Gemeinsamer Bundesausschuss

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Levofloxacin/Dexamethason

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 15
4. Verfahrensablauf ... 15
5. Beschluss ... 17
6. Anhang ... 24

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 24

B. Bewertungsverfahren ... 29

1. Bewertungsgrundlagen ... 29
2. Bewertungsentscheidung ... 29

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 29

2.2 Nutzenbewertung ... 29

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 29

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 29

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 29

2.2.4 Therapiekosten ... 29

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 30

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 31

32

2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 36

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 37
5.1 Stellungnahme der Santen GmbH 37
5.2 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) 76
5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) 80
D. Anlagen 84
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 84
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 91

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Levofloxacin/Dexamethason ist der 1. Februar 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. Januar 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung, getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach

Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Levofloxacin/Dexamethason nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Levofloxacin/Dexamethason (Ducressa) gemäß Fachinformation

Ducressa wird angewendet zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zu Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientenpopulation: Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin2, Gentamicin2, Neomycin2) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z.B. Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und/oder NSAID z.B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

[1]Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

[2]Nur in fixer Kombination mit Dexamethason

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Zur Infektionsprophylaxe**:** Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Povidon-Iod.
Zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Entzündungen:

- NSAID: Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac, Flurbiprofen
- Kortikosteroide: Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat

Kombinationspräparate von Antiinfektiva und Kortikosteroiden: Dexamethason/Neomycin, Dexamethason/Gentamycin, Tobramycin/Dexamethason, Dexamethason/Neomycin/Polymyxin-B. Bromfenac ist seit Mai 2014 nicht mehr in Deutschland verfügbar.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Es liegt ein Beschluss zu Bromfenac zur Behandlung der postoperativen Augenentzündung nach Kataraktextraktion bei Erwachsenen vom 19.01.2012 vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Insgesamt wird die Evidenzlage in dieser Indikation als gering beurteilt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. In der Gesamtschau lässt sich aus der aggregierten Evidenz als Standard zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie in Verbindung mit einer antiphlogistischen Therapie ableiten. Als Antiphlogistika kommen NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) oder Kortikosteroide in Betracht. Sofern erforderlich können auch zwei antiphlogistische Substanzen unterschiedlicher Wirkstoffklassen kombiniert werden. Da aus der vorliegenden Evidenz keine Überlegenheit einzelner Wirkstoffe abzuleiten sind, werden alle zugelassenen Wirkstoffe als gleichermaßen zweckmäßige Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Als antibiotische Therapie stehen somit folgende Wirkstoffe zur Auswahl: Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin[3], Gentamicin[3] Neomycin/Polymyxin B[3] oder Neomycin[3], als nicht-steroidale antiphlogistische Therapie: Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac, Flurbiprofen und als steroidale antiphlogistische Therapie: Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat. Es wird davon

[3] Nur in fixer Kombination mit Dexamethason

ausgegangen, dass unter Berücksichtigung allgemeiner chirurgischer Standards im Zuge der Kataraktoperation eine präoperative antiseptische Behandlung mit Povidon-Iod in beiden Studienarmen vorgenommen wird. Da eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Katarakt-Operation nicht grundsätzlich angezeigt ist, wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine antibiotische Therapie angezeigt ist. Zusammenfassend kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Erwachsene Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin[4], Gentamicin[4], Neomycin[4]) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z.B. Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und/oder NSAID z.B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac zweckmäßig ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason wie folgt bewertet:

<u>Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen</u>

Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur Fixkombination Tobramycin/Dexamethason bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen, legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, endpunkterheberverblindete Studie LEADER-7 vor.

In die Studie waren Personen ab 40 Jahren nach einer komplikationslosen Operation der senilen oder präsenilen Katarakt eingeschlossen. Die Phakoemulsifikation war dabei bei allen Personen die durchgeführte Operationsmethode. Ausgeschlossen waren Personen mit Augenerkrankungen (z. B. Blepharitis, Konjunktivitis oder diabetische Retinopathie) sowie mit systemischen Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes oder Sklerodermie mit starker Beteiligung der Augen).

Die Personen erhielten nach der Kataraktoperation entweder einer Behandlung mit Levofloxacin/Dexamethason über 7 Tage gefolgt von Dexamethason als Monotherapie für weitere 7 Tage oder einer Behandlung mit Tobramycin/Dexamethason über 14 Tage.

Eine standardmäßige präoperative antiseptische Behandlung mit Povidon-Iod wurde nur bei rund 68 % der Personen dokumentiert, weitere circa 5 % erhielten eine präoperative antiseptische Behandlung

[4] Nur in fixer Kombination mit Dexamethason

mit Picloxydin. Nach 7 Behandlungstagen erfolgte eine ophthalmologische Untersuchung, wobei bei dem überwiegenden Teil der Personen der postoperative Heilungsverlauf bereits weitgehend abgeschlossen war. Es bleibt fraglich, ob bei allen Personen in der Studie eine postoperative antibiotische Prophylaxe-Therapie angezeigt war.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Endophthalmitis

Der Endpunkt Endophthalmitis wurde an den Tagen 4, 8 und 15 der Studie erfasst. Die Diagnose einer Endophthalmitis basierte auf einer klinischen Beurteilung von Symptomen wie geschwollenen Augenlidern, Augenschmerzen, Bindehauthyperämie, verminderter Sehschärfe und Glaskörpertrübungen mittels Spaltlampenuntersuchung sowie auf der mikrobiologischen Testung von Bindehaut- oder Hornhautabstrichen. Während der Studie trat keine Endophthalmitis auf.

Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut, Tränenbildung und okularer Schmerz / Diskomfort (jeweils als Symptomfreiheit betrachtet)

In der Studie LEADER-7 wurde die patientenberichtete okulare Symptomatik mit dem Instrument TOSS erhoben. Der TOSS umfasst die patientenberichtete Beurteilung von 3 okularen Symptomen: Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut und Tränenbildung. Das Auftreten und die Schwere jedes Symptoms wurden an den Tagen 4, 8 und 15 der Studie mit einem Score von 0 bis 3 Punkten bewertet. Der okulare Schmerz- / Diskomfort-Score ist eine patientenberichtete Beurteilung von okularen Schmerzen und Beschwerden. Auch hier wurde der Schweregrad der Symptome an den Tagen 4, 8 und 15 der Studie mit einem Score von 0 bis 3 Punkten bewertet. Für die Endpunkte Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut, Tränenbildung und okularer Schmerz / Diskomfort (jeweils als Symptomfreiheit betrachtet) zeigen sich zu keinem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Da die Subgruppe der Personen mit Diabetes nicht präspezifiziert war, erfolgte keine gesonderte Auswertung der Daten.

Abnahme der Sehschärfe

Für den Endpunkt Abnahme der Sehschärfe, erhoben mit der Snellen- oder Early-Treatment-of-Diabetic-Retinopathy-Study (ETDRS)-Tafel gemäß lokaler klinischer Praxis, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

In der Studie LEADER-7 wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen liegen für den Vergleich von Levofloxacin/Dexamethason mit Tobramycin/Dexamethason Auswertungen der direktvergleichenden Studie LEADER-7 vor.

Zusammenfassend zeigen sich in den Ergebnissen zur Mortalität sowie in den Ergebnissen zur Morbidität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Levofloxacin/Dexamethason gegenüber Tobramycin/Dexamethason insgesamt keine Vor- oder Nachteile ableiten.

Ein Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Levofloxacin/Dexamethason für Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tobramycin/Dexamethason folglich nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Levofloxacin/Dexamethason gegenüber der Fixkombination Tobramycin/Dexamethason bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen.

Hierzu legt der pharmazeutische Unternehmer die direktvergleichende Studie LEADER-7.

Zusammenfassend zeigen sich in den Ergebnissen zur Mortalität sowie in den Ergebnissen zur Morbidität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Levofloxacin/Dexamethason gegenüber Tobramycin/Dexamethason insgesamt keine Vor- oder Nachteile ableiten.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse in keiner Endpunktkategorie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Levofloxacin/Dexamethason für Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen, ist gegenüber Tobramycin/Dexamethason folglich nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Patientenzahlen zugrunde gelegt. Die Angaben in der Stellungnahme im Vergleich zu den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier stellen trotz bestehender Unsicherheiten, eine geeignetere Annäherung an die Anzahl der Personen in der GKV-Zielpopulation dar.

Bei der berechneten Obergrenze ist jedoch tendenziell von einer Überschätzung auszugehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

Bei der Behandlung von Infektionen und Entzündungen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen handelt es sich um eine Akuttherapie, die im Allgemeinen nur wenige Tage und Wochen umfassen sollte. Genauere Angaben zu Therapiedauer sind den Fachinformationen zu entnehmen. Dargestellt wird die Therapie für ein Auge. Die Behandlungsdauer ist patientenindividuell unterschiedlich. Berechnet werden die maximalen Therapiekosten anhand der empfohlen maximalen Therapiedauer.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/ operiertes Auge	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ operiertes Auge
Zu bewertendes Arzneimittel				
Levofloxacin/ Dexamethason	1 x alle 6 Stunden über 7 Tage	1	7	7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine lokale antibiotische Therapie				
Cefuroxim	1 x am Ende der Kataraktoperation	1	1	1
Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin	3- bis 5-mal täglich 1 Tropfen	1	5 - 7	5 - 7
Tobramycin/ Dexamethason	während der Wachphasen alle 4 bis 6 Stunde	1	14 - 24	14 - 24
Gentamicin/ Dexamethason (Salbe)	2-3 x täglich	1	bis zu 14	bis zu 14
Gentamicin/ Dexamethason (Tropfen)	4 – 6 x täglich	1	bis zu 14	bis zu 14
Neomycin / Dexamethason	4 - 6-x täglich	1	bis zu 21	bis zu 21

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/ operiertes Auge	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ operiertes Auge
Neomycin/ Polymyxin-B/ Dexamethason (Tropfen)	bis zu 6 x täglich	1	bis zu 21	bis zu 21
Neomycin/ Polymyxin-B/ Dexamethason (Salbe)	3 - 4 x täglich	1	bis zu 21	bis zu 21
in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie:				
Kortikosteroid				
Dexamethason (Tropfen)	ersten 2 Tage: 2 – 5 x täglich, anschließend 3 x täglich	1	bis zu 14 Tage	bis zu 14 Tage
Dexamethason (Salbe)	3 x täglich	1	bis zu 14 Tage	bis zu 14 Tage
Fluorometholon	2-4 x täglich, während der ersten 1 – zwei Tage auch stündlich möglich	1	bis zu 21	bis zu 21
Prednisolon (Tropfen und Gel)	1 – 4 x täglich, während der ersten 1 – zwei Tage auch stündlich möglich.	1	bis zu 14	bis zu 14
Prednisolon (Creme)	3 - 5 x täglich	1	Patientenindividuell unterschiedlich	
Prednisolon (Salbe)	3 - 6 x täglich	1	bis zu 14	bis zu 14
Loteprednol	4 x täglich	1	bis zu 14	bis zu 14
und/oder NSAID				
Diclofenac	3 - 5 x täglich	1	bis zu 28	bis zu 28
Nepafenac	1 x täglich	1	bis zu 21	bis zu 21
Ketorolac	3 x täglich	1	21 - 28	21 - 28

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/ operiertes Auge	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ operiertes Auge
Flurbiprofen	4 x alle 30 Minuten in den 2 Stunden vor der Operation, anschließend: 4 x täglich	1	7 - 14	7 - 14

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Durchschnitts verbrauch nach Wirkstärke / operiertes Auge
Zu bewertendes Arzneimittel					
Levofloxacin/ Dexamethason	1 Tropfen á 30 µl	120 µl	4 x 30 µl	7	28 x 30 µl
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine lokale antibiotische Therapie					
Cefuroxim	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	1	1 x 1 mg
Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin	1 Tropfen	3 - 5 Tropfen	3 - 5 Tropfen	5 - 7	15 - 35 Tropfen
Tobramycin/ Dexamethason	1 Tropfen alle 4-6 h tagsüber	1 Tropfen[5]	3-5 Tropfen	14 - 24 Tage	42 - 120 Tropfen
Gentamicin/ Dexamethason (Salbe)	patientenindividuell unterschiedlich			bis zu 14	Patienten-individuell unter-schiedlich
Gentamicin/ Dexamethason (Tropfen)	1 Tropfen	4 – 6 Tropfen	4 – 6 Tropfen	bis zu 14	bis zu 84 Tropfen

[5] In den ersten 24 bis 48 Stunden kann die Dosierung während der Wachphasen auf einen Tropfen alle zwei Stunden erhöht werden

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Durchschnitts verbrauch nach Wirkstärke / operiertes Auge
Neomycin/ Dexamethason	1 Tropfen	4 – 6 Tropfen	4 – 6 Tropfen	bis zu 21	bis zu 126 Tropfen
Neomycin/ Polymyxin-B/ Dexamethason (Tropfen)	1 Tropfen	bis zu 6 Tropfen	bis zu 6 Tropfen	bis zu 21	bis zu 126 Tropfen
Neomycin/ Polymyxin-B/ Dexamethason (Salbe)	patientenindividuell unterschiedlich			bis zu 21	Patienten-individuell unter-schiedlich
in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie:					
Kortikosteroid					
Dexamethason (Tropfen)	1 Tropfen	3 Tropfen[6]	3 Tropfen	bis zu 14	bis zu 42 Tropfen
Dexamethason (Salbe)	patientenindividuell unterschiedlich			bis zu 14	Patienten-individuell unterschied-lich
Fluorometholon	1 Tropfen	2 -4 Tropfen [7]	2 -4 Tropfen	bis zu 21	bis zu 84 Tropfen
Prednisolon (Tropfen und Gel)	1 Tropfen	1 -4 Tropfen	1 -4 Tropfen	bis zu 14	bis zu 56 Tropfen
Prednisolon (Creme und Salbe)	patientenindividuell unterschiedlich				Patienten-individuell unterschied-lich
Loteprednol	1 - 2 Tropfen	4 – 8 Tropfen	4 – 8 Tropfen	bis zu 14	bis zu 112 Tropfen
und/oder NSAID					

[6] An den ersten 2 Tage 2- bis 5-mal täglich 1 Tropfen, anschließend 3-mal täglich 1 Tropfen.
[7] während der ersten 1 – zwei Tage auch stündlich möglich

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Durchschnitts verbrauch nach Wirkstärke / operiertes Auge
Diclofenac	1 Tropfen	3 - 5 Tropfen	3 - 5 Tropfen	bis zu 28	bis zu 140 Tropfen
Nepafenac	1 Tropfen 3 mg/ml	1 Tropfen	1 Tropfen 3 mg/ml	bis zu 21	bis zu 21 Tropfen
Ketorolac	1 Tropfen	3 Tropfen	3 Tropfen	21- 28	63 – 84 Tropfen
Flurbiprofen	1 Tropfen	4 Tropfen[8]	4 Tropfen	7 - 14 Tage	32 – 60 Tropfen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass eine Packung, insofern diese nicht in Einzeldosen vorliegt, für die Therapie eines operierten Auges ausgelegt ist. Cefuroxim ist als Einmalgabe im Rahmen der Operation durch die in den Sachkostenvereinbarungen zur ambulanten Kataraktoperation der Kassenärztlichen Vereinigungen vereinbarten Sachkostenpauschalen umfasst und es entstehen dadurch keine weiteren Kosten durch das Arzneimittel.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Levofloxacin/ Dexamethason	5 ml ATR	22,42 €	1,77 €	0,63 €	20,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine lokale antibiotische Therapie					

