176(12): 1199-1207. <https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.4123>.
20. Lopez-Alcalde J, Rodriguez-Barrientos R, Redondo-Sanchez J et al. Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2018(9): CD009070. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009070.pub2>.
21. Lyon E, Olarte L. Community-acquired bacterial pneumonia in children: an update on antibiotic duration and immunization strategies. *Curr Opin Pediatr* 2024. <https://dx.doi.org/10.1097/mop.0000000000001325>.
22. Marques IR, Calvi IP, Cruz SA et al. Shorter versus longer duration of Amoxicillin-based treatment for pediatric patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2022; 181(11): 3795-3804. <https://dx.doi.org/10.1007/s00431-022-04603-8>.
23. Moller Gundersen K, Nygaard Jensen J, Bjerrum L, Hansen MP. Short-course vs long-course antibiotic treatment for community-acquired pneumonia: A literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124(5): 550-559. <https://dx.doi.org/10.1111/bcpt.13205>.
24. Pichichero ME, Cohen R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(7): 680-695. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199707000-00011>.
25. Schwarz EP. Update: amoxicillin for children with pneumonia Is a short course as effective as a long one? *Geneesmiddelenbulletin* 2023; 57(7): e2023.
26. Shaikh N, Hoberman A, Paradise JL et al. Association Between Nasopharyngeal Colonization and Clinical Outcome in Children With Acute Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J* 2023; 42(8): e274-e277. <https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000003956>.
27. Slawson DC. Amoxicillin for Children With CAP: Low-Dose for Three Days Is Noninferior to High-Dose for Seven Days. *Am Fam Physician* 2022; 105(5): 552C.

28. Sutijono D, Hom J, Zehtabchi S. Efficacy of 3-day versus 5-day antibiotic therapy for clinically diagnosed nonsevere pneumonia in children from developing countries. *Eur J Emerg Med* 2011; 18(5): 244-250.
<https://dx.doi.org/10.1097/MEJ.0b013e328344fd90>.
29. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of short-course antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(9). <https://dx.doi.org/10.1128/aac.00635-18>.
30. Venekamp RP, Schilder AGM. Clinical failure is more common in young children with acute otitis media who receive a short course of antibiotics compared with standard duration. *Evid Based Med* 2017; 22(3): 100. <https://dx.doi.org/10.1136/ebmed-2017-110697>.

Nicht EN6 (Publikationssprache nicht relevant) N = 1

1. Strachunsky L, Zharkova L, Kvirkvelia M et al. Treatment of outpatient childhood pneumonia by short course of azithromycin (results of randomized trial). *Pediatrics* 1997: 91-96.

Nicht EN7 (keine Vollpublikation) N = 0

A8.1.4 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus weiteren Suchtechniken

Nicht EN1 (Population nicht relevant) N = 0

Nicht EN2 (Prüfintervention nicht relevant) N = 0

Nicht EN3 (Vergleichsintervention nicht relevant) N = 0

Nicht EN4 (Endpunkt nicht relevant) N = 0

Nicht EN5 (Studientyp nicht relevant) N = 0

Nicht EN6 (Publikationssprache nicht relevant) N = 0

Nicht EN7 (keine Vollpublikation) N = 2

1. Kartasmita C, Saha S, Short Course Cotrimoxazole Study Group. Consultative meeting to review evidence and research priorities in the management of acute respiratory infections (ARI) [unveröffentlicht]. 2022.
2. Lupison SP, Medalla FM, Miguel CA et al. A randomised, placebo controlled trial of short course cotrimoxazole for the treatment of pneumonia in Filipino children. *Philippine Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 1999; 28(1): 15-20.

A8.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung

A8.2.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Drugs* 2008; 68(13): 1841-1854. <https://dx.doi.org/10.2165/00003495-200868130-00004>.
2. Guay DR. Short-Course Antimicrobial Therapy of Respiratory Tract Infections. *Drugs* 2003; 63(20): 2169-2184. <https://dx.doi.org/10.2165/00003495-200363200-00002>.
3. Li Q, Zhou Q, Florez ID et al. Short-Course vs Long-Course Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2022; 176(12): 1199-1207. <https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.4123>.
4. Qazi S. Short-course therapy for community-acquired pneumonia in paediatric patients. *Drugs* 2005; 65(9): 1179-1192. <https://dx.doi.org/10.2165/00003495-200565090-00001>.
5. Sultana M, Sarker AR, Ali N et al. Economic evaluation of community acquired pneumonia management strategies: A systematic review of literature. *PLoS One* 2019; 14(10): e0224170. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0224170>.

A8.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema

Nicht EN1 (Population nicht relevant) N = 3

1. Mathur NB, Murugesan A. Comparison of Four Days Versus Seven Days Duration of Antibiotic Therapy for Neonatal Pneumonia: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr* 2018; 85(11): 963-967. <https://dx.doi.org/10.1007/s12098-018-2708-y>.
2. Opmeer BC, El Moussaoui R, Bossuyt PM et al. Costs associated with shorter duration of antibiotic therapy in hospitalized patients with mild-to-moderate severe community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(5): 1131-1136. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm313>.
3. Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: A prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther* 1999; 6(4): 217-222. <https://dx.doi.org/10.1097/00045391-199907000-00007>.

Nicht EN2 (Prüfintervention nicht relevant) N = 1

1. Niederman MS, Chang JR, Stewart J et al. Hospitalization rates among patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin vs clarithromycin: results

from two randomized, double-blind, clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(7): 969-980. <https://dx.doi.org/10.1185/030079904125003944>.

Nicht EN3 (Vergleichsintervention nicht relevant) N = 0

Nicht EÖ1 (Studientyp nicht relevant) N = 4

1. Chaput de Saintonge DM, Levine DF, Savage IT et al. Trial of three-day and ten-day courses of amoxicillin in otitis media. *British Medical Journal Clinical Research Ed* 1982; 284(6322): 1078-1081. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.284.6322.1078>.
2. Dinh A, Ropers J, Duran C et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2021; 397(10280): 1195-1203. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00313-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00313-5).
3. MASCOT. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002; 360(9336): 835-841. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09994-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09994-4).
4. Peltola H, Vuori-Holopainen E, Kallio MJ. Successful shortening from seven to four days of parenteral beta-lactam treatment for common childhood infections: a prospective and randomized study. *Int J Infect Dis* 2001; 5(1): 3-8. [https://dx.doi.org/10.1016/s1201-9712\(01\)90041-4](https://dx.doi.org/10.1016/s1201-9712(01)90041-4).

Nicht EÖ2 (keine Vollpublikation) N = 0

Nicht EÖ3 (Publikationssprache nicht relevant) N = 0

A8.3 Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten sowie Umwelt- und Klimaaspekten

A8.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten

1. Amente D, Mulatu H, Shafi W. Review on Ethical Approaches to Antimicrobial Resistance. *Journal of Tropical Diseases & Public Health* 2023; 11: 377. <https://dx.doi.org/10.35248/2329-891X.23.11.377>.
2. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(10): e51-e77. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
3. Battin MP, Francis LP, Jacobson JA, Smith CB. The Patient as Victim and Vector: The Challenge of Infectious Disease for Bioethics In: Rhodes R, Francis LP, Silvers A (Ed). *The Blackwell Guide to Medical Ethics*. Hoboken, New Jearsey: Blackwell Publishing Ltd; 2007. S. 269-288.
4. Beauchamp T, Childress J. *Principles of Biomedical Ethics: Marking Its Fortieth Anniversary*. *The American Journal of Bioethics* 2019; 19(11): 9-12. <https://dx.doi.org/10.1080/15265161.2019.1665402>.
5. Bundesministerium für Gesundheit. DART 2030 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie [online]. 2023 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/DART_2030_bf.pdf.
6. Davey P, Pagliari C, Hayes A. The patient's role in the spread and control of bacterial resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 43-68. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.8.s.2.6.x>.
7. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). S2k-Leitlinie Ohrenschmerzen [online]. 2014 [Zugriff: 24.10.2023]. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-009_Ohrenschmerzen/oeffentlich/053-009|_s2k_ohrenschmerzen_2014-12-abgelaufen.pdf.
8. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021. *Pneumologie* 2021; 75(9): 665-729. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1497-0693>.

9. Dyar O, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* 2017; 23(11): 793-798.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>.
10. Garau J. Impact of antibiotic restrictions: the ethical perspective. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(s5): 16-24. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01527.x>.
11. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). S2k-Leitlinie Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pCAP) [online]. 2024 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-013l_S2k_Management-ambulant-erworbene-Pneumonie-Kinder-Jugendlichen-paediatric-community-acquired_pneumonia-pCAP_2024-01_1.pdf.
12. Hollis A, Ahmed Z. Preserving Antibiotics, Rationally. *N Engl J Med* 2013; 369(26): 2474-2476. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1311479>.
13. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet* 2016; 387(10014): 176-187.
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).
14. Hoppe JE, Blumenstock G, Grotz W et al. Compliance of German pediatric patients with oral antibiotic therapy: results of a nationwide survey. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1999; 18(12): 1085-1091.
15. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013; 4: 44981.
<https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2013.00091>.
16. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE et al. Treatment of Acute Otitis Media With a Shortened Course of Antibiotics: A Meta-Analysis. *JAMA* 1998; 279(21): 1736-1742. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.279.21.1736>.
17. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases Commission* 2013; 13(12): 1057-1098.
[https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9).
18. Leibovici L, Paul M, Ezra O. Ethical dilemmas in antibiotic treatment. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(1): 12-16. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr425>.
19. Littmann J, Buyx A. Rationaler Antibiotikaeinsatz als ethische Herausforderung. *Bundesgesundheitsbl* 2018; 61: 589-594. <https://dx.doi.org/10.25646/6004>.

