



## **Antibiotikatherapie**

**Führt eine verkürzte Einnahmedauer zu  
vergleichbaren Behandlungsergebnissen?**

**THEMENCHECK-BERICHTSPROTOKOLL**

Projekt: T23-04

Version: 1.0

Stand: 05.02.2024

# 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  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

## **Autorinnen und Autoren**

- Christine Schmucker, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- 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
- 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
- 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
- Eberhard Thörel, 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
- Jörg Meerpohl, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

### **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

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>9</b>
1.2.1 Kontroverse: Dauer der Antibiotikatherapie.....	9
1.2.2 Akute Otitis media .....	10
1.2.3 Ambulant erworbene Lungenentzündung .....	12
<b>1.3 Versorgungssituation .....</b>	<b>14</b>
1.3.1 Akute Otitis media .....	14
1.3.2 Ambulant erworbene Lungenentzündung .....	15
<b>1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden .....</b>	<b>15</b>
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>17</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>18</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>19</b>
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	19
4.1.1.1 Population .....	19
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	19
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	19
4.1.1.4 Studientypen .....	20
4.1.1.5 Studiendauer.....	20
4.1.1.6 Publikationssprache .....	20
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	20
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	21
4.1.2 Informationsbeschaffung .....	21
4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten...	21
4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien .....	22
4.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	23
4.1.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	24

4.1.3	Informationsbewertung und -synthese.....	24
4.1.3.1	Darstellung der Einzelstudien .....	24
4.1.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	25
4.1.3.3	Metaanalysen.....	25
4.1.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	27
4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	27
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	28
<b>4.2</b>	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>29</b>
4.2.1	Interventionskosten.....	29
4.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	29
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht..	29
4.2.2.1.1	Studientypen .....	29
4.2.2.1.2	Publikationssprache .....	29
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug .....	30
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien.....	30
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung .....	30
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	31
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	31
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese.....	31
<b>4.3</b>	<b>Ethische Aspekte.....</b>	<b>31</b>
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	31
4.3.2	Informationsbeschaffung .....	32
4.3.3	Informationsaufbereitung .....	32
<b>4.4</b>	<b>Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte .....</b>	<b>33</b>
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen sowie von Umwelt- und Klimaaspekten .....	33
4.4.2	Informationsbeschaffung .....	33
4.4.3	Informationsaufbereitung .....	34
<b>4.5</b>	<b>Domänenübergreifende Zusammenführung.....</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>36</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken .....</b>	<b>42</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	28
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung.....	30

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	American Academy of Pediatrics
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AOM	Akute Otitis media
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAP	Community-acquired Pneumonia (ambulant erworbene Lungenentzündung)
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EN	Einschlusskriterien Nutzenbewertung
EÖ	Einschlusskriterien ökonomische Bewertung
ETHMED	Ethik in der Medizin
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
JAMA	Journal of the American Medical Association
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RS	Respiratory syncytial
SSCI	Social Science Citation Index
SGB	Sozialgesetzbuch
SÜ	Systematische Übersicht
WHO	World Health Organisation

## 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](http://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. Ein 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 Atemwegsinfektionen 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 (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 in 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 in etwa 200 von 1000 Kindern, im 2. und 3. Lebensjahr bei etwa

300 von 1000 und bei Kindern bis zum 6. Lebensjahr bei in 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. Der Greifzwang zum Ohr, der häufig bei Kleinkindern beobachtet wird, ist alleinig nicht spezifisch [17]. So leiden lediglich 100 von 1000 aller Kinder mit einem Greifzwang unter einer AOM [18]. Bei älteren Kindern (Jugendlichen) sind Ohren- und Kopfschmerzen sowie Schwerhörigkeit meist eindeutigere Symptome [19]. Notwendige Kriterien zur Stellung der Diagnose AOM sind folgende [20,21]:

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

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 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 zusätzlich abschwellende Nasentropfen verwendet werden. Eine sofortige Antibiotikagabe soll in folgenden Fällen erfolgen [21,24]:

- Alter: < 6 Monate
- Alter: < 2. Lebensjahr mit bilateraler AOM mit Fieber (mit/ohne Otorrhö) oder bei keiner Symptomverbesserung nach 24 Stunden
- AOM mit mäßigen bis starken Ohrenscherzen 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 in 3 Einzeldosen pro Tag [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 ist eine infektiöse, durch virale oder bakterielle Erreger bzw. Pilze ausgelöste Entzündung des Lungenparenchyms (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 (CAP) und einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie 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. in einer verminderten Antikörperantwort nach

Pneumokokkenimpfung ausdrückt, 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 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 A und B Viren) [31]. Die Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler CAP ist eine Herausforderung, da selbst der Nachweis eines Virus eine gleichzeitige Infektion mit Bakterien nicht ausschließt.

### **Epidemiologie**

Die CAP ist die häufigste 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 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 (dies kann bei älteren Patientinnen und Patienten fehlen)
- respiratorische Symptome wie Husten, aber auch Tachypnoe (beschleunigte Atmung), Dyspnoe (Kurzatmigkeit) und atemabhängige Thoraxschmerzen bei Pleurabeteiligung
- 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 Körpergeräusche 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 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]. Bei älteren und multimorbiden Patientinnen und Patienten besteht vor allem ein Risiko für lebensbedrohliche akute kardiale Komplikationen [45]. Auch müssen Betroffene häufig aufgrund einer Hypoxämie (Sauerstoffmangel) hospitalisiert werden, was die Krankheitslast zusätzlich erhöht [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 im Hinblick auf die Dauer der antibiotischen Behandlung oder ob eine abwartende Haltung im Sinne eines „watchful waiting“ angemessen sein könnte, in der Versorgung der Patientinnen und Patienten uneinheitlich.