[8] Es sollte je 1 Tropfen etwa jede halbe Stunde in einem Zeitraum von 2 Stunden vor der Operation in das Auge getropft werden. Nach der Operation: 1 Tropfen sollte 4-mal täglich 2 Wochen lang (mindestens jedoch eine Woche lang) eingeträufelt werden.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Cefuroxim	Keine zusätzlichen Kosten, da enthalten in Sachkostenpauschale zur ambulanten Kataraktoperation				
Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin	5 ml ATO	17,87 €	1,77 €	0,53 €	15,57 €
Tobramycin/ Dexamethason	5 ml ATR	17,86 €	1,77 €	0,71 €	15,38 €
Gentamicin/ Dexamethason (Salbe)	3 ml AUS	13,74 €	1,77 €	0,34 €	11,63 €
Gentamicin/ Dexamethason (Tropfen)	5 ml ATR	14,72 €	1,77 €	0,39 €	12,56 €
Neomycin / Dexamethason	5 ml ATR	15,40 €	1,77 €	0,24 €	13,39 €
Neomycin/ Polymyxin-B/ Dexamethason (Tropfen)	5 ml ATR	19,31 €	1,77 €	0,87 €	16,67 €
Neomycin/ Polymyxin-B/ Dexamethason (Salbe)	3,5 g AUS	19,31 €	1,77 €	0,87 €	16,67 €
Kortikosteroid					
Dexamethason (Tropfen)	5 ml ATR	14,09 €	1,77 €	0,14 €	12,18 €
Dexamethason (Salbe)	5 AUS	18,04 €	1,77 €	0,39 €	15,88 €
Fluorometholon	5 ml ATR	14,97 €	1,77 €	0,51 €	12,69 €
Prednisolon (Tropfen 5 mg)	10 ml ATR	14,83 €	1,77 €	0,22 €	12,84 €
Prednisolon (Tropfen 10 mg)	5 ml ATR	15,71 €	1,77 €	0,22 €	13,72 €
Prednisolon (Gel)	5 g AUG	15,01 €	1,77 €	0,23 €	13,01 €
Prednisolon (Creme)	5 g CRE	30,01 €	1,77 €	8,92 €	19,32 €
Prednisolon (Salbe)	5 g AUS	18,65 €	1,77 €	0,42 €	16,46 €
Loteprednol	5 ml ATR	19,25 €	1,77 €	0,47 €	17,01 €
NSAID					
Diclofenac	5 ml ATR	17,21 €	1,77 €	0,29 €	15,15 €
Nepafenac 3 mg/ml	3 ml ATR	29,38 €	1,77 €	1,02 €	26,59 €
Ketorolac	5 ml ATR	17,64 €	1,77 €	0,31 €	15,56 €
Flurbiprofen	20 X0,4 ml ATR	32,28 €	1,77 €	1,18 €	29,33 €
Abkürzungen: ATO = Augen- und Ohrentropfen; ATR = Augentropfen; AUG = Augengel; AUS = Augensalbe; CRE = Creme					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen

bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. Februar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Levofloxacin/Dexamethason beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Januar 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Levofloxacin/Dexamethason beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2021 statt.

Mit Schreiben vom 8. Juni 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. Juni 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2021 8. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16.06.2021; 30.06.2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Levofloxacin/Dexamethason (Infektionen und Entzündungen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen)

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Levofloxacin/Dexamethason wie folgt ergänzt:

Levofloxacin/Dexamethason

Beschluss vom: 15. Juli 2021
In Kraft getreten am: 15. Juli 2021
BAnz AT 30.08.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. September 2020):

Ducressa wird angewendet zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zu Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenpopulation: Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin[9], Gentamicin[2], Neomycin[2]) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z.B. Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und/oder NSAID z.B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason gegenüber Tobramycin/Dexamethason:

Zusatznutzen ist nicht belegt

[9]Nur in fixer Kombination mit Dexamethason

Studienergebnisse nach Endpunkten:[10]

Patientenpopulation: Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie LEADER-7: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason

Studiendesign: RCT, offen[11], parallel

Mortalität

Endpunkt	Levofloxacin/ Dexamethason		Tobramycin/ Dexamethason		Levofloxacin/ Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Mortalität					

[10]Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG(A21-12) und dem Addendum(G21-18) sofern nicht anders indiziert.

[11]Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet

Gesamtmortalität	395	1 (0,3)	393	0 (0)	2,98 [0,12; 73,05]; 0,516

Morbidität

Endpunkt	**Levofloxacin/ Dexamethason**		**Tobramycin/ Dexamethason**		**Levofloxacin/ Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason**
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Morbidität					
Endophthalmitis	395	0 (0)	393	0 (0)	–
Jucken / Brennen (Symptomfreiheit)[b]					
Tag 4	393	350 (89,1)	393	339 (86,3)	1,03 [0,98; 1,09]; 0,248
Tag 8	391	350 (89,5)	393	339 (86,3)	1,04 [0,99; 1,09]; 0,212
Tag 15	389	360 (92,5)	391	360 (92,1)	1,01 [0,97; 1,05]; 0,869
Rötung der Bindehaut (Symptomfreiheit)[b]					
Tag 4	393	359 (91,3)	393	344 (87,5)	1,04 [0,99; 1,10]; 0,084
Tag 8	391	364 (93,1)	393	374 (95,2)	0,98 [0,94; 1,01]; 0,248
Tag 15	389	372 (95,6)	391	373 (95,4)	1,00 [0,97; 1,03]; 0,919
Tränenbildung (Symptomfreiheit)[b]					
Tag 4	393	360 (91,6)	393	363 (92,4)	0,99 [0,95; 1,03]; 0,753
Tag 8	391	366 (93,6)	393	371 (94,4)	0,99 [0,96; 1,03]; 0,683
Tag 15	389	373 (95,9)	391	381 (97,4)	0,98 [0,96; 1,01]; 0,248
okularer Schmerz / Diskomfort (Symptomfreiheit)[c]					
Tag 4	395	360 (91,1)	393	361 (91,9)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,794
Tag 8	395	366 (92,7)	393	366 (93,1)	0,99 [0,96; 1,03]; 0,859
Tag 15	395	377 (95,4)	393	373 (94,9)	1,01 [0,97; 1,04]; 0,794

Abnahme der Sehschärfe[d]	389	5 (1,3)	391	11 (2,8)	0,46 [0,16; 1,30]; 0,144

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie LEADER-7 wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Levofloxacin/ Dexamethason**		**Tobramycin/ Dexamethason**		**Levofloxacin/ Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason**
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	395	56 (14,2)	393	51 (13,0)	–
SUEs	395	4 (1,0)	393	2 (0,5)	1,99 [0,37; 10,8]; 0,533
Abbruch wegen UEs	395	4 (1,0)	393	3 (0,8)	1,33 [0,30; 5,89]; 0,794

a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
b. als Einzelitem des TOSS erhoben; ohne Ersetzung fehlender Werte
c. mit Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Methode
d. Bei 9 (2,3 %) Personen im Interventionsarm und bei 8 (2,1 %) im Vergleichsarm hat sich die Sehschärfe nicht verändert.

Verwendete Abkürzungen:
KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation carried forward; N = Anzahl ausgewerteter Personen; n = Anzahl Personen mit (mindestens einem) Ereignis; N = Anzahl Personen mit (mindestens 1) Ereignis; RCT= randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOSS = okularer Symptom-Gesamtscore; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

ca. 454000 – 811000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

Bezeichnung der Therapie	Kosten/Patient/ operiertes Auge
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Levofloxacin/ Dexamethason	20,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
eine lokale antibiotische Therapie	
Cefuroxim	Keine zusätzlichen Kosten, da enthalten in Sachkostenpauschale zur ambulanten Kataraktoperation
Kombinations-Arzneimittel	
Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin	15,57 €
Tobramycin/ Dexamethason	15,38 €
Gentamicin/ Dexamethason (Salbe und Tropfen)	11,63 € -12,56 €
Neomycin / Dexamethason	13,39 €
Neomycin/ Polymyxin-B/ Dexamethason (Tropfen und Salbe)	16,67 €
in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie:	
Kortikosteroid	
Dexamethason (Tropfen und Salbe)	12,18 € - 15,88 €
Fluorometholon	12,69 €
Prednisolon (Tropfen, Gel, Salbe und Creme)	12,84 € - 19,32 €
Loteprednol	17,01 €
NSAID	
Diclofenac	15,15 €
Nepafenac	26,59 €
Ketorolac	15,56 €
Flurbiprofen	87,99 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten/Patient/ operiertes Auge
lokale antibiotische Therapie + Kortikosteroid	11,63 € - 34,89 €[12]
lokale antibiotische Therapie + NSAID	30,72 € - 103,56 €[13]
lokale antibiotische Therapie + Kortikosteroid + NSAID	26,78 € - 122,88 €[14]

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

[12] Die Spanne setzt sich zusammen aus der Untergrenze für die Therapie mit Gentamicin/ Dexamethason und Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin in Kombination mit der Obergrenze der Therapie mit Prednisolon.
[13] Die Spanne setzt sich zusammen Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin + Diclofenac und Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin + Flurbiprofen.
[14] Die Spanne setzt sich zusammen aus der Untergrenze für die Therapie mit Gentamicin/ Dexamethason + Diclofenac und
Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin in Kombination mit der Obergrenze der Therapie mit Prednisolon und Flurbiprofen.

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 30. August 2021
BAnz AT 30.08.2021 B3

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Levofloxacin/Dexamethason (Infektionen und Entzündungen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen)

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Levofloxacin/Dexamethason wie folgt ergänzt:

Levofloxacin/Dexamethason

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. September 2020):

Ducressa wird angewendet zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zu Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Patientenpopulation: Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   Eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin[1], Gentamicin[1], Neomycin[1]) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z. B. Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und/oder NSAID z. B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason gegenüber Tobramycin/Dexamethason:

   Zusatznutzen ist nicht belegt

   Studienergebnisse nach Endpunkten:[2]

   Patientenpopulation: Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

[1] Nur in fixer Kombination mit Dexamethason
[2] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG(A21-12) und dem Addendum(G21-18) sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie LEADER-7: Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason

Studiendesign: RCT, offen[3], parallel

Mortalität

Endpunkt	Levofloxacin/ Dexamethason		Tobramycin/ Dexamethason		Levofloxacin/ Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Mortalität					
Gesamtmortalität	395	1 (0,3)	393	0 (0)	2,98 [0,12; 73,05]; 0,516

Morbidität

Endpunkt	Levofloxacin/ Dexamethason		Tobramycin/ Dexamethason		Levofloxacin/ Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Morbidität					
Endophthalmitis	395	0 (0)	393	0 (0)	–
Jucken/Brennen (Symptomfreiheit)[b]					
Tag 4	393	350 (89,1)	393	339 (86,3)	1,03 [0,98; 1,09]; 0,248
Tag 8	391	350 (89,5)	393	339 (86,3)	1,04 [0,99; 1,09]; 0,212
Tag 15	389	360 (92,5)	391	360 (92,1)	1,01 [0,97; 1,05]; 0,869
Rötung der Bindehaut (Symptomfreiheit)[b]					
Tag 4	393	359 (91,3)	393	344 (87,5)	1,04 [0,99; 1,10]; 0,084
Tag 8	391	364 (93,1)	393	374 (95,2)	0,98 [0,94; 1,01]; 0,248
Tag 15	389	372 (95,6)	391	373 (95,4)	1,00 [0,97; 1,03]; 0,919

[3] Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet

Endpunkt	Levofloxacin/ Dexamethason N	Levofloxacin/ Dexamethason Personen mit Ereignis n (%)	Tobramycin/ Dexamethason N	Tobramycin/ Dexamethason Patienten mit Ereignis n (%)	Levofloxacin/ Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Tränenbildung (Symptomfreiheit)[b]					
Tag 4	393	360 (91,6)	393	363 (92,4)	0,99 [0,95; 1,03]; 0,753
Tag 8	391	366 (93,6)	393	371 (94,4)	0,99 [0,96; 1,03]; 0,683
Tag 15	389	373 (95,9)	391	381 (97,4)	0,98 [0,96; 1,01]; 0,248
okularer Schmerz / Diskomfort (Symptomfreiheit)[c]					
Tag 4	395	360 (91,1)	393	361 (91,9)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,794
Tag 8	395	366 (92,7)	393	366 (93,1)	0,99 [0,96; 1,03]; 0,859
Tag 15	395	377 (95,4)	393	373 (94,9)	1,01 [0,97; 1,04]; 0,794
Abnahme der Sehschärfe[d]	389	5 (1,3)	391	11 (2,8)	0,46 [0,16; 1,30]; 0,144

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie LEADER-7 wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Levofloxacin/ Dexamethason N	Levofloxacin/ Dexamethason Personen mit Ereignis n (%)	Tobramycin/ Dexamethason N	Tobramycin/ Dexamethason Personen mit Ereignis n (%)	Levofloxacin/ Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	395	56 (14,2)	393	51 (13,0)	–
SUEs	395	4 (1,0)	393	2 (0,5)	1,99 [0,37; 10,8]; 0,533
Abbruch wegen UEs	395	4 (1,0)	393	3 (0,8)	1,33 [0,30; 5,89]; 0,794

[a] Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

[b] als Einzelitem des TOSS erhoben; ohne Ersetzung fehlender Werte

[c] mit Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Methode

[d] Bei 9 (2,3 %) Personen im Interventionsarm und bei 8 (2,1 %) im Vergleichsarm hat sich die Sehschärfe nicht verändert.

Verwendete Abkürzungen:
KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation carried forward; N = Anzahl ausgewerteter Personen; n = Anzahl Personen mit (mindestens einem) Ereignis; N = Anzahl Personen mit (mindestens 1) Ereignis; RCT= randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOSS = okularer Symptom-Gesamtscore; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

ca. 454 000 – 811 000

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

3. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

Bezeichnung der Therapie	Kosten/Patient/operiertes Auge
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Levofloxacin/Dexamethason	20,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
eine lokale antibiotische Therapie	
Cefuroxim	Keine zusätzlichen Kosten, da enthalten in Sachkostenpauschale zur ambulanten Kataraktoperation
Kombinations-Arzneimittel	
Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin	15,57 €
Tobramycin/Dexamethason	15,38 €
Gentamicin/Dexamethason (Salbe und Tropfen)	11,63 € – 12,56 €
Neomycin /Dexamethason	13,39 €
Neomycin/Polymyxin-B/Dexamethason (Tropfen und Salbe)	16,67 €
in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie:	
Kortikosteroid	
Dexamethason (Tropfen und Salbe)	12,18 € – 15,88 €
Fluorometholon	12,69 €
Prednisolon (Tropfen, Gel, Salbe und Creme)	12,84 € – 19,32 €
Loteprednol	17,01 €
NSAID	
Diclofenac	15,15 €
Nepafenac	26,59 €
Ketorolac	15,56 €
Flurbiprofen	87,99 €
lokale antibiotische Therapie + Kortikosteroid	11,63 € – 34,89 €[4]
lokale antibiotische Therapie + NSAID	30,72 € – 103,56 €[5]
lokale antibiotische Therapie + Kortikosteroid + NSAID	26,78 € – 122,88 €[6]

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

[4] Die Spanne setzt sich zusammen aus der Untergrenze für die Therapie mit Gentamicin/Dexamethason und Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin in Kombination mit der Obergrenze der Therapie mit Prednisolon.

[5] Die Spanne setzt sich zusammen Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin + Diclofenac und Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin + Flurbiprofen.