20. Littmann J, Buyx B. Antibiotikaresistenz: Ethische Aspekte einer drängenden Herausforderung. *Ethik in der Medizin* 2015; 27(4): 301-314.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00481-014-0328-2>.
21. Littmann J, Viens AM. The Ethical Significance of Antimicrobial Resistance. *Public Health Ethics* 2015; 8(3): 209-224. <https://dx.doi.org/10.1093/phe/phv025>.
22. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2014; 5(6): 229-241. <https://dx.doi.org/10.1177/2042098614554919>.
23. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J et al. COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF COMPLEX TECHNOLOGIES: INTEGRATING VARIOUS ASPECTS IN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. *Int J Technol Assess Health Care* 2017; 33(5): 570-576.
<https://dx.doi.org/10.1017/S0266462317000678>
24. Selgelid MJ. ETHICS AND INFECTIOUS DISEASE. *Bioethics* 2005; 19(3): 272-289.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8519.2005.00441.x>.
25. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra—“Shorter Is Better”. *JAMA Intern Med* 2016; 176(9): 1254-1255. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.3646>.
26. World Health Organization. Overcoming antimicrobial resistance. *World Health Organization Report on Infectious Diseases 2000 2000*: 1-67.

A8.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten

1. Alderson MR, Murphy T, Pelton SI et al. Panel 8: vaccines and immunology. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 130: 109839.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109839>.
2. Antonelli F, De Brasi D, Siani P. Appropriateness of hospitalization for CAP-affected pediatric patients: report from a Southern Italy General Hospital. *Ital J Pediatr* 2009; 35: 1-7. <https://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-35-26>.
3. Avnstorp MB, Homøe P, Bjerregaard P, Jensen RG. Chronic suppurative otitis media, middle ear pathology and corresponding hearing loss in a cohort of Greenlandic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 83: 148-153.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.01.017>.
4. Bailey P. Daycaritis. *Clin Pediatr Emerg Med* 2013; 14(2): 79-87.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.cpem.2013.04.005>.

5. Barratt S, Bielicki JA, Dunn D et al. Amoxicillin duration and dose for community-acquired pneumonia in children: the CAP-IT factorial non-inferiority RCT. *Health Technol Assess* 2021; 25(60): 1-72. <https://dx.doi.org/10.3310/hta25600>.
6. Bellussi L, Mandala M, Passali F et al. Quality of life and psycho-social development in children with otitis media with effusion. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25(6): 359-364.
7. Bielicki JA, Stohr W, Barratt S et al. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(17): 1713-1724. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.17843>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Akute Mittelohrentzündung [online]. 2020 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <https://gesund.bund.de/akute-mittelohrentzuendung>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Antibiotikaresistenzen: Wenn die Medizin gegen Bakterien machtlos wird [online]. 2021 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <https://gesund.bund.de/antibiotikaresistenzen>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Lungenentzündung [online]. 2021 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <https://gesund.bund.de/lungenentzuendung>.
11. Bundesministerium für Gesundheit. DART 2030 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie [online]. 2023 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/DART_2030_bf.pdf.
12. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Alle reden von Antibiotika-Resistenzen ... Aber was ist das eigentlich? [online]. [Zugriff: 06.06.2024]. URL: https://www.bzga.de/fileadmin/user_upload/PDF/themenschwerpunkte/impfen/antibiotikaresistenz_merkblatt--b1b02c75134e918cd0db5966856d6ca0.pdf.
13. Calvillo–King L, Arnold D, Eubank KJ et al. Impact of social factors on risk of readmission or mortality in pneumonia and heart failure: systematic review. *J Gen Intern Med* 2013; 28: 269-282. <https://dx.doi.org/10.1007/s11606-012-2235-x>.
14. Chando S, Young C, Craig JC et al. Parental views on otitis media: systematic review of qualitative studies. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 1295-1305. <https://dx.doi.org/10.1007/s00431-016-2779-6>.

15. Cohen R, Levy C, Boucherat M et al. Five vs. ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5): 458-463.
<https://dx.doi.org/10.1097/00006454-200005000-00013>.
16. Cohen R, Levy C, Boucherat M et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of 5 versus 10 days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *J Pediatr* 1998; 133(5): 634-639. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70103-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70103-9).
17. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC). S2k-Leitlinie Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen [online]. 2019 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-066>.
18. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC). S2k-Leitlinie Akute Otitis media. Anmeldung. [online]. 2020 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-005#anmeldung>.
19. Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e. V. Unbedachter Einsatz kann gefährlich werden – HNO-Experte warnt vor leichtfertiger Verschreibung von Antibiotika [online]. 2021 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <https://www.hno-aerzte.de/presse/pressemitteilungen/details/unbedachter-einsatz-kann-gefaehrlich-werden-hno-experte-warnt-vor-leichtfertiger-verschreibung-von-antibiotika/>.
20. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021. *Pneumologie* 2021; 75(9): 665-729. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1497-0693>.
21. Esposito S, Cohen R, Domingo JD et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2012; 31(6): e78-85.
<https://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318255dc5b>.
22. Fernandez E, Krueger P, Loeb M. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: findings from the Community Acquired Pneumonia Impact Study. *BMC Geriatr* 2010; 10: 1-7. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-10-1>.
23. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). S2k-Leitlinie Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pCAP) [online]. 2024 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-013l_S2k_Management-ambulant-erworbene-Pneumonie-Kinder-Jugendlichen-paediatric-community-acquired_pneumonia-pCAP_2024-01_1.pdf.

24. Ginsburg AS, Mvalo T, Nkwopara E et al. Amoxicillin for 3 or 5 Days for Chest-Indrawing Pneumonia in Malawian Children. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 13-23. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912400>.
25. Gooch WM, 3rd, Blair E, Puopolo A et al. Effectiveness of five days of therapy with cefuroxime axetil suspension for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(2): 157-164. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199602000-00013>.
26. Hamaguchi S, Sasaki S, Shimizu S et al. Poor Social Functioning: A Potentially Modifiable Risk Factor for Pneumonia in the Elderly. *Cureus* 2023; 15(10). <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.47520>.
27. Hammond A, Halliday A, Thornton HV, Hay AD. Predisposing factors to acquisition of acute respiratory tract infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 1-11. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06954-3>.
28. Homøe P, Heidemann CH, Damoiseaux RA et al. Panel 5: Impact of otitis media on quality of life and development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 130: 109837. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109837>.
29. Ingvarsson L, Lundgren K. Penicillin treatment of acute otitis media in children. A study of the duration of treatment. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1982; 94(3-4): 283-287. <https://dx.doi.org/10.3109/00016488209128915>.
30. ISCAP Study Group, Agarwal G, Awasthi S et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328(7443): 791. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.38049.490255.DE>.
31. Izquierdo C, Oviedo M, Ruiz L et al. Influence of socioeconomic status on community-acquired pneumonia outcomes in elderly patients requiring hospitalization: a multicenter observational study. *BMC Public Health* 2010; 10: 1-9. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-421>.
32. Kissler SM, Klevens RM, Barnett ML, Grad YH. Childhood respiratory outpatient visits correlate with socioeconomic status and drive geographic patterns in antibiotic prescribing. *The Journal of Infectious Diseases* 2021; 223(12): 2029-2037. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab218>.