### **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 ( $\geq 65$  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 berücksichtigt 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 Projektverlauf

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 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. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende Berichtsprotokoll.

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, werden von den externen Sachverständigen Betroffene eingebunden.

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

Im Anschluss an die 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 Bericht veröffentlicht.

## **4 Methoden**

Dieser ThemenCheck-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [50] erstellt.

### **4.1 Nutzenbewertung**

#### **4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

##### **4.1.1.1 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 Erkrankungen (z. B. Down Syndrom).

##### **4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt die orale Behandlung mit Antibiotika mit kürzerer Einnahmedauer dar. Die Prüfindervention 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 Prüfindervention 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.

##### **4.1.1.3 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

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.

#### **4.1.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

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

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

#### **4.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **4.1.1.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

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

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

Tabelle 1: 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 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: orale antibiotische Behandlung mit kürzerer Einnahmedauer (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: orale antibiotische Behandlung mit längerer Einnahmedauer (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Studientyp (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [51], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [52] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>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</p>	

#### 4.1.1.8 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.

#### 4.1.2 Informationsbeschaffung

##### 4.1.2.1 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 fand am 23.10.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Selektion erfolgte 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 (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

#### **4.1.2.2 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 (siehe Abschnitt 4.1.2.1), 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

#### **4.1.2.3 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 (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [53] 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.

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

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente 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 1) 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 bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

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

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

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

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

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht 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 in den Abschnitten 4.1.3.3 bis 4.1.3.5 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 Prozentpunkte ist.

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.1.3.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots – **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 [54] untersucht. Es wird außerdem

untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5). 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.

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 [55]. 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.

#### **4.1.3.4 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 eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.3.6).

#### **4.1.3.5 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
- 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 (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.3.6).

#### 4.1.3.6 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.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 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 2: 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 <sup>a</sup>	
			deutlich	mäßig	nein	
<b>Qualitative Ergebnis- sicherheit</b>	<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 [50])						

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 Nicht-Unterlegenheit der Wirksamkeit der kürzeren im Vergleich zur längeren Antibiotikatherapie anhand einer vordefinierten Schwelle (Nicht-Unterlegenheitsgrenze) untersucht. Für die Auswahl einer akzeptablen Nicht-

Unterlegenheitsgrenze 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. [56]).

## **4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **4.2.1 Interventionskosten**

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die 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 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, werden alternative Vorgehensweisen zur Bestimmung der Interventionskosten transparent dargestellt. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten sowie Zuzahlungen werden getrennt ausgewiesen.

### **4.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen**

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

##### **4.2.2.1.1 Studientypen**

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [57], 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 [58]. 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.

##### **4.2.2.1.2 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.2.2.1.3 Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug

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

#### 4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 1 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

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

#### 4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

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

##### Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - HTA Database

##### Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

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

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

#### **4.2.2.3 Informationsbewertung**

##### **Datenextraktion**

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

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

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022-Statement) [59].

##### **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 [60].

#### **4.2.2.4 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.

### **4.3 Ethische Aspekte**

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

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber 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.

#### **4.3.2 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

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

##### **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente geprüft:

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

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

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

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [61].

#### **4.3.3 Informationsaufbereitung**

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

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

#### **4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte**

##### **4.4.1 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.

##### **4.4.2 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

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“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente sowie Umwelt- und Klimaaspekte, als Informationsquelle genutzt werden [61].

#### **4.4.3 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 Mozygemba 2016 [62] 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 [63] 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 [64] 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 CO<sup>2</sup>-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 CO<sup>2</sup>-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).

### **4.5 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 [65].

## 5 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://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-009>.
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. Ewig S, Kolditz M, Pletz M et al. Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie [online]. 2021 [Zugriff: 30.10.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-020I\\_S3\\_Behandlung-von-erwachsenen-Patienten-mit-ambulant-erworbener-Pneumonie\\_2021-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-020I_S3_Behandlung-von-erwachsenen-Patienten-mit-ambulant-erworbener-Pneumonie_2021-05.pdf).
30. Rose M, Liese J, Barker M et al. S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP)“ [online]. 2017 [Zugriff: 30.10.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-013I\\_S2k\\_pCAP\\_ambulant\\_erworbene\\_Pneumonie\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2017-06-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-013I_S2k_pCAP_ambulant_erworbene_Pneumonie_Kinder_Jugendliche_2017-06-abgelaufen.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. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG91 [online]. 2022 [Zugriff: 15.11.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91/chapter/Recommendations>.
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](https://ssrn.com/abstract=4118607).
45. 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>.
46. 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>.
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=](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. 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](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
51. 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](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
52. 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>.
53. 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>.
54. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for Meta-Analysis in Medical Research. Chichester: Wiley; 2000.
55. 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.
56. 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>.
57. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.
58. 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>.

59. 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>.
60. 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\\_adaptation\\_toolkit\\_2011\\_version\\_5.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adaptation_toolkit_2011_version_5.pdf).
61. 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>.
62. 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>.
63. 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>.
64. 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.
65. 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>.
66. 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.

## Anhang A Suchstrategien in bibliografischen 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 [66] – 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	..l/ 22 yr=2010-Current

## 2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTHA

#	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