[6] Die Spanne setzt sich zusammen aus der Untergrenze für die Therapie mit Gentamicin/Dexamethason + Diclofenac und Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin in Kombination mit der Obergrenze der Therapie mit Prednisolon und Flurbiprofen.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Januar 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Levofloxacin/Dexamethason eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zu-satznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Levofloxacin/Dexamethason (Infektionen und Entzündungen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Levofloxacin/Dexamethason
- **Handelsname:** Ducressa
- **Therapeutisches Gebiet:** Infektionen und Entzündungen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Santen GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.05.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.05.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-636)

Modul 1
(pdf 384.93 kB)

Modul 2
(pdf 283.96 kB)

Modul 3
(pdf 896.55 kB)

Modul 4
(pdf 3.11 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(pdf 1.11 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Levofloxacin/Dexamethason (Ducressa)

Ducressa wird angewendet zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zu Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen:

Eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin*, Gentamicin*, Neomycin*) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z. B. Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Lotepredнoletabonat und/oder NSAID z. B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac

* Nur in fixer Kombination mit Dexamethason

Stand der Information: September 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.05.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(pdf 644.20 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.05.2021
- Mündliche Anhörung: 07.06.2021

Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(doc 57.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.05.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Levofloxacin/Dexamethason - 2021-02-01-D-636*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.06.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.06.2021 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Levofloxacin/Dexamethason

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Santen GmbH	21.05.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	25.05.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	25.05.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Santen GmbH						
Böhm, Fr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Ernst, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Langhorst, Fr. Dr.	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Neubauer, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Schmöller, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	ja	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Santen GmbH

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Levofloxacin/Dexamethason (Ducressa®)
Stellungnahme von	*Santen GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Santen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Santen GmbH (Santen) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 30. April 2021 zu Levofloxacin/Dexamethason (Ducressa®) im Anwendungsgebiet „Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen“ (Santen 2020). Primäre Ziele der postoperativen Nachsorge nach einer Kataraktoperation sind die Prophylaxe von Infektionen und die Prävention und Behandlung postoperativer Entzündungsprozesse, um eine rasche Erholung des operierten Auges zu ermöglichen und langfristige Schädigungen des Auges zu verhindern. Für die postoperative Infektionsprophylaxe und die Prophylaxe und Therapie postoperativer Entzündungen stehen eine Reihe von Antibiotika und verschiedene entzündungshemmende Medikamente aus den Substanzklassen der Steroide und der nicht-steroidalen antiinflammatorischen Arzneimittel zur Verfügung. Die Antibiotikagabe erfolgt dabei teilweise bereits während der Operation als intrakamerale Injektion und/oder postoperativ durch regelmäßige lokale Verabreichung antibiotikahaltiger Augentropfen. Ein prinzipielles Problem der modernen Antibiotikatherapie ist die Entwicklung von Resistenzen, von denen auch die okulare Anwendung nicht verschont blieb. Substanzen, die noch vor wenigen Jahren einen zuverlässigen Schutz boten, versagen immer häufiger. Levofloxacin/Dexamethason beugt postoperativen Infektionen vor und trägt auf mehrere Arten zum Schutz vor der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen nach einer Kataraktoperation bei:	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Effektives Antibiotikum: Aufgrund der zunehmenden Resistenzbildung mit bisherigen Antibiotika besteht der Bedarf nach neuen, effektiveren Antibiotika mit Wirkung auf die relevanten Pathogene. Mit der fixen Kombination Levofloxacin/Dexamethason steht eine effektive Antibiotikatherapie zur Verfügung, die mehr potenzielle okulare Erreger erfasst. • Keine Gefahr von Fehldosierungen von Antibiotika bei Anwendung der fixen Kombination von Levofloxacin/Dexamethason: eine Unterdosierung/Fehldosierung von Antibiotika erhöht das Risiko von Resistenzentwicklungen. • Verbesserung der Adhärenz: Die Gabe der Medikation als Fix-Dosis-Kombination verbessert die Adhärenz. Das bedingt einen besseren präventiven Effekt der Behandlung bei gleichzeitiger Reduktion des Risikos für Resistenzentwicklungen. • Verkürzte Dauer der postoperativen Infektions-Prophylaxe durch effektivere Antibiotika: Eine effektivere Antibiotikatherapie kann die Dauer der postoperativen Anwendung von Antibiotika von zur Zeit standardmäßig zwei Wochen verkürzen, verbessert die Adhärenz und senkt die Wahrscheinlichkeit von Resistenzentwicklungen. Levofloxacin verkürzt die Dauer der postoperativen Infektions-Prophylaxe um 50 % von bisher standardmäßig zwei Wochen auf eine Woche bei mindestens gleich guter Infektions-Prophylaxe. • Reduktion des Gehalts von Konservierungsmitteln: Konservierungsmittel wie z. B. Benzalkoniumchlorid (BAK) können negative Auswirkungen auf die Augenoberfläche haben. Levofloxacin/Dexamethason enthält mit 0,05 mg/ml eine sehr geringe	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Konzentration an BAK, die zusammen mit der kurzen Anwendungsdauer von 7 Tagen das Risiko negativer Auswirkungen von BAK auf die Augenoberfläche deutlich gegenüber anderen Augentropfen-Zubereitungen reduziert.	
Santen geht in dieser Stellungnahme auf folgende spezifische Aspekte der IQWiG-Nutzenbewertung ein: 1. Design der Studie LEADER-7 2. Dosierung der Prüfmedikation 3. Notwendigkeit einer postoperativen antibiotischen Prophylaxe 4. Nicht berücksichtigte Endpunkte 5. Berücksichtigung von Subgruppenanalysen, Ableitung eines Zusatznutzens für die Subgruppe „Diabetes mellitus“ 6. Erhebung des Endpunkts TOSS 7. TOSS-Einzelsymptome: Subgruppenanalysen 8. Nebenwirkungen (lokale Verträglichkeit) 9. Anzahl der teilnehmenden Zentren 10. Verblindung der Endpunkterheber 11. Endophthalmitis 12. Ableitung eines Zusatznutzens aufgrund von verkürzter Behandlungsdauer und antibiotischer Resistenzsituation, Relevanz der antibiotischen Resistenzsituation 13. Berechnung der Patientenzahlen	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
14. Spezielle Kostenaspekte der zVT 15. Kostenangaben für weitere mögliche Kombinationstherapien	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4, S.11, S.21	**1. Design der Studie LEADER-7** **IQWiG-Argumentation**: *Zum Studiendesign der Studie bestehen verschiedene Unklarheiten. So macht der pU keine Angaben dazu, ob im Vorfeld der Kataraktoperation eine präoperative antiseptische Behandlung (z.B. mit Povidon-Iod) vorgenommen wurde… … Auch ist unklar, ob die in der Fachinformation empfohlene erneute Begutachtung der Patientin / des Patienten nach Abschluss einer 1-wöchigen Therapie mit Levofloxacin/Dexamethason erfolgte, um die Notwendigkeit der weiteren Verabreichung von Kortikosteroid-Augentropfen als Monotherapie zu beurteilen.* *Dies führt insgesamt nicht zum Ausschluss der Studie, die benannten Aspekte fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein. … auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.* **Anmerkung**: *Präoperative Behandlung*	Eine standardmäßige präoperative antiseptische Behandlung mit Povidon-Iod wurde nur bei rund 68 % der Personen dokumentiert, weitere circa 5 % erhielten eine präoperative antiseptische Behandlung mit Picloxydin. Nach 7 Behandlungstagen erfolgte eine ophthalmologische Untersuchung, wobei bei dem überwiegenden Teil der Personen der postoperative Heilungsverlauf bereits weitgehend abgeschlossen war. Es bleibt fraglich, ob bei allen Personen in der Studie eine postoperative antibiotische Prophylaxe-Therapie angezeigt war.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Studienprotokoll der Studie LEADER-7 enthält keine Vorgaben zur präoperativen antiseptischen/antibiotischen Behandlung. Eine leitliniengerechte präoperative antiseptische/antibiotische Behandlung gemäß den lokalen Standards des jeweiligen Prüfzentrums wurde jedoch als selbstverständlich vorausgesetzt. Die präoperative Behandlung wurde im CRF der Studie LEADER-7 dokumentiert und im Clinical Study Report (CSR) dargestellt. Wie die Tabelle 1 zeigt, wurde bei der weitaus überwiegenden Mehrheit der Studienpatienten eine präoperative ophthalmologische antiseptische/antibiotische Behandlung durchgeführt. Die in den ESCRS-Leitlinien empfohlene Antisepsis mit Povidon-Iod ist bei rund 68 % der Patienten dokumentiert, weitere circa 5 % erhielten eine präoperative antiseptische Behandlung mit Picloxydin (Barry 2013). Da eine präoperative Antisepsis (mit Povidon-Iod) in Europa den allgemeinen Standard darstellt, steht zu vermuten, dass diese Antisepsis auch darüber hinaus bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten erfolgte, jedoch nicht in allen Fällen in den Studienunterlagen dokumentiert wurde, da die Randomisierung der Patienten erst nach der Kataraktoperation erfolgte. Dafür spricht auch die in der Studie LEADER-7 berichtete sehr niedrige Rate postoperativer Entzündungsanzeichen.	

Tabelle 1: Präoperative antiseptische/antibiotische Behandlung in der Studie LEADER-7

Präoperative Medikation	**Levofloxacin + Dexamethason N=395**	**Tobramycin + Dexamethason N=393**
Jede okulare Medikation, n (%)	369 (93,4)	363 (92,4)
Antibiotika		
Cefuroxim, n (%)	263 (66,6)	262 (66,7)
Ciprofloxacin, n (%)	13 (3,3)	15 (3,8)
Levofloxacin, n (%)	56 (14,2)	59 (15,0)
Moxifloxacin, n (%)	1 (0,3)	2 (0,5)
Netilmicin, n (%)	26 (6,6)	22 (5,6)
Ofloxacin, n (%)	51 (12,9)	50 (12,7)
Tobramycin, n (%)	31 (7,8)	33 (8,4)
Antiseptika		
Picloxydin, n (%)	21 (5,3)	21 (5,3)
Povidon-Iod, n (%)	271 (68,6)	267 (67,9)
Quelle: CSR Tabelle 14.3-4.1a		

Begutachtung nach der ersten Studienwoche

Bei allen Patienten erfolgte nach 7 Behandlungstagen (am Tag 8, zur Visite 4) eine ophthalmologische Untersuchung, die u.a. eine Untersuchung mit dem Spaltlampenmikroskop umfasste, um den postoperativen Heilungsverlauf zu beurteilen und zu dokumentieren. Eines der Ergebnisse dieser Untersuchung war, dass bei dem weit überwiegenden Teil der