33. Knishkowsky B, Palti H, Adler B, Tepper D. Effect of otitis media on development: a community-based study. *Early Hum Dev* 1991; 26(2): 101-111.
[https://dx.doi.org/10.1016/0378-3782\(91\)90014-t](https://dx.doi.org/10.1016/0378-3782(91)90014-t).
34. Kohlhammer Y, Raspe H, Marre R et al. Antibiotic treatment of community acquired pneumonia varies widely across Germany. *J Infect* 2007; 54(5): 446-453.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2006.08.010>.
35. Lawrence H, McKeever TM, Lim WS. Impact of social deprivation on clinical outcomes of adults hospitalised with community-acquired pneumonia in England: a retrospective cohort study. *BMJ Open Respiratory Research* 2022; 9(1): e001318.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001318>.
36. MASCOT. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002; 360(9336): 835-841. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09994-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09994-4).
37. Meistrup-Larsen KI, Sorensen H, Johnsen NJ et al. Two versus seven days penicillin treatment for acute otitis media. A placebo controlled trial in children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1983; 96(1-2): 99-104.
<https://dx.doi.org/10.3109/00016488309132879>.
38. Méndez-Brich M, Serra-Prat M, Palomera E et al. Social Determinants of Community-acquired Pneumonia: Differences by Age Groups. *Arch Bronconeumol* 2019; 55(8): 447-449. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2018.12.012>.
39. Metlay JP, Shea JA, Crossette LB, Asch DA. Tensions in antibiotic prescribing: pitting social concerns against the interests of individual patients. *J Gen Intern Med* 2002; 17(2): 87-94. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.10711.x>.
40. Moyano Ariza L, Ochoa B, Shewade HD et al. Adherence to guidelines on the use of amoxicillin for treatment of ambulatory pneumonia in children younger than 5 years, Colombia, 2017–2019. *Rev Panam Salud Publica* 2023; 47: e52.
<https://dx.doi.org/10.26633/RPSP.2023.52>.
41. Pernica JM, Harman S, Kam AJ et al. Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics* 2021; 175(5): 475-482.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.6735>.
42. Pina JC, Alves LS, Arroyo LH et al. Using geo-spatial analysis for assessing the risk of hospital admissions due to community-acquired pneumonia in under-5 children and

- its association with socially vulnerable areas (Brazil). *BMC Pediatr* 2020; 20: 1-14. <https://dx.doi.org/10.1186/s12887-020-02398-x>.
43. Ptok M, Eysholdt U. The effects of recurrent otitis media with effusion on speech development. *HNO* 2005; 53(1): 71-77. <https://dx.doi.org/10.1007/s00106-004-1188-8>.
44. Qian ZJ, Rehkopf DH. Association Between Social Disadvantage and Otitis Media Treatment in US Children With Commercial Insurance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2023; 149(1): 7-14. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2022.3560>.
45. Sedrak A, Anpalahan M, Luetsch K. Enablers and barriers to the use of antibiotic guidelines in the assessment and treatment of community-acquired pneumonia—A qualitative study of clinicians’ perspectives. *Int J Clin Pract* 2017; 71(6): e12959. <https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12959>.
46. Smith DF, Boss EF. Racial/ethnic and socioeconomic disparities in the prevalence and treatment of otitis media in children in the United States. *The Laryngoscope* 2010; 120(11): 2306-2312. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.21090>.
47. Szymczak JE, Hayes AA, Labellarte P et al. Parent and Clinician Views on Not Using Antibiotics for Mild Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics* 2024; 153(2): e2023063782. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2023-063782>.
48. Timmerman A, Meesters C, Anteunis L, Chenault M. Level of psychosocial adaptation in young school children with otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71(12): 1843-1848. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.08.006>.
49. Triantafyllidis C, Kapordelis V, Papaetis G et al. Guidelines adherence for patients with community acquired pneumonia in a Greek hospital. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(1): 1-9.
50. VernonFeagans L, Manlove EE, Volling BL. Otitis media and the social behavior of day-care-attending children. *Child Dev* 1996; 67(4): 1528-1539. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.1996.tb01812.x>.
51. Williams DJ, Creech CB, Walter EB et al. Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children: The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics* 2022; 176(3): 253-261. <https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5547>.

A8.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten

1. Becker U, Kingreen T. SGB V - Gesetzliche Krankenversicherung. 2022.
2. Beulke W, Ignor A. Arztstrafrecht in der Praxis. Heidelberg: C.F. Müller; 2015.
3. BGH. BGH VersR 2003, 581, 584. 2003.
4. BGH. BGH VersR 2017, 432. 2016.
5. Birck L. Anmerkung zu AG Frankfurt, Urt. v. 22.3. 2019–31 C 2664/18 (23).
Medizinrecht 2020; 38(11): 938-941. <https://dx.doi.org/10.1007/s00350-020-5712-y>.
6. BVerfG. BVerfG SozR 4–2500. 2005.
7. BVerfG. Verfassungsrechtliche Voraussetzungen für die Zwangsbehandlung eines im Maßregelvollzug Untergebrachten. Neue Juristische Wochenschrift 2011: 2113-2120.
8. Clausen T, Schroeder-Printzen J. Münchener Anwaltshandbuch Medizinrecht. 2020.
9. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC). S2k-Leitlinie Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen [online]. 2019 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-066>.
10. Deutscher Bundestag. Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten 17(10488). 2012.
11. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021. Pneumologie 2021; 75(9): 665-729. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1497-0693>.
12. Fätkenheuer G, Salzberger B, Kern WV. Antibiotika-Einnahme: Einfache Faustregeln greifen zu kurz. Dtsch Arztebl 2017; 114(47): A2206-A2208.
13. Frahm W. Der Behandlungsfehler in der Arzthaftung. Neue Juristische Wochenschrift 2021.
14. Halbe B. Berufsrecht: Das berufsgerichtliche Verfahren. Dtsch Arztebl 2019; 116(6): 282-283.
15. Jauernig O. Bürgerliches Gesetzbuch: BGB. München: C.H.Beck; 2023.
16. Katzenmeier C. BeckOK BGB. 2022.
17. Knispel U. BeckOK Sozialrecht. 2015.

18. Laufs A, Katzenmeier C, Lipp V. Arztrecht. München: C.H.Beck; 2021.
19. Laufs A, Kern B-R, Rehborn M. Handbuch des Arztrechts. München: C.H.Beck; 2019.
20. Prölss J, Martin A. Versicherungsvertragsgesetz: VVG. 2024.
21. Säcker FJ, Rixecker R, Oetker H, Limperg B. Münchener Kommentar zum Bürgerlichen Gesetzbuch: BGB München: C.H.Beck; 2023.
22. Spickhoff A. Medizinrecht. München: C.H.Beck; 2018.
23. Spickhoff A. Medizinrecht. München: C.H.Beck; 2022.
24. Schönke A, Schröder H. Strafgesetzbuch: StGB München: C.H.Beck; 2019.
25. Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. PKV-Leistungen und Erstattung [online]. URL: <https://www.pkv.de/wissen/private-krankenversicherung/leistungen-und-erstattung/#c1182>.

A8.3.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten

1. Ayorinde A, Ghosh I, Shaikh J et al. Improving healthcare professionals' interactions with patients to tackle antimicrobial resistance: a systematic review of interventions, barriers, and facilitators. *Frontiers in Public Health* 2024; 12: 1359790. <https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2024.1359790>
2. Bundesministerium für Gesundheit. DART 2030 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie [online]. 2023 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/DART_2030_bf.pdf.
3. Coco AS. Cost-effectiveness analysis of treatment options for acute otitis media. *The Annals of Family Medicine* 2007; 5(1): 29-38. <https://dx.doi.org/10.1370/afm.626>. PMID: 17261862.
4. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). S2k-Leitlinie Ohrenscherzen [online]. 2014 [Zugriff: 24.10.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-009>.
5. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC). S2k-Leitlinie Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen [online]. 2019 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-066>.

6. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021. *Pneumologie* 2021; 75(9): 665-729. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1497-0693>.
7. Dominguez F, Gaffin N, Davar K et al. How to change the course: practical aspects of implementing shorter is better. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29(11): 1402-1406. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.025>.
8. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). S2k-Leitlinie Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pCAP) [online]. 2024 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-013l_S2k_Management-ambulant-erworbene-Pneumonie-Kinder-Jugendlichen-paediatric-community-acquired_pneumonia-pCAP_2024-01_1.pdf.
9. Gooch WM, 3rd, Blair E, Puopolo A et al. Effectiveness of five days of therapy with cefuroxime axetil suspension for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(2): 157-164. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199602000-00013>.
10. ISCAP Study Group, Agarwal G, Awasthi S et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328(7443): 791. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.38049.490255.DE>.
11. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013; 4: 44981. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2013.00091>.
12. Kohlhammer Y, Raspe H, Marre R et al. Antibiotic treatment of community acquired pneumonia varies widely across Germany. *J Infect* 2007; 54(5): 446-453. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2006.08.010>.
13. Livorsi DJ, Drainoni M-L, Reisinger HS et al. Leveraging implementation science to advance antibiotic stewardship practice and research. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2022; 43(2): 139-146. <https://dx.doi.org/10.1017/ice.2021.480>.
14. Mandel EM, Casselbrant ML, Rockette HE et al. Efficacy of 20- versus 10-day antimicrobial treatment for acute otitis media. *Pediatrics* 1995; 96(1 Pt 1): 5-13.
15. Moyano Ariza L, Ochoa B, Shewade HD et al. Adherence to guidelines on the use of amoxicillin for treatment of ambulatory pneumonia in children younger than 5 years,

Colombia, 2017–2019. *Rev Panam Salud Publica* 2023; 47: e52.
<https://dx.doi.org/10.26633/RPSP.2023.52>.

16. Sedrak A, Anpalahan M, Luetsch K. Enablers and barriers to the use of antibiotic guidelines in the assessment and treatment of community-acquired pneumonia—A qualitative study of clinicians’ perspectives. *Int J Clin Pract* 2017; 71(6): e12959.
<https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12959>.
17. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra—“Shorter Is Better”. *JAMA Intern Med* 2016; 176(9): 1254-1255. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.3646>.
18. Szymczak JE, Hayes AA, Labellarte P et al. Parent and Clinician Views on Not Using Antibiotics for Mild Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics* 2024; 153(2): e2023063782. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2023-063782>.
19. Wu S, Tannous E, Haldane V et al. Barriers and facilitators of implementing interventions to improve appropriate antibiotic use in low-and middle-income countries: a systematic review based on the Consolidated Framework for Implementation Research. *Implement Sci* 2022; 17(1): 30.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13012-022-01209-4>.

A8.3.5 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu Umwelt- und Klimaaspekten

1. Attrah M, Elmanadely A, Akter D, Rene ER. A review on medical waste management: treatment, recycling, and disposal options. *Environments* 2022; 9(11): 146.
<https://dx.doi.org/10.3390/environments9110146>.
2. Bollinger E, Zubrod J, Lai FY et al. Antibiotics as a silent driver of climate change? A case study investigating methane production in freshwater sediments. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021; 228: 113025. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.113025>.
3. Bound JP, Voulvoulis N. Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environ Health Perspect* 2005; 113(12): 1705-1711. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.8315>.
4. Brunet R, Guillén-Gosálbez G, Jiménez L. Combined simulation–optimization methodology to reduce the environmental impact of pharmaceutical processes: application to the production of Penicillin V. *Journal of Cleaner Production* 2014; 76: 55-63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclepro.2014.02.012>.
5. Drew J, Rizan C. HealthcareLCA Database [Online Database] [online]. 2022 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: healthcarelca.com/database.

6. Fick J, Söderström H, Lindberg RH et al. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ Toxicol Chem* 2009; 28(12): 2522-2527. <https://dx.doi.org/10.1897/09-073.1>.
7. Limmathurotsakul D, Sandoe JAT, Barrett DC et al. 'Antibiotic footprint' as a communication tool to aid reduction of antibiotic consumption. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(8): 2122-2127. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz185>.
8. Parker E, Sawyer M, McCloskey A et al. 729 EcoKidzMed: Measuring the carbon emissions of packaging, distribution and waste disposal of liquid and capsule amoxicillin. *Arch Dis Child* 2023; 108(2): A295-A296. <https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2023-rcpch.466>.
9. Pichler P-P, Jaccard IS, Weisz U, Weisz H. International comparison of health care carbon footprints. *Environmental Research Letters* 2019; 14(6): 064004. <https://dx.doi.org/10.1088/1748-9326/ab19e1>.
10. Ponder C, Overcash M. Cradle-to-gate life cycle inventory of vancomycin hydrochloride. *Sci Total Environ* 2010; 408(6): 1331-1337. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.10.057>.
11. Richie C. Environmental sustainability and the carbon emissions of pharmaceuticals. *J Med Ethics* 2022; 48(5): 334-337. <https://dx.doi.org/10.1136/medethics-2020-106842>.
12. Rizzo L, Manaia C, Merlin C et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. *Sci Total Environ* 2013; 447: 345-360. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.01.032>.
13. Sonkar V, Venu V, Nishil B, Thatikonda S. Review on antibiotic pollution dynamics: insights to occurrence, environmental behaviour, ecotoxicity, and management strategies. *Environmental Science and Pollution Research* 2024: 1-33. <https://dx.doi.org/10.1007/s11356-024-34567-1>.
14. Stockholm International Water Institute (SIWI). Reducing Emissions from Antibiotic Production [online]. 2020 [Zugriff: 22.07.2024]. URL: <https://siwi.org/wp-content/uploads/2020/02/reducing-emissions-from-antibiotic-production.pdf>.
15. Umweltbundesamt. Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in der Umwelt; Hintergrund, Herausforderungen und Handlungsoptionen [online]. 2018 [Zugriff: 17.06.2024]. URL:

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/181012_uba_hg_antibiotika_bf.pdf.

16. Weisz U, Pichler P-P, Jaccard IS et al. Carbon emission trends and sustainability options in Austrian health care. *Resources, Conservation and Recycling* 2020; 160: 104862. <https://dx.doi.org/10.1016/j.resconrec.2020.104862>.

A9 Suchstrategien

A9.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung

A9.1.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 20, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [277] – High specificity strategy

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | exp anti-bacterial agents/ |
| 2 | (antibiotic* or anti-biotic* or antibacterial* or anti-bacterial* or antimicrobial* or anti-microbial* or antiinfective* or anti-infective*).ti,ab. |
| 3 | or/1-2 |
| 4 | exp Time Factors/ |
| 5 | exp duration of therapy/ |
| 6 | exp Drug Administration Schedule/ |
| 7 | ((short* or long* or standard* or prolong* or treatment or therap* or regime*) adj3 (term* or course* or duration or length or day*)).ti,ab. |
| 8 | or/4-7 |
| 9 | exp Pneumonia/ |
| 10 | (pneumon* or pleuropneumon* or bronchopneumon*).ti,ab. |
| 11 | or/9-10 |
| 12 | exp Otitis Media/ |
| 13 | (acute adj3 (OM or otitis media or ear)).ti,ab. |
| 14 | or/12-13 |
| 15 | or/11,14 |
| 16 | and/3,8,15 |
| 17 | Cochrane database of systematic reviews.jn. |
| 18 | (search or MEDLINE or systematic review).tw. |
| 19 | meta analysis.pt. |
| 20 | or/17-19 |
| 21 | and/16,20 |
| 22 | 21 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |
| 23 | ../ 22 yr=2010-Current |

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | "anti-infective agents"[mh] |
| 2 | "anti-bacterial agents"[mh] |
| 3 | (antibiotic* or anti-biotic* or antibacterial* or anti-bacterial* or antimicrobial* or anti-microbial* or antiinfective* or anti-infective*)[Title] OR (antibiotic* or anti-biotic* or antibacterial* or anti-bacterial* or antimicrobial* or anti-microbial* or antiinfective* or anti-infective*)[abs] |
| 4 | #3 OR #2 OR #1 |
| 5 | "Pneumonia"[mh] |
| 6 | pneumon*[Title] OR pneumon*[abs] |
| 7 | #6 OR #5 |
| 8 | "Otitis Media"[mh] |
| 9 | "otitis media"[Title] OR "otitis media"[abs] |
| 10 | #9 OR #8 |
| 11 | #10 OR #7 |
| 12 | #11 AND #4 |
| 13 | (*) FROM 2010 TO 2023 |
| 14 | #13 AND #12 |

Suche nach Primärstudien

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 05, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [278] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision), InterTASC Information Specialists SubGroup [279]

| # | Searches |
|---|----------------------------|
| 1 | exp Anti-Bacterial Agents/ |
| 2 | exp Carbapenems/ |
| 3 | exp Cephalosporins/ |
| 4 | exp Fluoroquinolones/ |
| 5 | exp Lincosamides/ |
| 6 | exp Macrolides/ |
| 7 | exp Penicillins/ |

| # | Searches |
|----|---|
| 8 | exp Tetracyclines/ |
| 9 | antibiotic*.ti,ab. |
| 10 | penicillin*.mp. |
| 11 | amox?cillin*.mp. |
| 12 | ampicillin*.mp. |
| 13 | azit?romycin*.mp. |
| 14 | (cefaclor* or cephaclor*).mp. |
| 15 | (cefalexin* or cephalixin*).mp. |
| 16 | cefdinir*.mp. |
| 17 | cefotaxim*.mp. |
| 18 | cefpodoxim*.mp. |
| 19 | cefprozil*.mp. |
| 20 | ceftizox*.mp. |
| 21 | ceftriaxon*.mp. |
| 22 | cefuroxim*.mp. |
| 23 | clarit?romycin*.mp. |
| 24 | clindamycin*.mp. |
| 25 | doxycyclin*.mp. |
| 26 | ertapenem*.mp. |
| 27 | erythromycin*.mp. |
| 28 | imipenem*.mp. |
| 29 | levofloxacin*.mp. |
| 30 | meropenem*.mp. |
| 31 | moxifloxacin*.mp. |
| 32 | trimet?oprim*.mp. |
| 33 | or/1-32 |
| 34 | exp Drug Administration Schedule/ |
| 35 | ((short* or day or days) adj5 (course or therapy or treatment* or regimen*).ti,ab. |
| 36 | (((((one or "1" or two or "2" or three or "3" or four or "4" or five or "5" or six or "6" or seven or "7" or eight or "8" or nine or "9" or ten or "10") adj1 (day or days)) or (single adj2 dose)) adj5 (therapy or treatment* or regimen*).ti,ab. |
| 37 | ((((single adj2 dose) or ((one or "1" or two or "2" or three or "3" or four or "4" or five or "5") adj1 (day or days))) and ((six or "6" or seven or "7" or eight or "8" or nine or "9" or ten or "10") adj1 (day or days))).ti,ab. |
| 38 | or/34-37 |
| 39 | exp Pneumonia/ |
| 40 | pneumonia?.ti,ab. |
| 41 | or/39-40 |
| 42 | exp Otitis Media/ |
| 43 | (otitis adj1 media).ti,ab. |

| # | Searches |
|----|---|
| 44 | or/42-43 |
| 45 | exp randomized controlled trial/ |
| 46 | controlled clinical trial.pt. |
| 47 | (randomized or placebo or randomly).ab. |
| 48 | clinical trials as topic.sh. |
| 49 | trial.ti. |
| 50 | or/45-49 |
| 51 | 50 not (exp animals/ not humans.sh.) |
| 52 | 33 and 38 and (41 or 44) and 51 |
| 53 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ |
| 54 | hi.fs. or case report.mp. |
| 55 | or/53-54 |
| 56 | 52 not 55 |
| 57 | 56 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2024 February 05