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe der postoperative Heilungsverlauf bereits weitgehend abgeschlossen war. Die Fachinformation sieht deshalb eine 7-tägige Behandlungsdauer vor und empfiehlt nur falls notwendig eine weitere anti-entzündliche Therapie (Santen 2020). Santen möchte betonen, dass es sich dabei um eine ursprünglich nicht erwartete, besonders schnelle Wirkung der neuen Kombination Levofloxacin/Dexamethason handelte und diese Ergebnisse daraufhin Eingang in die Fachinformation gefunden haben. **Vorgeschlagene Änderung**: Eine Herabsetzung der Aussagesicherheit auf Anhaltspunkt ist nicht gerechtfertigt. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird mit Hinweis eingestuft.	
S.12	**2. Dosierung der Prüfmedikation** **IQWiG-Argumentation:** *Die Gabe von Levofloxacin/Dexamethason und Tobramycin/Dexamethason erfolgte in der Studie LEADER-7 zu festen Uhrzeiten alle 5 Stunden (jeweils ± 30 Minuten) mit einer Unterbrechung von 23 Uhr bis 8 Uhr. Für Levofloxacin/Dexamethason weicht dies insofern von der Fachinformation ab, als die Fixkombination alle 6 Stunden verabreicht werden soll. Für Tobramycin/Dexamethason ist laut der Fachinformation eine Dosiserhöhung*	Bei der Behandlung von Infektionen und Entzündungen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen handelt es sich um eine Akuttherapie, die im Allgemeinen nur wenige Tage und Wochen umfassen sollte. Genauere Angaben zu Therapiedauer sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Behandlungsdauer ist patientenindividuell unterschiedlich.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf 1 Tropfen alle 2 Stunden während der Wachphasen in den ersten 24 bis 48 Stunden sowie die Reduktion der Anwendungsfrequenz in Abhängigkeit von der Verbesserung der klinischen Symptome möglich. Inwieweit dies in der Studie LEADER-7 erlaubt war, geht nicht aus dem Studienprotokoll hervor. **Anmerkung**: Die Uhrzeiten der Gabe von Levofloxacin/Dexamethason wurden an den Tag/Nacht-Rhythmus der Patienten angepasst. Eine genaue Gabe alle 6 Stunden hätte eine nächtliche Gabe, inklusive Aufwecken der Patienten bedeutet. Ein derartiges Schema hätte unter Umständen zu Beeinträchtigungen der Adhärenz führen können. Das in der Studie durchgeführte Medikationsschema wurde von der Zulassungsbehörde BfArM als adäquate Umsetzung der 6-stündlichen Gabe akzeptiert. Bei der zweistündlichen Gabe von Tobramycin/Dexamethason handelt es sich um eine optionale Variation der Standarddosierung. Die behandelnden Ärzte der Studie LEADER-7 wurden zu diesem Dosierungsschema nicht ermutigt. **Vorgeschlagene Änderung**: Die Studie LEADER-7 wird vollumfänglich akzeptiert. Die Dosierung der Prüfmedikation erfolgte entsprechend der Zulassung.	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.13 S.13	**3. Notwendigkeit einer postoperativen antibiotischen Prophylaxe** **IQWiG-Argumentation**: *Insgesamt sind die Einschlusskriterien der Studie LEADER-7 nicht darauf ausgelegt, Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für beispielsweise eine Endophthalmitis zu untersuchen, zumal Patientinnen und Patienten mit Komplikationen bei der Kataraktoperation ausgeschlossen waren.* *Zusammenfassend ist unklar, ob bei allen Patientinnen und Patienten in der Studie LEADER-7 eine postoperative antibiotische Prophylaxe-Therapie angezeigt war. Allerdings lassen sich aus den vorliegenden Leitlinien auch keine klaren Kriterien für oder gegen eine prophylaktische Gabe ableiten. Daher wird die Eignung der Studie LEADER-7 nicht grundsätzlich infrage gestellt. Die Aussagesicherheit der Studie LEADER-7 ist jedoch schon allein aus diesem Grund eingeschränkt.* **Anmerkung**: Bei den Patienten der Studie LEADER-7 handelte es sich um eine ältere Risikopopulation. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug etwa 72 Jahre, gut 43 % waren älter als 75 Jahre. Hinzu kommen zahlreiche Begleiterkrankungen, die das Risiko für postoperative Komplikationen wie z. B. Infektionen erhöhen. So litten etwa 57 % der teilnehmenden Patienten an Hypertonie, etwa 17 % hatten einen Diabetes mellitus, 15 % eine	Eine standardmäßige präoperative antiseptische Behandlung mit Povidon-Iod wurde nur bei rund 68 % der Personen dokumentiert, weitere circa 5 % erhielten eine präoperative antiseptische Behandlung mit Picloxydin. Nach 7 Behandlungstagen erfolgte eine ophthalmologische Untersuchung, wobei bei dem überwiegenden Teil der Personen der postoperative Heilungsverlauf bereits weitgehend abgeschlossen war. Es bleibt fraglich, ob bei allen Personen in der Studie eine postoperative antibiotische Prophylaxe-Therapie angezeigt war.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypercholesterinämie, 14 % Herzerkrankungen und 8 % eine Hypothyreose. In Anbetracht des fortgeschrittenen Alters und der zahlreichen Begleiterkrankungen kann von einem erhöhten postoperativen Infektionsrisiko ausgegangen werden, das eine postoperative antibiotische Prophylaxe nicht nur rechtfertigt, sondern auch erforderlich macht. In verschiedenen Arbeiten und Reviews wurden Risikofaktoren für postoperative schwere Entzündungen (Endophthalmitis) identifiziert, u.a. hohes Alter, intraoperative Komplikationen, männliches Geschlecht, Linsentyp (Cao 2013), Erfahrung des Chirurgen (ESCRS 2007), Diabetes (Grzybowski 2019; Nowak 2019) und weitere. Es ist schwierig, Patienten prospektiv zu identifizieren, bei denen auf diese Prophylaxe hätte verzichtet werden können. Aber auch der Einschluss einiger weniger Patienten ohne unbedingtes Prophylaxe-Erfordernis beeinträchtigt die Aussagekraft des Vergleiches zwischen Levofloxacin/Dexamethason und Tobramycin/Dexamethason nicht, da es sich bei LEADER-7 um eine randomisierte Studie handelte und deshalb von einer Gleichverteilung solcher Patienten in beiden Studienarmen ausgegangen werden kann. Da deshalb keine Verzerrung der Ergebnisse erwartet werden kann, ist aus Sicht von Santen eine Herabstufung der Aussagekraft von Hinweis auf Anhaltspunkt nicht gerechtfertigt. **Vorgeschlagene Änderung**:	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird mit Hinweis eingestuft. Die Indikationsstellung für die postoperative antibiotische Prophylaxe war angemessen.	
S. 26	**4. Nicht berücksichtigte Endpunkte** • **Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung** • **Konjunktivale Hyperämie** • **Erfordernis einer Notfalltherapie** • **Augeninnendruck** **IQWiG-Argumentation**: Die Endpunkte „Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung“, „Erfordernis einer Notfalltherapie“ und „Augeninnendruck“ wurden in der Nutzenbewertung nicht erwähnt und ihr Ausschluss nicht begründet. *Anstelle dieses von Prüfärztinnen und Prüfärzten bewerteten Endpunkts (Anm: die konjunktivale Hyperämie) wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt Rötung der Bindehaut betrachtet, der als Einzelitem des TOSS erhoben wurde.* **Anmerkung**: *Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung*	In der Studie LEADER-7 wurde die patientenberichtete okulare Symptomatik mit dem Instrument TOSS erhoben. Der TOSS umfasst die patientenberichtete Beurteilung von 3 okularen Symptomen: Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut und Tränenbildung. Das Auftreten und die Schwere jedes Symptoms wurden an den Tagen 4, 8 und 15 der Studie mit einem Score von 0 bis 3 Punkten bewertet. Der okulare Schmerz- / Diskomfort-Score ist eine patientenberichtete Beurteilung von okularen Schmerzen und Beschwerden. Auch hier wurde der Schweregrad der Symptome an den Tagen 4, 8 und 15 der Studie mit einem Score von 0 bis 3 Punkten bewertet. Für die Endpunkte Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut, Tränenbildung und okularer Schmerz / Diskomfort (jeweils als Symptomfreiheit betrachtet) zeigen sich zu keinem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Da die Subgruppe der Personen mit Diabetes nicht präspezifiziert war, erfolgte keine gesonderte Auswertung der Daten.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei diesem Endpunkt handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie LEADER-7. Der Endpunkt wurde mittels Spaltlampenmikroskop von verblindeten Untersuchern valide erhoben. Eine Augenvorderkammerentzündung stellt eine schwere Komplikation einer Kataraktoperation dar. Neben den direkten, für den Patienten unmittelbar spürbaren Folgen, wie z.B. eine Abnahme der Sehschärfe als Folge von Trübungen und/oder Flare, können sich solche Entzündungen auch zu einer Endophthalmitis weiterentwickeln. Der Endpunkt erlaubt deshalb direkte, für den Patienten unmittelbar bedeutsame Aussagen über den Erfolg von Operation und postoperativer Nachbehandlung, ist patientenrelevant und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. *Konjunktivale Hyperämie* Einer konjunktivalen Hyperämie kommt in der frühen postoperativen Phase nach Kataraktoperationen gerade bei Risikopatienten wie z. B. Patienten mit Diabetes mellitus eine besondere Bedeutung zu. Diese Patienten haben aufgrund ihrer Grunderkrankung ein hohes postoperatives Risiko für Infektionen und Entzündungen, für die eine konjunktivale Hyperämie ein Anzeichen sein kann. Für die Erfassung und die Einleitung einer anschließenden Behandlung kommt es auf die fachliche augenärztliche Begutachtung an, die nicht durch die Selbstbeurteilung der Patienten (Rötung) zu ersetzen ist. Deshalb stellt die Reduktion der konjunktivalen Hyperämie bei Patienten mit Diabetes in der frühen postoperativen Phase nach Kataraktoperation einen wichtigen Erfolgsfaktor dar.	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine konjunktivale Hyperämie verursacht nicht nur Symptome, sondern ist zudem direkt sichtbar und beeinträchtigt damit den Patienten, beispielsweise weil von anderen eine ansteckende Krankheit (z.B. eine Bindehautentzündung) vermutet wird. Dadurch ist die unmittelbare Patientenrelevanz gegeben. Eine moderate oder starke konjunktivale Hyperämie kann auch in der sozialen Interaktion stigmatisierend sein. *Erfordernis einer Notfalltherapie* Die Durchführung einer Notfalltherapie bedeutet, dass die ursprüngliche Behandlung nicht den gewünschten Erfolg hatte und der Patient eine weitere, potenziell belastende Behandlung erhält, um postoperativ den Erfolg der Kataraktoperation zu sichern. Das geht grundsätzlich mit direkten Einschränkungen und Belastungen des Patienten einher, wird von ihm direkt bemerkt und ist deshalb als patientenrelevant einzustufen. *Augeninnendruck* Steigerungen des Augeninnendrucks können sowohl eine postoperative Komplikation darstellen als auch durch die antiinflammatorische Dexamethason-Therapie ausgelöst werden. Ein erhöhter Augeninnendruck ist unmittelbar behandlungspflichtig und direkt patientenrelevant, da die Entwicklung eines die Sehkraft gefährdenden Glaukoms droht. **Vorgeschlagene Änderung**:	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Endpunkte „Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung“, „konjunktivale Hyperämie“, „Erfordernis einer Notfalltherapie“ und „Augeninnendruck“ sind unmittelbar patientenrelevant und werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen.	
S. 23 S. 26	**5. Berücksichtigung von Subgruppenanalysen, Ableitung eines Zusatznutzens für die Subgruppe „Diabetes mellitus“** **IQWiG-Argumentation**: *In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:* ▪ *Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)* ▪ *Geschlecht (weiblich, männlich)* *...der (Anm: der pU) insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Levofloxacin/Dexamethason ableitet. Dies begründet der pU mit der Reduktion der konjunktivalen Hyperämien zum ersten der 3 Erhebungszeitpunkte bei Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.* **Anmerkung**: Im Dossier wurden neben den betrachteten Subgruppenmerkmalen zusätzlich Subgruppen für die Merkmale „Region“ und „Diabetes mellitus“	Da die Subgruppe der Personen mit Diabetes nicht präspezifiziert war, erfolgte keine gesonderte Auswertung der Daten.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	präsentiert. Besondere Relevanz kommt aus Sicht von Santen der Subgruppe „Diabetes mellitus“ zu. Diese Patienten leiden an einer chronischen Erkrankung, die regelmäßig mit einem erhöhten Risiko für Infektionen und andere Komplikationen einhergeht. Seit langem ist bekannt, dass ein systemischer Diabetes mellitus zu einer erhöhten Infektionshäufigkeit führt: das gilt auch am Auge für die Endophthalmitis nach Katarakt-Operation (Grzybowski 2019; Nowak 2019). Es ist deshalb von großem Interesse zu analysieren, ob Levofloxacin/Dexamethason Patienten mit Diabetes nach Kataraktoperationen besser vor Komplikationen wie Infektionen schützen kann als Tobramycin/Dexamethason und ob das Merkmal „Diabetes mellitus“ als ein Effektmodifikator angesehen werden sollte. *Konjunktivale Hyperämie*: Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einem konjunktivalen Hyperämie-Score = 0“ an Tag 4 (Visite 3) zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „Diabetes mellitus“ (p für Interaktionen =0,0216). Patienten mit Diabetes mellitus hatten bei Behandlung mit Levofloxacin/Dexamethason signifikant häufiger einen konjunktivalen Hyperämie-Score von 0 als Patienten, die Tobramycin/Dexamethason erhielten (Relatives Risiko: 1,24 [95 %-KI: 1,05; 1,47], p=0,0102). Für Patienten ohne Diabetes mellitus zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Tatsache, dass diese Effektmodifikation an Tag 8	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und Tag 15 nicht mehr beobachtet wurde, spricht nicht gegen die klinische Bedeutung und die Patientenrelevanz. Gerade in der frühen postoperativen Phase ist ein effektiver Schutz vor Entzündungen von besonderer Bedeutung. Diese Beobachtung ist im Übrigen konsistent mit der statistisch signifikanten Interaktion für das Merkmal Diabetes mellitus im Rahmen des patientenberichteten TOSS-Einzelsymptoms “Rötung“ (siehe unten). Es handelt sich um eine klinische bedeutsame, patientenrelevante Effektmodifikation, die in der Lage ist, eine Patientengruppe zu differenzieren, die einen besonderen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen aufweist. **Vorgeschlagene Änderung**: Das Subgruppenmerkmal „Diabetes mellitus“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt konjunktivale Hyperämie, Subgruppe Patienten mit Diabetes mellitus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.	
	6. Erhebung des Endpunkts TOSS **IQWiG-Argumentation**: *Der TOSS umfasst die patientenberichtete Beurteilung von 3 okularen Symptomen: Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut und Tränenbildung. Das Auftreten und die Schwere jedes Symptoms wurde von der Patientin /*	In der Studie LEADER-7 wurde die patientenberichtete okulare Symptomatik mit dem Instrument TOSS erhoben. Der TOSS umfasst die patientenberichtete Beurteilung von 3 okularen Symptomen: Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut und Tränenbildung. Das Auftreten und die Schwere jedes Symptoms wurden an den Tagen

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.17, S.18, S.22	*dem Patienten an den Tagen 4, 8 und 15 der Studie mit einem Score von 0 bis 3 Punkten bewertet (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer). Die Frage, die den Patientinnen und Patienten zur Erfassung ihrer Symptomatik gestellt wird, beinhaltet nicht, welcher Zeitraum von den Patientinnen und Patienten bei der Beantwortung der Frage betrachtet werden sollte. Aufgrund der engmaschigen Erhebung jeweils im Abstand von wenigen Tagen wird nicht davon ausgegangen, dass dies im vorliegenden Fall einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat.* *Zusätzlich zu den Auswertungen zum Gesamtscore stellt der pU in Modul 4 A zu den 3 okularen Einzelsymptomen jeweils Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Symptomen vor. Abweichend vom Vorgehen des pU werden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.* **Anmerkung**: Im Rahmen der Studie LEADER-7 wurde der TOSS an den Tagen 4, 8 und 15 erhoben. Aufgrund des sehr kurzen Intervalls zwischen den Untersuchungen macht es keinen Sinn, den Zeitraum, auf den sich die Frage bezieht, speziell einzugrenzen. Die Frage nach der Symptomatik bezog sich auf den Zeitraum seit der vorausgegangenen Visite. Der dargestellte Anteil der Patienten mit einem TOSS von 0 bedeutet zudem, dass alle drei Symptome nicht vorlagen, d.h. der Patient war	4, 8 und 15 der Studie mit einem Score von 0 bis 3 Punkten bewertet. Der okulare Schmerz- / Diskomfort-Score ist eine patientenberichtete Beurteilung von okularen Schmerzen und Beschwerden. Auch hier wurde der Schweregrad der Symptome an den Tagen 4, 8 und 15 der Studie mit einem Score von 0 bis 3 Punkten bewertet. Für die Endpunkte Jucken / Brennen, Rötung der Bindehaut, Tränenbildung und okularer Schmerz / Diskomfort (jeweils als Symptomfreiheit betrachtet) zeigen sich zu keinem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	symptomfrei. Damit ist dieser Endpunkt zusätzlich zu den Einzelsymptomen (augenscheinlich) valide und patientenrelevant. **Vorgeschlagene Änderung**: Der okulare Symptom-Gesamtscore (TOSS) wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen.	
S. 18	**7. TOSS-Einzelsymptome: Subgruppenanalysen** **IQWiG-Argumentation**: *Zusätzlich zu den Auswertungen zum Gesamtscore (*Anm: des TOSS*) stellt der pU in Modul 4 A zu den 3 okularen Einzelsymptomen jeweils Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Symptomen vor. Abweichend vom Vorgehen des pU werden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.* **Anmerkung**: Santen begrüßt den Einschluss der drei okularen Einzelsymptome des TOSS in die Nutzenbewertung. Da im Dossier primär der Gesamtscore analysiert wurde, wurden für die Einzelsymptome keine Subgruppenanalysen berechnet. Diese Analysen erfolgten zwischenzeitlich und die Ergebnisse werden an dieser Stelle präsentiert (Santen 2021b):	Da die Subgruppe der Personen mit Diabetes nicht präspezifiziert war, erfolgte keine gesonderte Auswertung der Daten.

Tabelle 2: Ergebnis der Interaktionstermini der Subgruppenanalysen für die drei okularen Einzelsymptome des TOSS in der Studie LEADER-7

Endpunkt	Zeit-punkt	Alter	Ge-schlecht	Diabetes mellitus	Region
Jucken/ Brennen (Score = 0)	Tag 4	0,2241	0,2854	0,4660	0,9076
	Tag 8	0,8331	0,1683	0,7345	0,6977
	Tag 15	0,6679	0,2437	0,4259	0,7286
Rötung (Score = 0)	Tag 4	0,7531	0,5540	**0,0266**	0,4566
	Tag 8	0,3769	0,6147	0,3029	0,5916
	Tag 15	0,4919	0,8438	0,0729	0,9698
Tränenbildung (Score = 0)	Tag 4	0,8427	0,2429	0,2146	0,9773
	Tag 8	0,0830	0,9910	0,0696	0,2923
	Tag 15	0,2923	0,8344	0,1368	0,6817

Die Subgruppenanalysen zeigen für das Einzelsymptom Rötung (Anteil der Patienten mit einem Score=0) am Tag 4 für das Merkmal Diabetes mellitus eine signifikante Interaktion.