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [277] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| # | Searches |
|----|-------------------------------|
| 1 | antibiotic therapy/ |
| 2 | carbapenem derivative/ |
| 3 | exp cephalosporin derivative/ |
| 4 | exp quinolone derivative/ |
| 5 | lincosamides/ |
| 6 | exp macrolides/ |
| 7 | exp penicillin derivative/ |
| 8 | tetracycline/ |
| 9 | antibiotic*.ti,ab. |
| 10 | penicillin*.mp. |
| 11 | amox?cillin*.mp. |
| 12 | ampicillin*.mp. |
| 13 | azit?romycin*.mp. |
| 14 | (cefaclor* or cephaclor*).mp. |

| # | Searches |
|----|--|
| 15 | (cefalexin* or cephalixin*).mp. |
| 16 | cefdinir*.mp. |
| 17 | cefotaxim*.mp. |
| 18 | cefpodoxim*.mp. |
| 19 | cefprozil*.mp. |
| 20 | ceftizox*.mp. |
| 21 | ceftriaxon*.mp. |
| 22 | cefuroxim*.mp. |
| 23 | clarit?romycin*.mp. |
| 24 | clindamycin*.mp. |
| 25 | doxycyclin*.mp. |
| 26 | ertapenem*.mp. |
| 27 | erythromycin*.mp. |
| 28 | imipenem*.mp. |
| 29 | levofloxacin*.mp. |
| 30 | meropenem*.mp. |
| 31 | moxifloxacin*.mp. |
| 32 | trimet?oprim*.mp. |
| 33 | or/1-32 |
| 34 | treatment duration/ |
| 35 | ((short* or day or days) adj5 (course or therapy or treatment* or regimen*)).ti,ab. |
| 36 | (((((one or "1" or two or "2" or three or "3" or four or "4" or five or "5" or six or "6" or seven or "7" or eight or "8" or nine or "9" or ten or "10") adj1 (day or days)) or (single adj2 dose)) adj5 (therapy or treatment* or regimen*)).ti,ab. |
| 37 | ((((single adj2 dose) or ((one or "1" or two or "2" or three or "3" or four or "4" or five or "5") adj1 (day or days))) and ((six or "6" or seven or "7" or eight or "8" or nine or "9" or ten or "10") adj1 (day or days))).ti,ab. |
| 38 | or/34-37 |
| 39 | exp Pneumonia/ or Streptococcus pneumoniae/ or community acquired pneumonia/ |
| 40 | pneumonia?.ti,ab. |
| 41 | or/39-40 |
| 42 | exp "Otitis Media"/ |
| 43 | (otitis adj1 media).ti,ab. |
| 44 | or/42-43 |
| 45 | (random* or double-blind*).tw. |
| 46 | placebo*.mp. |
| 47 | or/45-46 |
| 48 | 33 and 38 and (41 or 44) and 47 |
| 49 | 48 not medline.cr. |
| 50 | 49 not (exp animal/ not exp human/) |

| # | Searches |
|----|---|
| 51 | 50 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt. |
| 52 | 51 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg. |

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 02 of 12, February 2024

| # | Searches |
|-----|--------------------------------------|
| #1 | [mh "Anti-Bacterial Agents"] |
| #2 | [mh Carbapenems] |
| #3 | [mh Cephalosporins] |
| #4 | [mh Fluoroquinolones] |
| #5 | [mh Lincosamides] |
| #6 | [mh Macrolides] |
| #7 | [mh Penicillins] |
| #8 | [mh Tetracyclines] |
| #9 | antibiotic*:ti,ab |
| #10 | penicillin*:ti,ab,kw |
| #11 | amox?cillin*:ti,ab,kw |
| #12 | ampicillin*:ti,ab,kw |
| #13 | azit?romycin*:ti,ab,kw |
| #14 | (cefaclor* OR cephaclor*):ti,ab,kw |
| #15 | (cefalexin* OR cephalixin*):ti,ab,kw |
| #16 | cefdinir*:ti,ab,kw |
| #17 | cefotaxim*:ti,ab,kw |
| #18 | cefopodoxim*:ti,ab,kw |
| #19 | cefprozil*:ti,ab,kw |
| #20 | ceftizox*:ti,ab,kw |
| #21 | ceftriaxon*:ti,ab,kw |
| #22 | cefuroxim*:ti,ab,kw |
| #23 | clarit?romycin*:ti,ab,kw |
| #24 | clindamycin*:ti,ab,kw |
| #25 | doxycyclin*:ti,ab,kw |

| # | Searches |
|-----|--|
| #26 | ertapenem*:ti,ab,kw |
| #27 | erythromycin*:ti,ab,kw |
| #28 | imipenem*:ti,ab,kw |
| #29 | levofloxacin*:ti,ab,kw |
| #30 | meropenem*:ti,ab,kw |
| #31 | moxifloxacin*:ti,ab,kw |
| #32 | trimet?oprim*:ti,ab,kw |
| #33 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 |
| #34 | [mh "Drug Administration Schedule"] |
| #35 | ((short* or day or days) NEAR/5 (course or therapy or treatment* or regimen*)):ti,ab |
| #36 | (((((one or "1" or two or "2" or three or "3" or four or "4" or five or "5" or six or "6" or seven or "7" or eight or "8" or nine or "9" or ten or "10") NEAR/1 (day or days)) or (single NEAR/1 dose)) NEAR/5 (therapy or treatment* or regimen*)):ti,ab |
| #37 | ((((single NEAR/2 dose) or ((one or "1" or two or "2" or three or "3" or four or "4" or five or "5") NEAR/1 (day or days))) and ((six or "6" or seven or "7" or eight or "8" or nine or "9" or ten or "10") NEAR/1 (day or days))):ti,ab |
| #38 | #35 OR #36 OR #37 |
| #39 | [mh Pneumonia] |
| #40 | pneumonia?:ti,ab |
| #41 | #39 OR #40 |
| #42 | [mh "Otitis Media"] |
| #43 | (otitis NEAR/1 media):ti,ab |
| #44 | #42 OR #43 |
| #45 | #33 AND #38 AND (#41 OR #44) |
| #46 | #45 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so |
| #47 | #46 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))) |
| #48 | #47 in Trials |

A9.1.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie

(pneumonia OR pneumoniae OR otitis OR "lung infection") [Condition/disease] ("antibiotic treatment" OR "antibiotic therapy" OR penicillins OR amoxycillin OR amoxicillin OR BRL-2333 OR ampicillin OR azithromycin OR CP-62993 OR cefaclor OR cephaclor OR S-6472 OR cefalexin OR cephalixin OR cefdinir OR CI-983 OR FK-482 OR PD-134393 OR cefotaxime OR HR-756 OR Ru-24756 OR cefpodoxime OR R-3746 OR RU-51746 OR cefprozil OR BMY-28100 OR ceftizoxime OR FK-749 OR FR-13749 OR ceftriaxone OR Ro-13-9904 OR cefuroxime OR clarithromycin OR A-56268 OR TE-031 OR clindamycin OR doxycycline OR BMY-28689 OR BU-3839T OR ertapenem OR erythromycin OR imipenem OR MK-0787 OR levofloxacin OR meropenem OR SM-7338 OR moxifloxacin OR BAY-128039 OR trimethoprim) AND (short OR reduction OR day OR course OR (single AND dose)) [Intervention/treatment] Filter Study Phase: Phase 2, Phase 3, Phase 4, Not applicable

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie

(pneumonia* OR otitis* OR "lung infection") AND (antibiotic* OR antimicrobial* OR penicillin* OR amoxycillin* OR amoxicillin* OR BRL-2333 OR BRL2333 OR BRL 2333 OR ampicillin* OR azithromycin* OR CP-62993 OR CP62993 OR CP 62993 OR cefaclor* OR cephaclor* OR S-6472 OR S6472 OR S 6472 OR cefalexin* OR cephalixin* OR cefdinir* OR CI-983 OR C1983 OR CI 983 OR FK-482 OR FK482 OR FK 482 OR PD-134393 OR PD134393 OR PD 134393 OR cefotaxim* OR HR-756 OR HR756 OR HR 756 OR Ru-24756 OR Ru24756 OR Ru 24756 OR cefpodoxim* OR R-3746 OR R3746 OR R 3746 OR RU-51746 OR RU51746 OR RU 51746 OR cefprozil* OR BMY-28100 OR BMY28100 OR BMY 28100 OR ceftizox* OR FK-749 OR FK749 OR FK 749 OR FR-13749 OR FR13749 OR FR 13749 OR ceftriaxon* OR Ro-13-9904 OR Ro139904 OR Ro 13 9904 OR cefuroxim* OR clarithromycin* OR A-56268 OR A56268 OR A 56268 OR TE-031 OR TE031 OR TE 031 OR clindamycin* OR doxycyclin* OR BMY-28689 OR BMY28689 OR BMY 28689 OR BU-3839T OR BU3839T OR BU 3839T OR ertapenem* OR erythromycin* OR imipenem* OR MK-0787 OR MK0787 OR MK 0787 OR levofloxacin* OR meropenem* OR SM-7338 OR SM7338 OR SM 7338 OR moxifloxacin* OR BAY-128039 OR BAY128039 OR BAY 128039 OR trimethoprim*) AND (short* OR reduc* OR day* OR course OR (single AND dose))

3. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie

(pneumonia* OR otitis* OR "lung infection") AND (antibiotic* OR antimicrobial* OR penicillin* OR amoxicillin* OR amoxicillin* OR BRL-2333 OR BRL2333 OR (BRL 2333) OR ampicillin* OR azithromycin* OR CP-62993 OR CP62993 OR (CP 62993) OR cefaclor* OR cephaclor* OR S-6472 OR S6472 OR (S 6472) OR cefalexin* OR cephalixin* OR cefdinir* OR CI-983 OR CI983 OR (CI 983) OR FK-482 OR FK482 OR (FK 482) OR PD-134393 OR PD134393 OR (PD 134393) OR cefotaxim* OR HR-756 OR HR756 OR (HR 756) OR Ru-24756 OR Ru24756 OR (Ru 24756) OR cefpodoxim* OR R-3746 OR R3746 OR (R 3746) OR RU-51746 OR RU51746 OR (RU 51746) OR cefprozil* OR BMY-28100 OR BMY28100 OR (BMY 28100) OR ceftizox* OR FK-749 OR FK749 OR (FK 749) OR FR-13749 OR FR13749 OR (FR 13749) OR ceftriaxon* OR Ro-13-9904 OR Ro139904 OR (Ro 13 9904) OR cefuroxim* OR clarithromycin* OR A-56268 OR A56268 OR (A 56268) OR TE-031 OR TE031 OR (TE 031) OR clindamycin* OR doxycyclin* OR BMY-28689 OR BMY28689 OR (BMY 28689) OR BU-3839T OR BU3839T OR (BU 3839T) OR ertapenem* OR erythromycin* OR imipenem* OR MK-0787 OR MK0787 OR (MK 0787) OR levofloxacin* OR meropenem* OR SM-7338 OR SM7338 OR (SM 7338) OR moxifloxacin* OR BAY-128039 OR BAY128039 OR (BAY 128039) OR trimethoprim*) AND (short* OR reduc* OR day* OR course OR (single AND dose))

4. Clinical Trials Information System

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

antibiotic, antibiotics, antimicrobial, antimicrobials, penicillin, penicillins, amoxicillin, amoxicillin, BRL-2333, BRL2333, BRL 2333, ampicillin, azithromycin, CP-62993, CP62993, CP 62993, cefaclor, cephaclor, S-6472, S6472, S 6472, cefalexin, cephalixin, cefdinir, CI-983, CI983, CI 983, FK-482, FK482, FK 482, PD-134393, PD134393, PD 134393, cefotaxime, HR-756, HR756, HR 756, Ru-24756, Ru24756, Ru 24756, cefpodoxime, R-3746, R3746, R 3746, RU-51746, RU51746, RU 51746, cefprozil, BMY-28100, BMY28100, BMY 28100, ceftizoxime, FK-749, FK749, FK 749, FR-13749, FR13749, FR 13749, ceftriaxon, ceftriaxone, Ro-13-9904, Ro139904, Ro 13 9904, cefuroxime, clarithromycin, A-56268, A56268, A 56268, TE-031, TE031, TE 031, clindamycin, doxycycline, BMY-28689, BMY28689, BMY 28689, BU-3839T, BU3839T, BU 3839T, ertapenem, erythromycin, imipenem, MK-0787, MK0787, MK 0787, levofloxacin, meropenem, SM-7338, SM7338, SM 7338, moxifloxacin, BAY-128039, BAY128039, BAY 128039, trimethoprim

A9.2 Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 13, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Studie: Glanville, Fleetwood [280]

| # | Searches |
|----|---------------------------------|
| 1 | exp Anti-Bacterial Agents/ |
| 2 | exp Carbapenems/ |
| 3 | exp Cephalosporins/ |
| 4 | exp Fluoroquinolones/ |
| 5 | exp Lincosamides/ |
| 6 | exp Macrolides/ |
| 7 | exp Penicillins/ |
| 8 | exp Tetracyclines/ |
| 9 | antibiotic*.ti,ab. |
| 10 | penicillin*.mp. |
| 11 | amox?cillin*.mp. |
| 12 | ampicillin*.mp. |
| 13 | azit?romycin*.mp. |
| 14 | (cefaclor* or cephaclor*).mp. |
| 15 | (cefalexin* or cephalixin*).mp. |
| 16 | cefdinir*.mp. |
| 17 | cefotaxim*.mp. |
| 18 | cefpodoxim*.mp. |
| 19 | cefprozil*.mp. |
| 20 | ceftizox*.mp. |
| 21 | ceftriaxon*.mp. |
| 22 | cefuroxim*.mp. |
| 23 | clarit?romycin*.mp. |
| 24 | clindamycin*.mp. |
| 25 | doxycyclin*.mp. |
| 26 | ertapenem*.mp. |
| 27 | erythromycin*.mp. |
| 28 | imipenem*.mp. |
| 29 | levofloxacin*.mp. |
| 30 | meropenem*.mp. |

| # | Searches |
|----|--|
| 31 | moxifloxacin*.mp. |
| 32 | trimet?oprim*.mp. |
| 33 | or/1-32 |
| 34 | exp Drug Administration Schedule/ |
| 35 | ((short* or day or days) adj5 (course or therapy or treatment* or regimen*)).ti,ab. |
| 36 | (((((one or "1" or two or "2" or three or "3" or four or "4" or five or "5" or six or "6" or seven or "7" or eight or "8" or nine or "9" or ten or "10") adj1 (day or days)) or (single adj2 dose)) adj5 (therapy or treatment* or regimen*)).ti,ab. |
| 37 | ((((single adj2 dose) or ((one or "1" or two or "2" or three or "3" or four or "4" or five or "5") adj1 (day or days))) and ((six or "6" or seven or "7" or eight or "8" or nine or "9" or ten or "10") adj1 (day or days))).ti,ab. |
| 38 | or/34-37 |
| 39 | exp Pneumonia/ |
| 40 | pneumonia?.ti,ab. |
| 41 | or/39-40 |
| 42 | exp Otitis Media/ |
| 43 | (otitis adj1 media).ti,ab. |
| 44 | or/42-43 |
| 45 | (economic\$ or cost\$).ti. |
| 46 | cost benefit analysis/ |
| 47 | treatment outcome/ and ec.fs. |
| 48 | or/45-47 |
| 49 | 48 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.) |
| 50 | 33 and 38 and (41 or 44) and 49 |
| 51 | 50 not (comment or editorial).pt. |
| 52 | 51 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2024 February 13

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Studie: Glanville, Fleetwood [280]

| # | Searches |
|---|-------------------------------|
| 1 | antibiotic therapy/ |
| 2 | carbapenem derivative/ |
| 3 | exp cephalosporin derivative/ |

| # | Searches |
|----|---|
| 4 | exp quinolone derivative/ |
| 5 | lincosamides/ |
| 6 | exp macrolides/ |
| 7 | exp penicillin derivative/ |
| 8 | tetracycline/ |
| 9 | antibiotic*.ti,ab. |
| 10 | penicillin*.mp. |
| 11 | amox?cillin*.mp. |
| 12 | ampicillin*.mp. |
| 13 | azit?romycin*.mp. |
| 14 | (cefaclor* or cephaclor*).mp. |
| 15 | (cefalexin* or cephalixin*).mp. |
| 16 | cefdinir*.mp. |
| 17 | cefotaxim*.mp. |
| 18 | cefpodoxim*.mp. |
| 19 | cefprozil*.mp. |
| 20 | ceftizox*.mp. |
| 21 | ceftriaxon*.mp. |
| 22 | cefuroxim*.mp. |
| 23 | clarit?romycin*.mp. |
| 24 | clindamycin*.mp. |
| 25 | doxycyclin*.mp. |
| 26 | ertapenem*.mp. |
| 27 | erythromycin*.mp. |
| 28 | imipenem*.mp. |
| 29 | levofloxacin*.mp. |
| 30 | meropenem*.mp. |
| 31 | moxifloxacin*.mp. |
| 32 | trimet?oprim*.mp. |
| 33 | or/1-32 |
| 34 | treatment duration/ |
| 35 | ((short* or day or days) adj5 (course or therapy or treatment* or regimen*).ti,ab. |
| 36 | (((((one or "1" or two or "2" or three or "3" or four or "4" or five or "5" or six or "6" or seven or "7" or eight or "8" or nine or "9" or ten or "10") adj1 (day or days)) or (single adj2 dose)) adj5 (therapy or treatment* or regimen*).ti,ab. |
| 37 | ((((single adj2 dose) or ((one or "1" or two or "2" or three or "3" or four or "4" or five or "5") adj1 (day or days))) and ((six or "6" or seven or "7" or eight or "8" or nine or "9" or ten or "10") adj1 (day or days))).ti,ab. |
| 38 | or/34-37 |
| 39 | exp Pneumonia/ or Streptococcus pneumoniae/ or community acquired pneumonia/ |