Tabelle 3: Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem Score = 0 für das TOSS-Symptom Rötung an Tag 4 (Visite 3) gemäß Diabetesstatus in der Studie LEADER-7

Studie	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Diabetesstatus								
Kein Diabetes	328	295 (89,9)	325	289 (88,9)	1,11 [0,68; 1,83]	1,01 [0,96; 1,07]	0,010 [-0,04; 0,06]	0,6731

Diabetes	67	64 (95,5)	68	55 (80,9)	5,04 [1,37; 18,6]	1,18 [1,04; 1,34]	0,146 [0,04; 0,25]	0,0088
Interaktionstest								*0,0266*

Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin

Wie die Subgruppenanalyse zeigt, ist der Anteil der Patienten mit einem Score=0 (Beschwerdefreiheit) für das TOSS-Symptom Rötung bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe signifikant höher als in der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe. Das relative Risiko beträgt 1,18 [95 %-KI: 1,04; 1,34], p=0,0088. Bei Patienten ohne Diabetes mellitus wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Die Tatsache, dass diese Effektmodifikation an Tag 8 und Tag 15 nicht mehr beobachtet wurde, spricht nicht gegen die klinische Bedeutung und die Patientenrelevanz. Gerade in der frühen postoperativen Phase ist ein effektiver Schutz vor Entzündungen (Rötungen) von besonderer Bedeutung. Diese Beobachtung ist im Übrigen konsistent mit der statistisch signifikanten Interaktion für das Merkmal Diabetes mellitus im Rahmen des von den Prüfärzten erfassten Symptoms „konjunktivale Hyperämie“.

Es handelt sich um eine klinische bedeutsame, patientenrelevante Effektmodifikation, die in der Lage ist, eine Patientengruppe zu differenzieren, die einen besonderen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen aufweist.

Vorgeschlagene Änderung:

Für den patientenberichteten Endpunkt Rötung, Subgruppe Patienten mit Diabetes mellitus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.18	**8. Nebenwirkungen (lokale Verträglichkeit)** **IQWiG-Argumentation**: *In der Studie LEADER-7 wurde auch die lokale Verträglichkeit anhand einer 4-stufigen Skala durch die Patientin / den Patienten selbst bewertet. Mit dem Endpunkt der lokalen Verträglichkeit wurde die allgemeine Verträglichkeit sowie die 3 einzelnen UEs Brennen, Stechen und verschwommenes Sehen beurteilt.* *Die genannten UEs überschneiden sich teilweise mit den Symptomen, die bereits mit dem TOSS erhoben werden. Zudem liegen keine Informationen dazu vor, wie die konkrete Erhebung mit Bezug auf die lokale Verträglichkeit, beispielsweise durch einen zeitlichen Bezug zur Applikation, erfolgt ist. Daher werden die Endpunkte zur lokalen Verträglichkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen*. **Anmerkung**: Mit dem Endpunkt lokale Verträglichkeit wurden detaillierte Informationen zur generellen Verträglichkeit (global evaluation) und in Bezug auf drei spezifische Anzeichen lokaler Unverträglichkeit beurteilt. Die Erfassung dieses Endpunktes erfolgte primär zur Dokumentation der Sicherheit der Behandlung und unterscheidet sich somit grundsätzlich von der Erhebung des TOSS, mit dem die Wirksamkeit der Behandlung beurteilt werden sollte. Die beiden Endpunkt-Komponenten Stechen und verschwommenes Sehen	Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	haben darüber hinaus im TOSS auch keine Entsprechung, lediglich bei der Komponente Brennen wäre eine solche Überschneidung denkbar. Aufgrund des sehr kurzen Intervalls zwischen den Untersuchungen machte es keinen Sinn, den Zeitraum, auf den sich die Verträglichkeitsbeurteilung bezieht, weiter einzugrenzen. Ein darüberhinausgehender zeitlicher Bezug zur Applikation wurde aufgrund der häufigen Gabe der Prüfmedikation (viermal täglich) ebenfalls nicht als sinnvoll erachtet und deshalb nicht speziell definiert. Santen ist der Ansicht, dass die lokale Verträglichkeit als eingeständiger Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollte. **Vorgeschlagene Änderung**: Der Endpunkt lokale Verträglichkeit wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen.	
S. 10	**9. Anzahl der teilnehmenden Zentren** **IQWiG-Argumentation:** *Laut den Angaben in der Publikation zur Studie LEADER-7 [5] waren es 53 Zentren.* **Anmerkung:**	Wird zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ursprünglich war vorgesehen, 55 Zentren in die Studie einzubeziehen. Von diesen 55 Zentren schlossen jedoch nur 51 Zentren Patienten in die Studie ein. **Vorgeschlagene Änderung:** Es wird festgestellt, dass sich 51 Zentren an der Studie beteiligten.	
S. 15	**10. Verblindung behandelnde Personen** **IQWiG-Argumentation:** *In Tabelle 9 gibt das IQWiG an, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.* **Anmerkung:** In Modul 4 wurde in der entsprechenden Tabelle (Tabelle 4-13) ja/nein angegeben. Das „ja“ bezog sich auf die verblindeten Endpunkterheber. **Vorgeschlagene Änderung:** Keine	Wird zur Kenntnis genommen
S.22	**11. Endophthalmitis** **IQWiG-Argumentation**:	Der Endpunkt Endophthalmitis wurde an den Tagen 4, 8 und 15 der Studie erfasst. Die Diagnose einer Endophthalmitis basierte auf

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es trat keine Endophthalmitis während der Studie auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. *Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet. Als Begründung führt der pU eine Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer durch die Gabe von Levofloxacin/Dexamethason und die aus seiner Sicht damit verbundenen klinischen Vorteile und reduzierte Risiken für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen an.* **Anmerkung**: Mit der Studienbehandlung konnte in beiden Behandlungsgruppen vollständig verhindert werden, dass sich eine Endophthalmitis entwickelte. Das spricht für den Erfolg der postoperativen Prophylaxe mit einem Antibiotikum (Levofloxacin oder Tobramycin) plus Dexamethason. Dieses insgesamt begrüßenswerte Ergebnis erlaubt zunächst keine direkten Schlussfolgerungen zur Überlegenheit eines der beiden Therapieregime. Die Endophthalmitis ist eine sehr schwerwiegende Infektion, die nach Kataraktoperationen dank der heutigen Präventionsverfahren in einer Inzidenz von weniger als 1:1000 auftritt (AAO 2016). Entsprechend benötigt eine Studie mindestens mehrere 1000 Teilnehmer, um einen Unterschied für diesen hochrelevanten Endpunkt zeigen zu können. Es war deshalb bei	einer klinischen Beurteilung von Symptomen wie geschwollenen Augenlidern, Augenschmerzen, Bindehauthyperämie, verminderter Sehschärfe und Glaskörpertrübungen mittels Spaltlampenuntersuchung sowie auf der mikrobiologischen Testung von Bindehaut- oder Hornhautabstrichen. Während der Studie trat keine Endophthalmitis auf.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Studienplanung von vornherein klar, dass sich im höchst patientenrelevanten Endpunkt „Endophthalmitis“ kein Unterschied zeigen wird. Deshalb ist die Betrachtung weiterer Punkte wie die Resistenzsituation und das Wirkspektrum der verwendeten Antibiotika so wichtig. Maßgeblich sowohl für die ophthalmologische Praxis als auch für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind wegen der sich ständig ändernden antibiotischen Resistenzsituation nicht nur die Ergebnisse in der Studie, sondern auch die Aktivität der untersuchten Antibiotika gegen die in der Praxis zu erwartenden aktuellen und künftigen Infektionserreger, einschließlich potenziell resistenter Mutanten. Die Studie LEADER-7 erlaubt insofern nur Aussagen zur Effektivität gegen die zum Studienzeitpunkt zirkulierenden Erreger und ihre aktuellen Mutationen. An dieser Stelle kommt der Einführung von Levofloxacin (in Kombination mit Dexamethason) in die Ophthalmologie aufgrund des breiten Wirkungsspektrums eine besondere Bedeutung zu, erweitert es doch das antibiotische Arsenal der operativ tätigen Ophthalmologen um eine effektive Substanz mit geeignetem Wirkspektrum. Das ermöglicht potenziell eine Reduktion der Inzidenz von Endophthalmitiden und stellt nach Ansicht von Santen einen bedeutsamen Zusatznutzen dar, der sich aber nicht quantifizieren lässt. Da sich diese Aussage jedoch nur aus der Resistenzsituation und nicht aus einer RCT ableiten lässt, sollte die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen mit Anhaltspunkt eingestuft werden.	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der antibiotischen Resistenzsituation und Zuerkennung eines Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt Endophthalmitis.	
S.26	**12. Ableitung eines Zusatznutzens aufgrund von verkürzter Behandlungsdauer und antibiotischer Resistenzsituation, Relevanz der antibiotischen Resistenzsituation** **IQWiG-Argumentation**: *Als weitere Begründung für die Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens verweist der pU neben einer Verkürzung der antibiotischen sowie der gesamten Behandlungsdauer insbesondere auf die Betrachtung der Resistenzsituation. Hierzu zieht der pU überwiegend in vitro-Daten zur Resistenzentwicklung heran, wertet diese allerdings nicht systematisch aus.* *In seiner Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich der pU auf die dynamische Resistenzsituation in der Ophthalmologie, die aus seiner Sicht eine ausreichende Auswahl von Antibiotika benötige. Aufgrund des breiten Wirksamkeitsprofils misst der pU Levofloxacin hierbei eine besondere Bedeutung zu. Diese Aussagen sind allerdings nicht relevant für die Fragestellung der frühen Nutzenbewertung, sondern für die der Zulassung.*	Zusammenfassend zeigen sich in den Ergebnissen zur Mortalität sowie in den Ergebnissen zur Morbidität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Levofloxacin/Dexamethason gegenüber Tobramycin/Dexamethason insgesamt keine Vor- oder Nachteile ableiten. Ein Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Levofloxacin/Dexamethason für Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tobramycin/Dexamethason folglich nicht belegt.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schließlich ist auch zu erwarten, dass sich relevante Unterschiede in der Resistenz auch im Auftreten von okularen Infektionen widerspiegeln. **Anmerkung**: Die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer neuen antibiotischen Therapie sollte auch in der Ophthalmologie nicht allein aufgrund von Vergleichsstudien mit anderen Antibiotika, die aus ethischen Gründen in der Regel mit dem Ziel des Nachweises der Nicht-Unterlegenheit konzipiert werden, erfolgen. Dies ergibt sich aus dem 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO), wonach bei der Bewertung von Antibiotika zusätzlich zur Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte die Resistenzsituation berücksichtigt werden soll (G-BA 2021). Das Konzept von Nicht-Unterlegenheitsstudien erschwert das Erfassen relevanter Unterschiede im Auftreten okularer Infektionen, da Patienten, die von einer neuen antibiotischen Intervention mehr profitieren könnten als von der alten, aus ethischen Gründen (mögliche Untertherapie) nicht primär in solche Studien einbezogen werden. Die dynamischen Entwicklungen zur antibiotischen Resistenz und die Resistenzprofile wichtiger Erreger ophthalmologischer Infektionen wurden bereits im Dossier detailliert beschrieben (siehe Modul 4). Dabei zeigte sich, dass in der Ophthalmologie – wie auch in anderen Bereichen der Medizin – die Gefahr der Entwicklung von Resistenzen gegenüber Antibiotika erheblich ist und sich die Lage zunehmend verschärft. Die antibiotischen	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Resistenzraten nahmen dabei nicht nur im Zeitverlauf zu, sondern hingen zumindest teilweise auch mit dem Lebensalter der Patienten zusammen, was insbesondere für *Staphylococcus aureus*, MRSA und koagulasenegative Staphykokokken (CoNS) galt. Auch die Ophthalmologie benötigt deshalb neue Antibiotika, um mit den Resistenzentwicklungsprozessen Schritt halten zu können. Diese Befunde sind aus Sicht von Santen nicht nur für die Zulassung, sondern auch für die Frühe Nutzenbewertung relevant. Das folgt bereits aus der G-BA-Verfahrensordnung, die eine Berücksichtigung der Resistenzsituation bei der Bewertung von Antibiotika ausdrücklich festgelegt hat (G-BA 2021). Aufgrund des vorteilhaften antibiotischen Wirkprofils von Levofloxacin liegt deshalb ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen der neuen Therapieoption gegenüber bisherigen antibiotischen Therapien in der Ophthalmologie vor. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens lässt sich jedoch auf der Basis der vorliegenden Evidenz nicht quantifizieren. **Vorgeschlagene Änderung**: Die Entwicklung der Resistenzsituation wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Auf Basis der sich dynamisch entwickelnden Resistenzsituation und des vorteilhaften antibiotischen Wirkprofils von Levofloxacin wird für die Kombination Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.30 S.35	**13. Größe der Zielpopulation** **IQWiG-Argumentation:** *Der pU nimmt an, dass ein Anstieg der Katarakt-Operationen in Deutschland von 2011 bis 2017 vorliegt. Es ist darauf hinzuweisen, dass er diesen Anstieg im Rahmen der Herleitung für das Jahr 2021 nicht berücksichtigt.* *Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass gemäß den Angaben des G-BA davon ausgegangen wird, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten infrage kommen, für die eine antibiotische Therapie angezeigt ist. Allerdings ist nicht grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten eine postoperative antibiotische Therapie angezeigt (weitere Angaben hierzu finden sich in Abschnitt 2.3.2). Dies wird vom pU bei der Herleitung der Zielpopulation nicht thematisiert.* *Unter Berücksichtigung, dass eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Katarakt-Operation nicht grundsätzlich angezeigt ist, ist jedoch von einer niedrigeren Anzahl in der GKV-Zielpopulation auszugehen.* **Anmerkung:**	Die Angaben in der Stellungnahme im Vergleich zu den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier stellen trotz bestehender Unsicherheiten, eine geeignetere Annäherung an die Anzahl der Personen in der GKV-Zielpopulation dar. Bei der berechneten Obergrenze ist jedoch tendenziell von einer Überschätzung auszugehen.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Als Annäherung zur Größe der Patientenpopulation „mit einem besonderen Risiko für eine Infektion, die eine postoperative antibiotische Prophylaxe benötigt“, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse im Auftrag von Santen durchgeführt (Data to Decision AG 2021). Dabei wurden GKV-Patienten mit Kataraktoperation identifiziert, welche entweder eine Fixkombination aus Antibiotikum plus einer antiphlogistischen Therapie (55,02 % aller Patienten mit Katarakt-OP), oder eine Monotherapie oder freie Kombinationstherapie aus Steroid (S01BA), NSAID (S01BC), Antibiotikum (S01AA) bzw. eine Fixkombination aus Steroid und Antiinfektivum (22,72 % aller Patienten mit Katarakt-OP) erhalten haben. Es wird die Annahme getroffen, dass Patienten mit einem besonderen Risiko für eine Infektion, die gemäß Leitlinien eine postoperative antibiotische Prophylaxe benötigen, im Versorgungskontext auch eine adäquate Behandlung erhalten. Somit ist die Schätzung der Größe der Zielpopulation von Ducressa anhand der tatsächlichen Verordnungsdaten eine plausible Annäherung. Somit ergeben sich als Annäherung für das Jahr 2021 454.078 bis 810.775 GKV-Patienten mit Kataraktoperation mit einem besonderen Risiko für eine Infektion, die eine postoperative antibiotische Prophylaxe benötigen (Data to Decision AG 2021; Santen 2021a). Diese Annäherung stellt tendenziell eine Überschätzung dar. Zum einen sind in der Obergrenze auch Patienten enthalten, die lediglich eine antibiotische Monotherapie oder antiphlogistische Monotherapie erhalten haben und somit nicht im AWG	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Ducressa sind, da in den Verordnungsdaten nicht zwischen freien Kombinationen versus Monotherapien getrennt werden kann. Zum anderen decken nicht alle Präparate innerhalb der festgelegten Substanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie das AWG von Ducressa ab. **Vorgeschlagene Änderung:** Santen bittet den G-BA, die Anzahl von 454.078 bis 810.775 GKV-Patienten mit Kataraktoperationen im AWG von Ducressa, d.h. Patienten mit einem besonderen Risiko für Infektion, die eine postoperative antibiotische Prophylaxe benötigen, zu berücksichtigen.	
S. 32	**14. Spezielle Kostenaspekte der zVT** **IQWiG-Argumentation**: *Die Kostenangaben für weitere mögliche Kombinationstherapien fehlen.* **Anmerkung**: Wie im Dossier ausgeführt, sind innerhalb der zVT im AWG von Ducressa ausschließlich solche Präparate relevant, die in kombinierter Anwendung das AWG von Ducressa hinsichtlich folgender Kriterien abdecken: • „Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen“, • „Vorbeugung von Infektionen“ und	Siehe Kostendarstellung Tragende Gründe.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• „nach Augenoperation“. Auf Basis dieser Kriterien erfüllen bei den Fixkombinationen die Präparate Tobradex® Augentropfen (Tobramycin plus Dexamethason) und ISOPTO-MAX® (Dexamethason, Neomycinsulfat, Polymyxin-B-sulfat) vollumfänglich das AWG von Ducressa (Novartis 2017, 2019). Bei den freien Kombinationen aus einer lokalen antibiotischen Therapie und einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie müssen diese in kombinierter Anwendung das AWG von Ducressa abdecken. Neben dem Kriterium „nach Augenoperation“ muss somit die antibiotische Therapie den Teil „Vorbeugung von Infektionen“ und die antiphlogistische Mono- oder Kombinationstherapie den Teil „Vorbeugung und Behandlung von Entzündung“ des AWG von Ducressa abdecken. Bei den antibiotischen Therapien erfüllt Polyspectran® Augentropfen (Polymyxin-B-sulfat, Neomycinsulfat, Gramicidin) das Kriterium der Vorbeugung von Infektionen nach einer Augenoperation gemäß AWG von Ducressa (Infectopharm 2019). Bei den antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapien erfüllen die Dexamethason-Präparate DEXA EDO® Augentropfen, DEXA-OPHTHAL Augentropfen, DEXA-OPHTHAL sine Augentropfen, das Nepafenac-Präparat NEVANAC® Augentropfen und die Ketorolac-Präparate ACULAR® Augentropfen, Ketorolac Micro Labs Augentropfen und KetoVision Augentropfen das Kriterium der Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen nach einer Augenoperation gemäß	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AWG von Ducressa (Allergan 2019; Mann 2019a, 2019b; Micro Labs 2019; Novartis 2018a, 2018b; OmniVision 2016; Winzer 2018). Auch der G-BA hat in seiner finalen Niederschrift darauf hingewiesen, dass zum einen die zVT in kombinierter Anwendung das AWG von Ducressa abdecken muss und zum anderen, dass innerhalb der Fixkombinationen gegebenenfalls einige Fertigarzneimittel dem AWG nicht vollständig entsprechen (G-BA 2020): „Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Kombination aus verschiedenen Wirkstoffen bestimmt, die in kombinierter Anwendung das AWG abdecken müssen. Die einzelnen Arzneimittel müssen nicht für das gesamte Anwendungsgebiet und können auch für übergeordnete Anwendungsgebiete wie „nach Augenoperation" zugelassen sein. Darüber hinaus wurde keine Einschränkung auf bestimmte fixe Kombinationen vorgenommen, so dass es dahingestellt bleiben kann, ob einige Fertigarzneimittel in fixer Kombination von zwei Wirkstoffen nicht vollumfänglich dem vorgeschlagenen Anwendungsgebiet entsprechen." **Vorgeschlagene Änderung**: Die Kostenangaben für alle Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vollumfänglich dem AWG von Ducressa entsprechen, wurden vollständig und korrekt angegeben.	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.33	**IQWiG-Argumentation**: *Für Dexamethason steht ein Präparat [DEXAPOS COMOD] zur Verfügung, welches mit 5 ml pro Tropfflasche wirtschaftlicher ist und einen geringeren Verwurf verursacht, als das vom pU zugrunde gelegte Präparat mit 10 ml.* **Anmerkung**: Das Präparat DEXAPOS COMOD erfüllt nicht den Bestandteil „Vorbeugung von Entzündungen“ im AWG von Ducressa und wurde daher bei der Bestimmung der wirtschaftlichsten Packung von Dexamethason nicht berücksichtigt. Ebenso wurden die Präparate DEXAFLUID Augentropfen und DEXAGEL Augentropfen nicht berücksichtigt, da sie nicht die Bestandteile „Vorbeugung von Entzündungen“ und „nach Augenoperation“ erfüllen. **Vorgeschlagene Änderung**: Die wirtschaftlichsten Packungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2020 (MwSt 19 %) wurden korrekt bestimmt.	Siehe Kostendarstellung Tragende Gründe.
S. 32	**IQWiG-Argumentation**: *Die Kombination aus Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Dexamethason wird nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.* **Anmerkung:**	Zusammenfassend kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Erwachsene Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nach Auffassung von Santen liegt das AWG der Kombination Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Dexamethason „Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, die der Behandlung mit einem Corticoid bedürfen und bei denen gleichzeitig eine durch Polymyxin-B- und/oder Neomycin-empfindliche Erreger verursachte Infektion des äußeren Auges vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse und zur Infektionsprophylaxe, periphere Keratitis, Blepharitis, Verätzungen“ (Novartis 2017) im AWG von Ducressa und ist Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. **Vorgeschlagene Änderung:** Berücksichtigung der Kombination aus Neomycinsulfat/Polymyxin-B-sulfat/Dexamethason als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin , Gentamicin4, Neomycin4) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z.B. Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und/oder NSAID z.B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac zweckmäßig ist.