| # | Searches |
|----|--|
| 40 | pneumonia?.ti,ab. |
| 41 | or/39-40 |
| 42 | exp "Otitis Media"/ |
| 43 | (otitis adj1 media).ti,ab. |
| 44 | or/42-43 |
| 45 | (Cost adj effectiveness).ab. |
| 46 | (Cost adj effectiveness).ti. |
| 47 | (Life adj years).ab. |
| 48 | (Life adj year).ab. |
| 49 | Qaly.ab. |
| 50 | (Cost or costs).ab. and Controlled Study/ |
| 51 | (Cost and costs).ab. |
| 52 | or/45-51 |
| 53 | 33 and 38 and (41 or 44) and 52 |
| 54 | 53 not medline.cr. |
| 55 | 54 not (exp animal/ not exp human/) |
| 56 | 55 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt. |
| 57 | 56 and (english or german).lg. |

3. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

| # | Searches |
|-----|--|
| #1 | "Anti-Bacterial Agents"[mhe] |
| #2 | Carbapenems[mhe] |
| #3 | Cephalosporins[mhe] |
| #4 | Fluoroquinolones[mhe] |
| #5 | Lincosamides[mhe] |
| #6 | Macrolides[mhe] |
| #7 | Penicillins[mhe] |
| #8 | Tetracyclines[mhe] |
| #9 | (antibiotic* OR penicillin* OR amoxycillin* OR amoxicillin* OR ampicillin* OR azithromycin* OR cefaclor* OR cephaclor* OR cefalexin* OR cephalixin* OR cefdinir* OR cefotaxim* OR cefpodoxim* OR cefprozil* OR ceftizox* OR ceftriaxon* OR cefuroxim* OR clarithromycin* OR clindamycin* OR doxycyclin* OR ertapenem* OR erythromycin* OR imipenem* OR levofloxacin* OR meropenem* OR moxifloxacin* OR trimethoprim*)[title] OR (antibiotic* OR penicillin* OR amoxycillin* OR amoxicillin* OR ampicillin* OR azithromycin* OR cefaclor* OR cephaclor* OR cefalexin* OR cephalixin* OR cefdinir* OR cefotaxim* OR cefpodoxim* OR cefprozil* OR ceftizox* OR ceftriaxon* OR cefuroxim* OR clarithromycin* OR clindamycin* OR doxycyclin* OR ertapenem* OR erythromycin* OR imipenem* OR levofloxacin* OR meropenem* OR moxifloxacin* OR trimethoprim*)[abs] |
| #10 | #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1 |

| # | Searches |
|-----|--|
| #11 | Pneumonia[mhe] |
| #12 | pneumonia*[title] OR pneumonia*[abs] |
| #13 | #12 OR #11 |
| #14 | "Otitis Media"[mhe] |
| #15 | "otitis media"[title] OR "otitis media"[abs] |
| #16 | #15 OR #14 |
| #17 | #16 OR #13 |
| #18 | #17 AND #10 |

A9.3 Orientierende Recherchen

- a. **Orientierende Suchstrategie für ethische Aspekte** in den Datenbanken Ethik in der Medizin (ETHMED), Philosopher's Index, MEDLINE und Google Scholar gesucht (am 15.04.2024).

Recherchiert wurde mit einer Oder-/Und-Kombination aus folgenden Schlag- und Textwörtern in Titel, Abstract und Keywords: community-acquired pneumonia, acute otitis media, shorter therapy, antibiotic resistance, antimicrobial resistance, antibiotic treatment duration, duration of antibiotic therapy, distribution of resources, resource allocation, rationing, resource rationing, optimal antibiotic prescribing, best practices in antibiotic use, autonom*, consent*, harm*, benefit*, justice*, access*, child*, adolescen*, ethics, ethical issues und ethical analysis.

Aus insgesamt 190 Ersttreffern (nach Duplikatstreichung) wurden auf Titel-/ Abstractebene 26 potenziell relevante Publikationen identifiziert, auf Volltextebene analysiert und in die Bewertung der ethischen Aspekte eingeschlossen.

- b. **Orientierende Suchstrategie für soziale Aspekte** in der Datenbank MEDLINE (am 03.05.2024).

Recherchiert wurde mit einer Oder-/Und-Kombination aus folgenden Schlag- und Textwörtern in Titel, Abstract und Keywords: otitis media, community-acquired pneumonia, antibiotic*, child*, adolescen*, boy, boys, girl, girls, paediatr*, pediatri*, preschool*, puberty, school child, schoolchild*, teen, teens, teenager*, youth und youths, Social*, Socio-cultural*, understanding*, construction*, knowledge, accept*, perception*, expectation*, inequalit*, relationship* und access*.

Aus insgesamt 4092 Ersttreffern wurden auf Titel-/ Abstractebene 33 potenziell relevante Publikationen identifiziert und auf Volltextebene analysiert. Zuzüglich der über andere Informationsquellen identifizierten Veröffentlichungen wurden insgesamt 51 Publikationen als relevant erachtet und in die Bewertung der sozialen Aspekte eingeschlossen.

- c. **Orientierende Suchstrategie für rechtliche Aspekte** in den Datenbanken des Bundesgerichtshofes, des Rechtsinformationssystems des Bundes und in den Datenbanken „Juris“ und „Beckonline“ (am 22.04.2024).

Recherchiert wurde mit einer Oder-/Und-Kombination aus folgenden Schlag- und Textwörtern: Medizinische Behandlung*, Einwilligung*, Antibiotika*, Akute Otitis media*, Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)*, Aufklärung*, Krankheit*, Behandlungsfehler*, Therapiedauer*, Krankenversicherung* und Kostenübernahme*.

Aus insgesamt 42 Ersttreffern wurden auf Titel-/ Abstractebene 25 potenziell relevante Publikationen identifiziert, auf Volltextebene analysiert und in die Bewertung der rechtlichen Aspekte eingeschlossen.

- d. Orientierende Suchstrategie für organisatorische Aspekte** in den Datenbanken MEDLINE, Google Scholar und Leitliniendatenbank der AWMF (am 28.05.2024).

Recherchiert wurde mit einer Oder-/Und-Kombination aus folgenden Schlag- und Textwörtern in Titel, Abstract und Keywords: shorter, longer, duration, antibiot*, community-acquired pneumonia, CAP, otitis media, AOM, organis*, organiz*, implement*, barrier, facilit*, duration und practical.

Aus insgesamt 532 Ersttreffern wurden auf Titel-/ Abstractebene 23 potenziell relevante Publikationen identifiziert und auf Volltextebene analysiert. Inklusive der über andere Informationsquellen identifizierten Veröffentlichungen wurden insgesamt 19 Publikationen als relevant erachtet und in die Bewertung der organisatorischen Aspekte eingeschlossen.

- e. Orientierende Suchstrategie für Umwelt- und Klimaaspekte** in den Datenbanken MEDLINE, Google Scholar, Leitliniendatenbank der AWMF und HealthcareLCA Datenbank (am 20.08.2024).

Recherchiert wurde mit einer Oder-/Und-Kombination aus folgenden Schlag- und Textwörtern in Titel, Abstract und Keywords: shorter, longer, duration, antibiot*, pharmaceutic*, resistan*, climate, environment*, sustainab*, emission*, production, transport, dispos* und recycl*.

Aus insgesamt 661 Ersttreffern wurden auf Titel-/ Abstractebene 21 potenziell relevante Publikationen identifiziert und auf Volltextebene analysiert. Inklusive der über andere Informationsquellen identifizierten Veröffentlichungen wurden insgesamt 16 Publikationen als relevant erachtet und in die Bewertung der Umwelt- und Klimaaspekte eingeschlossen.

A10 Zentrale Ergebnisse aus den Betroffeneninterviews

Im Zuge der Erstellung des ThemenCheck-Berichts wurden mit 2 Betroffenen (37-jähriger Patient mit CAP, 17-jähriger Patient mit AOM) patientenrelevante Aspekte zum Krankheitserleben diskutiert und ein Ergebnisprotokoll erstellt. Die Interviews richteten sich nach dem dargestellten Fragebogen und wurden im April und Mai 2024 durchgeführt. Im Folgenden ist der Fragebogen mit den entsprechenden zusammengefassten oder einzelnen Ergebnissen dargestellt. Hierbei handelt es sich ausschließlich um die Selbstauskunft mit Einschätzungen und Meinungen der Betroffenen.