Literaturverzeichnis

1. Allergan Pharmaceuticals (Allergan) 2019. *Fachinformation ACULAR® 5 mg/ml Augentropfen*: *Stand: November 2019*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/006310, abgerufen am: 02.11.2020.
2. American Academy of Ophthalmology (AAO) 2016. *Cataract in the Adult Eye Preferred Practice Pattern*. Verfügbar unter: https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/cataract-in-adult-eye-ppp-2016, abgerufen am: 25.06.2020.
3. Barry P., Cordovés L. und Gardner S. 2013. *ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions*. Verfügbar unter: https://www.escrs.org/downloads/Endophthalmitis-Guidelines.pdf, abgerufen am: 22.07.2020.
4. Cao H., Zhang L., Li L. et al. 2013. *Risk factors for acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review and meta-analysis.* PloS one 8 (8), S. e71731.
5. Data to Decision AG 2021. *Evaluation ophthalmologischer Verordnungen prävalenter Katarakt-Fälle der deutschen GKV-Bevölkerung im Rahmen der prä- und postoperativen Infektionsprophylaxe und Entzündungssprophylaxe bzw. -behandlung*.
6. Dr. Mann Pharma (Mann) 2019a. *Fachinformation Dexa EDO®*: *Stand: September 2019*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/004502, abgerufen am: 02.11.2020.
7. Dr. Mann Pharma (Mann) 2019b. *Fachinformation Dexa-Ophtal sine® 1,3 mg/ml Augentropfen*: *Stand: September 2019*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020815, abgerufen am: 02.11.2020.
8. Dr. Winzer Pharma GmbH (Winzer) 2018. *Fachinformation DEXA OPHTAL®*: *Stand: November 2018*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/012029, abgerufen am: 02.11.2020.
9. ESCRS 2007. *Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors.* Journal of cataract and refractive surgery 33 (6), S. 978–988.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-195. Levofloxacin und Dexamethason zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen*.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Verfahrensordnung Stand: 20. April 2021 des Gemeinsamen Bundesausschusses.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO_2020-10-15_iK-2021-04-20.pdf, abgerufen am: 18.05.2021.
12. Grzybowski A., Kanclerz P., Huerva V. et al. 2019. *Diabetes and Phacoemulsification Cataract Surgery: Difficulties, Risks and Potential Complications.* Journal of clinical medicine 8 (5), S. 716.
13. Infectopharm GmbH (Infectopharm) 2019. *Fachinformation Polyspectran® Tropfen*: *Stand: März 2019*. Verfügbar unter: https://infectopharm-docs.com/docs/fi-polyspectran-tropfen.pdf, abgerufen am: 02.11.2020.
14. Micro Labs GmbH (Micro Labs) 2019. *Fachinformation Ketorolac Micro Labs 5 mg/ml Augentropfen, Lösung*: *Stand: Oktober 2019*. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Ketorolac-Micro-Labs-5-mg-ml-Augentropfen-Loesung_1081498/, abgerufen am: 02.11.2020.
15. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2017. *Fachinformation ISOPTO-MAX®*: *Stand: Mai 2017*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/004077, abgerufen am: 02.11.2020.

16. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2018a. *Fachinformation NEVANAC® 1 mg/ml Augentropfensuspension*: *Stand: August 2018*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/013997, abgerufen am: 02.11.2020.
17. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2018b. *Fachinformation NEVANAC® 3 mg/ml Augentropfensuspension*: *Stand: August 2018*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/021686, abgerufen am: 02.11.2020.
18. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2019. *Fachinformation TOBRADEX®*: *Stand: August 2019*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/009429, abgerufen am: 02.11.2020.
19. Nowak M. S., Grzybowski A., Michalska-Małecka K. et al. 2019. *Incidence and Characteristics of Endophthalmitis after Cataract Surgery in Poland, during 2010-2015.* International journal of environmental research and public health 16 (12), S. 1–10.
20. OmniVision GmbH (OmniVision) 2016. *Fachinformation: KetoVision® 5 mg/ml Augentropfen, Lösung*: *Stand: Mai 2016*. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/produkte/KetoVision-5-mg-ml-Augentropfen-Loesung_540506/fachinformation, abgerufen am: 02.11.2020.
21. Santen GmbH (Santen) 2021a. *Herleitung der GKV-Zielpopulation für Levofloxacin/Dexamethason*.
22. Santen GmbH (Santen) 2021b. *Post-hoc Subgruppenanalysen. TOSS-Einzelsymptome.*
23. Santen Oy (Santen) 2020. *Fachinformation Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung. Stand September 2020*.

5.2 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Levofloxacin/Dexamethason / Ducressa®
Stellungnahme von	*Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Levofloxacin/Dexamethason (Ducressa®) ist im Anwendungsgebiet „Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen“ zugelassen. Im Indikationsgebiet stehen verschiedene antibiotische und/oder entzündungshemmende Wirkstoffe zur Verfügung. Es ist bekannt, dass die Resistenzproblematik in der modernen Antibiotikatherapie zunimmt. Dies gibt auch für die Ophthalmologie. Es besteht dementsprechend ein Bedarf nach zusätzlichen Antibiotika, dem durch die fixe Kombination Levofloxacin/Dexamethason nachgekommen wird. Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) geht in Modul 4 des Dossiers auf die Entwicklung bzgl. der Resistenzsituation und der Resistenzprofile wichtiger Erreger in der Ophthalmologie ein. Er beschreibt, dass auch in der Ophthalmologie eine erhebliche Gefahr der Resistenzentwicklung besteht, die nicht nur im Zeitverlauf, sondern auch mit zunehmendem Lebensalter steigt und insbesondere Staphylococcus aureus, MRSA und koagulasenegative Staphykokokken (CoNS) betrifft. Dies ist für die Frühe Nutzenbewertung von Belang, da bei der Zusatznutzenbewertung von Antibiotika eine Berücksichtigung der Resistenzsituation vorgesehen ist.	Zusammenfassend zeigen sich in den Ergebnissen zur Mortalität sowie in den Ergebnissen zur Morbidität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Levofloxacin/Dexamethason gegenüber Tobramycin/Dexamethason insgesamt keine Vor- oder Nachteile ableiten. Ein Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Levofloxacin/Dexamethason für Erwachsene zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tobramycin/Dexamethason folglich nicht belegt.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Einführung von Levofloxacin (in Kombination mit Dexamethason) in die Ophthalmologie erweitert das bisherige antibiotische Arsenal. Bereits aus den vorgenannten grundsätzlichen Erwägungen ergibt sich somit ein therapeutischer Mehrwert im Sinne eines Zusatznutzens. Hervorzuheben ist auch, dass sich mit der vorliegenden Fixkombination die Dauer der Antibiotikaanwendung gegenüber dem bisherigen Standard um die Hälfte reduziert, was zum einen die Adhärenz der Patienten verbessert und zum anderen das Risiko für Resistenzentwicklungen zusätzlich vermindert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Levofloxacin/Dexamethason (Ducressa®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Mai 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Levofloxacin/Dexamethason (Ducressa®) von Santen GmbH veröffentlicht. Levofloxacin/Dexamethason ist zugelassen zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen. Die anerkannten Empfehlungen und Leitlinien zur angemessenen Antibiotika-Therapie sind dabei zu berücksichtigen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin, Gentamicin, Neomycin) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie fest: Kortikosteroid, z. B. Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednoletabonat und/oder NSAID, z. B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung auf der Grundlage einer Studie mit einem Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Wird zur Kenntnis genommen

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Levofloxacin/Dexamethason D-636

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juni 2021
von 15:00 Uhr bis 15:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Santen GmbH:**

Herr Dr. Schmöller
Frau Dr. Langhorst
Herr Prof. Dr. Neubauer
Frau Böhm

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Herr Ernst

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir haben 15 Uhr und können fortfahren. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, jetzt im nicht onkologischen Therapiefeld, nachdem wir bislang fünf onkologische Anhörungen hatten, Levofloxacin und Dexamethason zur Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Santen GmbH, keine Fachgesellschaft, aber der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein Herr Dr. Schmöller, Frau Dr. Langhorst, Herr Professor Dr. Neubauer und Frau Böhm, für den BPI Herr Dr. Wilken und Herr Ernst und für den vfa Herr Dr. Rasch. Dann die Frage, ob noch jemand zugeschaltet ist, der nicht aufgerufen wurde. – Das ist erkennbar nicht der Fall. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zu adressieren, die sich im Nachgang zur Dossierbewertung des IQWiG ergeben haben. Dann würden wir, falls Bedarf besteht, in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? Herr Dr. Schmöller, bitte schön.

Herr Dr. Schmöller (Santen): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Einladung und die einführenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren! Für Santen ist es das zweite Mal, dass wir ein Produkt in der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA haben und dementsprechend an einer Anhörung teilnehmen. Santen ist ein japanisches forschendes Pharmaunternehmen mit einer mehr als 130-jährigen Geschichte. In Deutschland sind wir schon seit Ende der 1990-er Jahre auf dem Markt. Santen legt bewusst einen klaren Fokus auf die Entwicklung und die Vermarktung von ophthalmologischen Therapien.

Bevor wir in die Punkte zur Nutzenbewertung einsteigen, würde ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier im Raum sitzen und mit uns die Anhörung bestreiten. Das ist zum einen Herr Professor Dr. Aljoscha Neubauer. Er ist selbst Ophthalmologe und hat uns in medizinischen Fragestellungen bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Frau Doris Böhm ist unsere Expertin für statistische Fragestellungen und hat mit ihrem Team ebenfalls wesentlich zum Dossier beigetragen. Neben mir sitzt Frau Dr. Hanna Langhorst. Sie ist Managerin für Pricing und Market Access in Deutschland und hat dieses Projekt intern vorangetrieben. Mein Name ist Michael Schmöller. Ich bin Director für Pricing und Market Access bei Santen auf europäischer Ebene.

Lassen Sie mich nun einige Punkte zu unserem Produkt sagen. Santen sieht Ducressa sehr stark im Kontext der steigenden Antibiotikaresistenzen und auch des zunehmenden Problembewusstseins zu diesem Thema. Die WHO sieht die antibiotische Resistenz als eine der größten globalen Bedrohungen für die Menschheit. Das heißt, die Notwendigkeit, Patienten neue antibiotische Wirkstoffe bei der Behandlung und Prophylaxe von Infektionen anbieten zu können, ist aus unserer Sicht unbestritten. Ducressa ist ein Präparat zur Vorbeugung und zur Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen. Es handelt sich um Augentropfen, die als Fixdosiskombination das Antibiotikum Levofloxacin und den Entzündungshemmer Dexamethason beinhaltet. Das Antibiotikum Levofloxacin ist bislang nicht in Form von Augentropfen in dieser Indikation verfügbar.

Folgende drei zentralen Punkte zu unserem Produkt möchte ich ganz kurz hervorheben: Erstens: Ducressa bietet mit Levofloxacin ein effektives Antibiotikum, das im Kontext einer zunehmenden Resistenzbildung mit bisherigen Antibiotika einen klinischen Bedarf nach neuen effektiven Antibiotika adressiert. Als Fixdosiskombination kann Ducressa außerdem helfen, die Gefahr von Fehldosierungen, die wiederum eine Auswirkung oder im Zusammenhang mit der Resistenzentwicklungen zu sehen sind, zu reduzieren, aber auch die Adhärenz zu verbessern. Vor allem aber kann Ducressa die Dauer der postoperativen Infektionsprophylaxe verringern. Die zurzeit standardmäßige Zweiwochengabe wird auf sieben Tage verkürzt, was sich wiederum positiv auf die Resistenzproblematik auswirken kann. Wir halten daher die Ableitung eines Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten aufgrund von verkürzter Behandlungsdauer und antibiotischer Resistenzsituation für richtig.

Mein zweiter Punkt bezieht sich auf den Zusatznutzen für Diabetespatienten. In unseren Subgruppenanalysen konnten wir nachweisen, dass die Patientengruppe Diabetes mellitus signifikant besser auf die Gabe von Ducressa hinsichtlich der konjunktivalen Hyperämie reagiert, als mit Tobramycin/Dexamethason. Diese Subgruppenergebnisse bestätigen sich in den Resultaten zur patientenberichteten Symptomatik, die wir auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht haben. Für diese Patienten, die durch ihre chronische Erkrankung einem erhöhten Risiko für Infektionen und andere Komplikationen ausgesetzten sind, sehen wir ebenfalls einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Drittens möchten wir noch einmal betonen, dass innerhalb der zVT im Anwendungsgebiet von Ducressa ausschließlich solche Präparate relevant sind, die in kombinierter Anwendung das Anwendungsgebiet von Ducressa hinsichtlich der folgenden Kriterien abdecken: erstens die Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, zweitens die Vorbeugung von Infektionen und drittens die Anwendung nach Augenoperationen. Auf Basis dieser Kriterien entsprechen bei den Fixkombinationen die Präparate Tobradex und ISOPTO-MAX sowie weitere freie Kombinationen dem Anwendungsgebiet von Ducressa.

Auch der G-BA hat in seiner finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch darauf hingewiesen, dass zum einen die zVT in kombinierter Anwendung das Anwendungsgebiet von Ducressa abdecken muss, und zum anderen, dass innerhalb der Fixkombination gegebenenfalls einige Fertigarzneimittel dem AWG nicht vollständig entsprechen. Die Kostenangaben für alle Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vollumfänglich dem Anwendungsgebiet von Ducressa entsprechen, wurden dementsprechend vollständig und korrekt von uns im Dossier angegeben. – Diese Punkte sind aus unserer Sicht zentral. Vielen Dank, dass wir die vorab kurz vorstellen durften. Wir freuen uns jetzt darauf, diese und weitere Themen mit Ihnen zu diskutieren. Vielen Dank schon jetzt für die Aufmerksamkeit

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmöller. – Ich warte auf Wortmeldungen der Bänke oder Patientenvertretung. Wer möchte? – Keiner? Alle Fragen beantwortet? – Frau Bickel, dann Frau Kratel vom IQWiG. Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie sprachen gerade davon, dass Sie bei den Patienten mit Diabetes Vorteile sehen. Ist diese Subgruppe präspezifiziert gewesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer macht das? – Herr Neubauer, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Ich darf von medizinischer Sicht beginnen und je nachdem kann vielleicht Frau Böhm noch etwas aus statistischer Sicht sagen. Sie war nicht formal präspezifiziert. Wie kommen wir auf die Idee, Diabetes zu untersuchen? Hintergrund ist: Es profitieren nicht alle Patienten von einer antibiotischen Therapie nach einer Kataraktoperation. Ausgangspunkt war: Wir haben uns die Risikofaktoren für eine Endophthalmitis angeschaut, die in mehreren Metaanalysen untersucht worden sind und die zum einen die systemischen Risikofaktoren betrachten, unter anderem Diabetes, und zum anderen die okulären Risikofaktoren. Basierend auf den IQWiG-Vorgaben ist Alter, Geschlecht und in der Tat hohes Alter, über 85 Jahre beispielsweise, in einzelnen Metaanalysen ein Risikofaktor, weil da die Männer etwas schlechter abschneiden. Ein weiterer Faktor war Diabetes. Das ist der Faktor, den wir hier betrachtet haben, deshalb in Ausprägung der Krankheitsschwere, auch wenn er nicht präspezifiziert war, auch vor dem Hintergrund, dass es andere Arzneimittel, die im G-BA schon diskutiert wurden, wie Nepafenac, die spezifisch bei Diabetes postoperativ angewendet werden. Insofern hat es schon einen besonderen Stellenwert. Die Analyse hat in der Tat Unterschiede gezeigt. Viele der weiteren okulären Risikofaktoren für die Entwicklung einer Endophthalmitis sind schwer fassbar, weil es Dinge sind wie Linsentyp, auch Erfahrung des Chirurgen spielt eine Rolle, und entsprechend ist dieser Faktor Diabetes hier von klinischer Sicht besonders hervorzuheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Neubauer- – Ergänzend Frau Böhm.

Frau Böhm (Santen): Es ist richtig, wie Herr Neubauer gesagt hat, diese Subgruppe war nicht präspezifiziert. Allerdings haben wir den Formatvorlagen folgend Alter und Geschlecht dargestellt. Da ist auch eine dritte Kategorie, die Krankheitsschwere heißt. Krankheitsschwere ist im Kontext eines Wirkstoffs, der in einer Therapie, die als Prävention präventiv eingesetzt wird, schwierig zu fassen. Von daher ist dieser Risikogruppengedanke für uns einer gewesen, der diese Krankheitsschwere gut abbildet. Zur Validität oder Operationalisierung dieser Endpunkte: Wir haben diese Endpunkte so objektiv wie möglich und so nachvollziehbar wie möglich definiert, nämlich über die im Bereich der Medical History gesammelten Begleiterkrankungen, die zum Zeitpunkt der Operation bestanden. Diese Begleiterkrankungen waren über MedDRA kodiert. Wir haben die mit dem preferred term kodierten Begleiterkrankungen – jetzt muss ich ablesen – Diabetes mellitus, Latent autoimmune diabetes in adults undTyp-2-Diabetes mellitus herangezogen und sind somit absolut objektiv in unserer Definition dieser Subgruppen und transparent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. – Frau Bickel, ist damit ihre Frage beantwortet?

Frau Bickel: Danke schön, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Nink vom IQWiG dazu, danach käme Frau Kratel vom IQWiG. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich wollte noch einmal auf diese Subgruppenanalysen zurückkommen. Das eine war, dass Sie selber angesprochen haben, wie man Krankheitsschwere operationalisieren soll. In dem Anwendungsgebiet hätte es auf der Hand gelegen, sich Patientinnen und Patienten anzuschauen, die eine komplikationslose OP haben, versus solche, die Komplikationen unter der OP hatten. Das hätte den Schweregrad möglicherweise gut abgebildet. Jetzt sind aber in der Studie tatsächlich ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer komplikationslosen OP eingeschlossen worden, sodass dass das von vornherein auf eine bestimmte Gruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt war. Was ich aber noch als Frage dazu hätte: Sie haben eine ganze Reihe von

Begleiterkrankungen aufgezählt, auch noch einmal in der Stellungnahme, nicht nur Diabetes, sondern auch Hypertonie, Hypercholesterinämie, Herzerkrankungen, Hypothyreose. Haben Sie sich diese in den Subgruppenanalysen auch angeschaut? Oder warum haben Sie ausschließlich Diabetes vorgelegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Nink. – Herr Professor Neubauer hatte sich ohnehin gemeldet, vielleicht kann er das beantworten, sonst weitere Vertreter des pU. Herr Neubauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Zu den Komplikationen kurz: Die sind erfreulicherweise selten. An sich, sage ich einmal, ist es deutlich über 90 Prozent, dass gar nichts ist, und wenn etwas ist, dann ist es ganz unterschiedlich, weil es insbesondere interoperative Komplikationen sind. Es gibt welche, die minimal sind, von denen merkt der Patient nichts, und der nachbehandelnde Arzt sieht es auch nicht, bis hin zu schwerwiegend. Insofern sind diese Komplikationen ein Riesenspektrum, was es sehr schwierig macht. Deshalb wurden die wenigen Komplikationen, die es gab, nicht betrachtet.

Aber zur Krankheitsauswahl: Wie kommen wir auf Diabetes? Das ist von den systemischen Erkrankungen die, die in den meisten Analysen und die schon seit den ersten Studien in den frühen Neunzigerjahren an die Immunantwort modifizierend und eine höhere Infektionsanfälligkeit machend, der Faktor ist, den man da betrachten kann. Alle anderen wie Geschlecht und Alter sind auch betrachtet. Die haben wir sowieso in den Subgruppenanalysen. Alles Weitere ist mir nicht bekannt. Ob Frau Böhm – – Jedenfalls würde es von der Auswahl her keinen Sinn machen, da zu schauen. Wie gesagt, bei den augenspezifischen wären die Komplikationen spannend, sind aber schwer fassbar, weil es keine homogene Gruppe sind. Die weiteren Faktoren, zum Beispiel Erfahrung des Chirurgen, sind schwer zu greifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm, ergänzend.

Frau Böhm (Santen): Ergänzend dazu: Wir sind tatsächlich evidenzbasiert vorgegangen. Wir haben Diabetes als Faktor gefunden, der in der Evidenz als Risikofaktor erwähnt wird. Die anderen Begleiterkrankungen sind da, sind erfasst worden, sind allerdings um einiges komplexer zu begreifen und aufzufassen, weil sie anhand von preferred terms schwieriger abzugrenzen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, Frage beantwortet?

Frau Nink: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Kratel vom IQWiG.

Frau Kratel: Ich hätte eine Frage zu den Patientenzahlen. Sie haben im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine Neuberechnung eingereicht, unter anderem auf Basis einer Routinedatenanalyse. Für uns wäre interessant, zu wissen, auf welcher Datenbasis diese Routinedatenanalyse durchgeführt wurde und ob Sie Angaben zur Repräsentativität der Gesamtstudienpopulation machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Langhorst, bitte.

Frau Dr. Langhorst (Santen): Bei der Routinedatenanalyse handelt es sich zunächst um eine Analyse der Wirkstoffverordnung im zeitlichen Zusammenhang mit der Kataraktoperation, damit man die Verordnung der Operation zuordnen kann. Wir haben uns eine Studienpopulation angeschaut, die

letztendlich auf die GKV-Population hochgerechnet wurde. Warum haben wir diese Analyse noch gemacht? Wir hatten es im Dossier erwähnt. Das IQWiG hat es in der Nutzenbewertung auch erwähnt. Die ursprüngliche Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist sehr wahrscheinlich überschätzt. Warum? Weil auch die Frage aufkam, ob ein Antibiotikum wirklich bei allen Patienten postoperativ angezeigt ist. Der G-BA hat beispielsweise in der Niederschrift zum Beratungsgespräch angemerkt, dass eine antibiotische Prophylaxe nicht grundsätzlich bei Kataraktoperationen angezeigt sei, dass aber im vorliegenden Fall davon ausgegangen wird, dass es bei Ducressa angezeigt ist. Um uns an die Zielpopulation besser annähern zu können, haben wir uns diese Routinedaten angeschaut, auch in der Absicht, zu schauen, wie viele Patienten in der Zielpopulation tatsächlich ein Antibiotikum erhalten. Wir haben hier gesehen, dass in etwa bei der Hälfte bis drei Viertel der Fälle ein Antibiotikum postoperativ gegeben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Langhorst, für diese Erläuterung. – Frau Kratel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Kratel: Nicht vollständig. Vielleicht muss ich es noch einmal konkretisieren, mit welcher Datenbasis, meinte ich, können Sie uns sagen, von welcher Krankenkasse Sie zum Beispiel die Daten erhoben haben oder wie die Zusammensetzung innerhalb dieser Gesamtpopulation war? Dazu lagen uns leider keine Angaben vor.

Frau Dr. Langhorst (Santen): Die Datenbasis kommt vom WIG2-Institut und ist dementsprechend ein repräsentatives Mittel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kratel?

Frau Kratel: Gut, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU noch einmal die Möglichkeit zu einem Schlusswort geben, sofern das gewünscht ist. Herr Schmöller, möchten Sie noch Ergänzungen vornehmen? Danach würden wir die Anhörung beenden.