Formalitäten (vor der Befragung)

- Wer wird interviewt?
 - Erwachsene oder Kinder, die bereits wegen einer bakteriellen Infektion antibiotisch behandelt wurden → Erwachsener (37 Jahre, nach CAP); Jugendlicher (17 Jahre, nach AOM)
- Einwilligung zur Interviewführung notwendig?
 - Ja, bei Jugendlichen zusätzlich durch die Eltern

Allgemeine Fragen an die Betroffenen

- Wann haben Sie das letzte Mal ein Antibiotikum eingenommen?
 - 2022; März 2024
- Für welche Indikation?
 - AOM; CAP
- Wer hat die antibiotische Behandlung verordnet?
 - Hausarzt und infektiologische Ambulanz
- Für wie lange erfolgte die Behandlung?
 - AOM: Amoxicillin 7 Tage
 - CAP: Amoxicillin 5 Tage (+anschließend Azithromycin 3 Tage)
- Welche Erfahrungen haben Sie mit der antibiotischen Behandlung gemacht?
 - AOM: Besserung mit Symptombefreiheit nach 3 bis 4 Tagen
 - CAP: Kein Ansprechen auf Amoxicillin, langsame Besserung durch Azithromycin bis Symptombefreiheit einige Tage nach Therapieende

Welche (klinischen) Behandlungsziele sind besonders wichtig für Sie?

- Vorrangig: Schnelle Symptomverbesserung und Vermeiden von Wiederauftreten

- Wiedererlangung von vorheriger Lebensqualität
- Vermeiden von unerwünschten Ereignissen / Nebenwirkungen
- Nachrangig: Vermeiden von Resistenzen, Vermeiden von Schul- / Arbeitsausfall

Wie gut müsste die neue Behandlung sein, damit Sie von Ihnen gewählt werden würde (einzelne Behandlungsziele), was wäre akzeptabel?

- Der Behandlungserfolg (definiert als Symptomverbesserung) sollte nicht relevant schlechter sein als bei der Standardbehandlung (längere Behandlung)
- Abweichungen von 10% bzw. eine NNH von 10 wären als Unterschied akzeptabel

Sind Sie besorgt über mögliche Nebenwirkungen oder Folgen einer längeren Antibiotikatherapie?

- Verlust der Wirksamkeit
- Resistenzen
- Schwere Nebenwirkungen
- Leichte Nebenwirkungen eher nachrangig

Sind Sie besorgt über mögliche Nebenwirkungen oder Folgen einer kürzeren Antibiotikatherapie?

- Unzureichende Wirksamkeit (keine Symptomverbesserung)
- Längerer Krankheitsverlauf und möglicher Rückfall
- Resistenzentwicklung (nachrangig)
- Kurze Therapie ist ungewohnt

Worauf vertrauen Sie bei einer medizinischen Entscheidung?

- Erfolgchancen und Risiken sollten gegeneinander abgewogen werden
- Auf die Empfehlung des Arztes / der Ärztin
- Auf die Meinung der Eltern / des sozialen Umfeldes
- Die Empfehlung des Arztes / der Ärztin sollte ebenfalls auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen

Ethische Aspekte: Wie ordnen Sie eine kürzere Einnahmedauer von der ethischen Seite her ein?

- Ethische Aspekte sind wichtig und sollten mitberücksichtigt werden
- Verhältnismäßigkeit

- Die Behandlung muss im individuellen Fall ausreichend sein, aber es sollten auch die gesellschaftlichen Auswirkungen mitbetrachtet werden
- **Patientenautonomie**
 - Es sollte eine ausführliche Aufklärung mit Einwilligung der Erkrankten vor Therapiebeginn erfolgen
 - Bei unterschiedlichen Risikoprofilen sollten die Erkrankten die Wahlmöglichkeit haben. Dabei sollten auch gesellschaftliche Konsequenzen mitbedacht werden
 - Bei gleicher Wirksamkeit sollte lediglich die kürzere Therapie von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen werden
- **Gerechtigkeit**
 - Es sollte sichergestellt werden, dass durch eine verkürzte Behandlung keine Bevölkerungsgruppen benachteiligt werden
 - Eine Einsparung von Ressourcen könnte durch dann mehr vorhandene Ressourcen auch zu mehr Gerechtigkeit führen
 - Positive Aspekte einer verkürzten Therapie können nur zum Tragen kommen, wenn diese ausreichend wirksam ist und nicht zur erneuten Verschreibung von (breiter wirksamen) Antibiotika führt

Soziale / Soziokulturelle Aspekte

- **Therapietreue**
 - Die Therapie sollte (auch nach Symptomverbesserung) immer so lange eingenommen werden, wie vom Arzt / der Ärztin verschrieben
 - Eine kürzere Therapiedauer könnte die Therapietreue erhöhen
 - Kürzere Therapiedauern sind teilweise ungewohnt
- **Soziale Verpflichtungen**
 - Schul- / Arbeitsausfall wirkt sich negativ aus
 - Familie (Kinder und pflegebedürftige Eltern)
 - Dies sollte jedoch nicht ausschlaggebend sein, sondern die individuelle Genesung

Rechtliche Aspekte

- Patientinnen und Patienten sollten ausführlich aufgeklärt werden und einer Behandlung zustimmen
- Ärztinnen und Ärzte sollten leitliniengerecht behandeln. Allerdings kann in gewissen Situationen eine begründete Abweichung davon erforderlich sein

- Patientinnen und Patienten müssen bei Abweichung von der ärztlichen Empfehlung dies selbst verantworten
- Komplikationen lassen sich nicht immer vermeiden und sind nicht die Schuld der Behandelnden. Allerdings sollte ein guter Umgang mit Komplikationen erfolgen.

Organisatorische Aspekte

- Klare Kommunikation über Behandlungsoptionen, Chancen und Risiken sowie korrekte Einnahme; niederschwellige Informationen
- Einbezug der Erkrankten in Entscheidungen
- Dokumentation von Behandlungen wichtig, gerade bei Abweichung von Standards
- Austausch zwischen Behandelnden zur einheitlichen Behandlung
- Niederschwellige Kontaktmöglichkeiten zu Behandelnden im Falle von Wiederauftreten, Komplikationen oder ausbleibender Besserung; keine generelle Nachkontrolle nötig
- Etablierung von Systemen zur Überwachung und Vermeidung von Resistenzen und zur sachgerechten Verschreibung von Antibiotika kann helfen

Zusammenfassend

Eine verkürzte antibiotische Behandlung muss wirksam sein, ansonsten wird die Verordnung als kritisch empfunden. Dabei spielen insbesondere der Therapieerfolg (in Form von Symptomreduktion), das Vermeiden von Wiederauftreten sowie das Vermeiden von unerwünschten Ereignissen eine Rolle. Antibiotikaresistenzen sollten grundsätzlich vermieden werden. Da eine durch den Arzt oder die Ärztin empfohlene Therapie auf wissenschaftlichen Erkenntnissen fußen sollte, ist eine Klärung von den genannten Aspekten in Bezug auf eine verkürzte Antibiotikatherapie hochgradig relevant. In der Umsetzung gilt es, ethische, soziale und rechtliche Aspekte mit zu berücksichtigen.

A11 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 02/2023. 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 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Benkendorff, Alexander | ja | nein | nein | ja | nein | ja | nein |
| Puntscher, Sibylle | ja | nein | nein | ja | nein | nein | nein |
| Flatscher-Thöni, Magdalena | ja | nein | nein | ja | nein | nein | nein |
| Mühlberger, Nikolai | ja | nein | nein | ja | nein | ja | nein |
| Göhner, Anne | ja | nein | nein | ja | nein | nein | nein |
| Beck, Susanne | nein |
| Bergt, Anneke | ja | nein | nein | ja | nein | nein | nein |
| Gorenflo, Lea | ja | nein | nein | ja | nein | nein | nein |
| Rieg, Siegbert | ja | nein | ja | ja | nein | nein | ja |
| Hufnagel, Markus | ja | ja | ja | ja | nein | nein | ja |
| Kunzler, Angela | ja | nein | nein | ja | nein | nein | nein |
| Meerpohl, Jörg | ja | nein | ja | ja | nein | nein | nein |
| Schmucker, Christine ^a | ja | nein | ja | ja | nein | nein | nein |
| Thörel, Eberhard ^b | ja | nein | nein | ja | nein | nein | nein |
| a. Projektkoordination und Mitarbeit am ThemenCheck-Bericht bis 31.08.2024 b. Mitarbeit am ThemenCheck-Bericht bis 31.03.2024. | | | | | | | |

Reviewerin

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Breuer, Claudia | ja | nein | ja | ja | nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 02/2023) 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?