Herr Dr. Schmöller (Santen): Sehr gern. Vielen Dank für die Möglichkeit des Schlussstatements. – Vielen Dank auch für Ihre Fragen und die Möglichkeit, dazu unsere Perspektive darzulegen. Ich denke, für uns war es wichtig und ist nach wie vor wichtig, den Punkt hervorzuheben, der auch diskutiert werden konnte, dass wir durchaus diesen Zusatznutzen für die Patienten in Deutschland sehen, der mit Ducressa letztendlich erreicht werden kann, zum einen allein deshalb, weil wir mit unserem Produkt wirklich als erstes Produkt in dem Bereich die Medikamentengabe von vierzehn auf sieben Tage reduzieren können und zum anderen, was ausgiebig diskutiert worden ist, dass wir in der Subgruppe der Diabetespatienten tatsächlich in dem Endpunkt konjunktivale Hyperämie einen Zusatznutzen sehen. – Ich möchte mich herzlich für ihre Aufmerksamkeit und die Diskussion bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich auch bei Ihnen, die Sie uns jetzige Rede und Antwort gestanden haben. Diese Anhörung ist beendet. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:23 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-195 Levofloxacin und Dexamethason

Stand: September 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Levofloxacin und Dexamethason
[Zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	„nicht angezeigt“
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegt ein Beschluss zu Bromfenac zur Behandlung der postoperativen Augenentzündung nach Kataraktextraktion bei Erwachsenen vom 19.01.2012 vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Levofloxacin und Dexamethason Ducressa®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Ducressa Augentropfenlösung ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen.
Infektionsprophylaxe	
Cefuroxim S01AA27 Aprokam	**Antibiotische Prophylaxe** der postoperativen **Endophthalmitis** nach Kataraktoperation.
Polymyxin-B Neomycin Gramicidin S03AA30 Polyspectran®	Ophthalmologischer Bereich Bakterielle Infektionen des äußeren Auges (einschließlich Anhangsgebilde) mit Polymyxin-B-, Gramicidin- bzw. Neomycin-empfindlichen Erregern sowie **Infektionsprophylaxe, z. B. nach Operationen**, peripherer Keratitis, Blepharitis, Verätzungen. […]
Povidon-Iod D08A G02 Braunol®7,5 % Lösung zur Anwendung auf der Haut	Zur einmaligen Anwendung: Desinfektion der intakten äußeren Haut oder **Antiseptik der Schleimhaut wie z. B. vor Operationen**, Biopsien, Injektionen, Punktionen, Blutentnahmen und Blasenkatheterisierungen.
Vorbeugung und/oder Behandlung von Entzündungen	
Nicht-steroidale Antiphlogistika	
Diclofenac S01BC03 z.B. Diclofenac	Zur **Vorbeugung postoperativer Entzündungen** nach Kataraktoperationen. Zur Aufrechterhaltung der Pupillenerweiterung (Mydriasis) bei Kataraktoperationen. Zur Behandlung von Augenschmerzen bei photorefraktiven Operationen über bis zu 24 Stunden nach der Operation.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Devatis	
Nepafenac S01BC10 NEVANAC	NEVANAC 1 mg/ml wird bei Erwachsenen angewendet zur: – **Prophylaxe und Behandlung postoperativer** Schmerz- und **Entzündungszustände** bei Kataraktoperationen. – Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern (siehe Abschnitt 5.1). Stand Fachinformation August 2018
Indometacin S01BC01 z.B. Indometacin Dr. Mann	**- Nicht infektiöse Entzündungen des vorderen Augenabschnittes** nach Augenoperationen. -Zur Vermeidung einer Miosis während operativer Eingriffe. -Behandlung von Schmerzzuständen am Auge unmittelbar nach einer photorefraktiven Hornhautexzision und in den ersten drei Tagen nach dem Eingriff.
Ketorolac S01BC05 KetoVision	KetoVision 5 mg/ml Augentropfen werden angewendet zur **Prophylaxe und Reduktion von Entzündungen** und damit verbundenen Symptomen nach einer Augenoperation. KetoVision 5 mg/ml Augentropfen werden angewendet bei Erwachsenen.
Flurbiprofen S01BC04 OCUFLURO.K.	- Zur Vermeidung einer Miosis während operativer Eingriffe. - Entzündungen nach Lasertrabekuloplastik. **- Entzündungen des vorderen Augenabschnittes nach Augenoperationen.** Bei Vorliegen einer Infektion oder wenn die Gefahr einer Infektion besteht, sollte gleichzeitig mit Ocuflur O.K. eine entsprechende Behandlung (z.B. mit Antibiotika) erfolgen.
Kortikoidsteroide	
Rimexolon S01BA13 Vexol	VEXOL ist bei **Entzündungszuständen** nach Augenoperationen, bei Uveitis anterior und zur Behandlung von Entzündungen der palpebralen und bulbären Bindehaut, der Hornhaut und des vorderen Augenabschnitts indiziert, die auf eine Kortikosteroidtherapie ansprechen. Die Entzündung sollte nicht-infektiöser Natur sein. In schwereren Fällen, und wenn der hintere Augenabschnitt betroffen ist, wird subkonjunktivale Injektion oder eine systemische Therapie empfohlen (siehe unter 4.4)
Dexamethason S01BA01 z.B. Dexamethason-Augensalbe	1. Schwere nichtinfektiöse entzündliche so-wie allergische Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes wie Konjunktivitis, Keratitis, Episkleritis, Skleritis, Uveitis anterior (Iritis/Iridozyklitis), Uveitis intermedia (Parsplana-Syndrom) 2. Zur **Abschwächung entzündlicher Lokalreaktionen nach Operationen** (z. B. Keratoplastik, Linsenimplantation) 3. Verätzungen und Verbrennungen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

JENAPHARM®	
Fluorometholon S01BA07 EFFLUMIDEX®	Nichtbakterielle oder allergische Entzündungen des vorderen Augenabschnittes. **Nichtbakterielle Entzündungen nach Operationen**
Prednisolon S01BA04 z.B. INFLANEFRAN FORTE	INFLANEFRANFORTE wird bei Erwachsenen verwendet zur: - symptomatischen Behandlung schwerer nicht infektiöser, entzündlicher Erkrankungen des Auges, z.B. schwere allergische Konjunktivitis, schwere und mittelschwere Konjunktivitis vernalis, Keratoconjunktivitis scrophulosa, Acne-rosacea-Keratitis, Keratitis parenchymatosa, Keratitis disciformis; - symptomatische Behandlung von Uveitis, Iritis, Iridocyclitis; - **Verminderung postoperativer entzündlicher Erscheinungen**, z.B. nach Katarakt-Operation
Loteprednoletabonat S01BA14 Lotemax®	Zur **Behandlung postoperativer Entzündungen** nach chirurgischen Eingriffen am Auge.
Kombinationspräparate: Antiinfektiva und Kortikosteroide	
Tobramycin und Dexamethason S01CA01 TOBRADEX	**Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen** in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren.
Dexamethason und Gentamicin S01CA01 z.B. Dexa-Gentamicin	Entzündung des vorderen Augenabschnittes, bei denen gleichzeitig eine durch Gentamicin-empfindliche Erreger verursachte Infektion vorliegt oder **die Gefahr einer bakteriellen Infektion** besteht. […]
Dexamethason, Neomycin, Polymyxin-B S01CA01	Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, die der Behandlung mit einem Corticoid bedürfen und bei denen gleichzeitig eine durch Polymyxin-B- und/oder Neomycin- empfindliche Erreger verursachte Infektion des äußeren Auges vorliegt oder **die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht, z. B. postoperativ** zur Kontrolle immunologischer Prozesse und zur Infektionsprophylaxe, periphere Keratitis, Blepharitis, Verätzungen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
ISOPTO-MAX®	
Dexamethason, Neomycin, S01C A01 dispadex®	Infektionen des vorderen Augenabschnittes verursacht durch Neomycin empfindlichen Erregern,z.B. bakterielle Konjunktivitis, die gleichzeitig einer Glucocorticoid-Behandlung bedürfen. Entzündliche Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, die auf Glucocorticoide ansprechen und bei denen die Gefahr einer Infektion besteht, z.B. zur Behandlung von Entzündungszuständen nach chirurgischen Eingriffen am Auge.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-195 (Levofloxacin und Dexamethason)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	10. August 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche....4
3 Ergebnisse....5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 5
3.2 Cochrane Reviews 6
3.3 Systematische Reviews....16
3.4 Leitlinien....21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 28
Referenzen....31

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCVA	Best-corrected visual acuity
BSS	Balanced salt solution
CME	Cystoid macular edema
ECC	Endothelial cell count
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICC	Intracameral cefuroxime
ICM	Intracameral moxifloxacin
ICV	Intracameral vancomycin
IOL	intraocular lens
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MO	Macular Oedema
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VA	Visual acuity
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Entzündungen oder Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.07.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 766 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt acht Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2012 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Januar 2012 - Bromfenac

Anwendungsgebiet

Behandlung der postoperativen Augenentzündung nach Kataraktextraktion bei Erwachsenen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dexamethason Augentropfen

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V als nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Gower EW et al., 2017 [3].

Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitinis after cataract surgery (Review)

Fragestellung

To evaluate the eIects of perioperative antibiotic prophylaxis for endophthalmitis following cataract surgery compared with no prophylaxis or other form of prophylaxis.

Methodik

Population:

- participants undergoing cataract surgery

Intervention vs Komparator:

- preoperative antibiotics, intraoperative (intracameral, subconjunctival, or systemic), or postoperative antibiotic prophylaxis for acute endophthalmitis
  - any prophylaxis versus no prophylaxis;
  - preoperative versus postoperative or intraoperative prophylaxis or combinations;
  - •specific antibiotics used in included trials;
  - mode of perioperative antibiotic delivery
- We excluded studies that evaluated antiseptic preoperative preparation using agents such as povidone iodine. In addition, excluded studies that evaluated antibiotics for treating acute endophthalmitis a,er cataract surgery.

Endpunkte:

- Endophthalmitis:
- Visual acuity (VA)
- Adverse eIects
- Quality of life measures

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, Medline, Embase, LILACS, WHO, ICTRP till 6 December 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (N=101005)

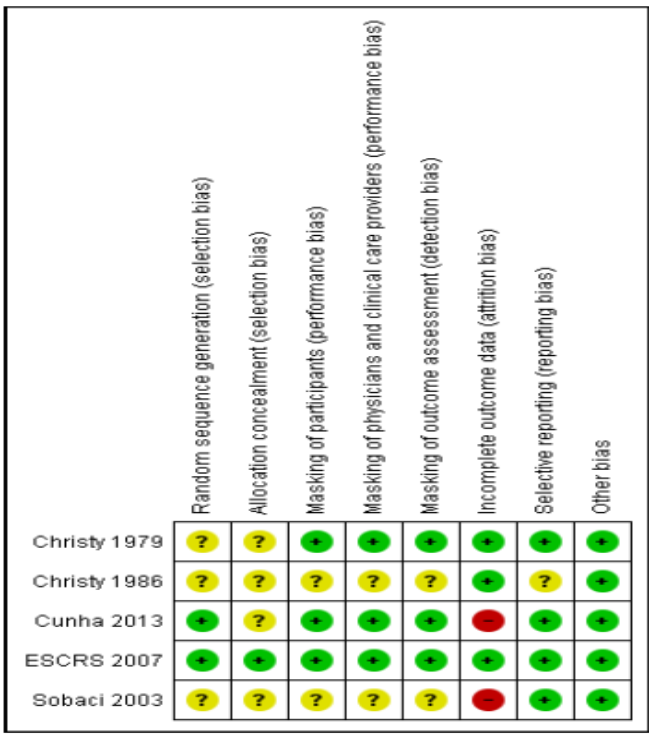
Charakteristika der Population:

- Sobaci 2003 was conducted in Turkey and compared antibiotics (vancomycin and gentamycin) in balanced salt solution (BSS) irrigating infusion fluid with BSS-only irrigating infusion fluid in 644 eyes of 640 participants. All were treated with ofloxacin and diclofenac

sodium four times on the day prior to surgery. Povidone iodine was utilized for antisepsis at the time of surgery and a solution of ofloxacin, dexamethasone, and indomethacin was give postoperatively.

- ESCRS 2007 conducted at multiple sites throughout Europe and Turkey, implemented a two-by-two factorial design to evaluate intracameral cefuroxime injected at the end of surgery and topical levofloxacin given immediately preoperatively (within one hour of surgery) and up to 15 minutes following surgery in 16,603 participants. […] In ESCRS 2007, the two interventions studied were intracameral cefuroxime and topical levofloxacin. […] Povidone iodine was used for antisepsis at the time of surgery and topical levofloxacin was given to all participants starting the morning a,er surgery. Follow-up was for six weeks postoperation.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Perioperative prophylaxis versus no prophylaxis

Perioperative prophylaxis versus no prophylaxis								
Study ID	**No. eyes and participants**	**Follow-up**	**Comparison (intervention vs comparator)**	**Risk of endophthalmitis by study group**		**RR (95% CI) Treatment vs control**		**Certainty of the evidence (GRADE)**
				Presumed cases*	**Proven cases****	**Presumed cases***	**Proven cases****	
Sobaci 2003	644 eyes of 640 participants	6 weeks	**Treatment:** BSS with antibiotics (vancomycin 20 mg/mL and gentamicin 8 mg/mL)	Not reported	0/322 (0%) eyes	Not reported	0.20 (0.01 to 4.15)	⊕⊝⊝⊝ **Very low**[1,2]
			Control: BSS-only irrigating infusion fluid	Not reported	2/322 (0.62%) eyes			
ESCRS 2007	16,603 eyes of 16,603 participants	6 weeks	**Treatment 1:** combined intracameral cefuroxime and topical levofloxacin	2/4052 (0.05%) eyes	1/4052 (0.02%) eyes	0.14 (0.03 to 0.63)	0.10 (0.01 to 0.78)	⊕⊕⊕⊕ **High**
			Treatment 2: intracameral cefuroxime 0.9%	3/4056 (0.07%) eyes	2/4056 (0.05%) eyes	0.21 (0.06 to 0.74)	0.20 (0.04 to 0.91)	⊕⊕⊕⊕ **High**
			Treatment 3: topical levofloxacin 0.5%	10/4049 (0.25%) eyes	7/4049 (0.17%) eyes	0.72 (0.32 to 1.61)	0.70 (0.27 to 1.84)	⊕⊕⊕⊝ **Moderate**[3]
			Control: placebo drops	14/4054 (0.35%) eyes	10/4054 (0.25%) eyes			

Comparisons of combinations of antibiotics with specific antibiotics

Study ID	**No. eyes and participants**	**Follow-up**	**Interventions**	**Risk of endophthalmitis by study group**		**RR (95% CI) Treatment 1 vs treatment 2**		**Certainty of the evidence (GRADE)**
				Presumed cases*	**Proven cases****	**Presumed cases***	**Proven cases****	
Christy 1979	6618 eyes of 6618 participants	1 week	**Treatment 1:** combined prophylaxis (topical regimen + periocular penicillin at the time of surgery)	5/3309 (0.15%) eyes	Not reported	0.33 (0.12 to 0.92)	Not reported	⊕⊕⊕⊝ **Moderate**[4]
			Treatment 2: topical regimen alone (chloramphenicol-sulfadimidine)	15/3309 (0.45%) eyes	Not reported			
ESCRS 2007	16,603 eyes of 16,603 participants	6 weeks	**Treatment 1:** combined intracameral cefuroxime and topical levofloxacin	2/4052 (0.05%) eyes	1/4052 (0.02%) eyes	**Treatment 1 vs treatment 2:** 0.67 (0.11 to 3.99)	**Treatment 1 vs treatment 2:** 0.50 (0.05 to 5.52)	⊕⊕⊕⊝ **Moderate**[3]
			Treatment 2: intracameral cefuroxime 0.9%	3/4056 (0.07%) eyes	2/4056 (0.05%) eyes	**Treatment 2 vs treatment 3:** 0.30 (0.08 to 1.09)	**Treatment 2 vs treatment 3:** 0.29 (0.06 to 1.37)	⊕⊕⊕⊝ **Moderate**[3]
			Treatment 3: topical levofloxacin 0.5%	10/4049 (0.25%) eyes	7/4049 (0.17%) eyes	**Treatment 1 vs treatment 3:** 0.20 (0.04 to 0.91)	**Treatment 1 vs treatment 3:** 0.14 (0.02 to 1.16)	⊕⊕⊕⊕ **High**

Proportion of eyes with final visual acuity greater than 20/40 following endophthalmitis

- Among the five presumed cases of postoperative endophthalmitis who received intracameral cefuroxime injections, two (40%) had final VA better than 20/40. Among the 24 presumed cases of postoperative endophthalmitis who did not receive intracameral cefuroxime injections, 14 (58.3%) had final VA better than 20/40. The difference between antibiotic injection and no injection groups was uncertain (RR 0.69, 95% CI 0.22 to 2.11).

- There were similar results for culture-proven cases between antibiotic injection (1/3 (33.3%) eyes) and no injection (10/17 (58.1%) eyes) groups (RR 0.57, 95% CI 0.11 to 2.95). We assessed the certainty of evidence for this outcome as moderate, downgrading for imprecision.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review underscores the broad scope of prophylaxis regimens considered to be of potential use in preventing endophthalmitis following cataract surgery. Among the included studies, the mode of antibiotic administration ranged widely from topical administration preoperatively to intraocular injections during surgery.

Among the five studies, the ESCRS 2007 results are most applicable to 21st century surgical practice, as it used contemporary surgical techniques and study drugs that are readily available in Europe. Its design allowed for examination of both topical and intracameral antibiotics, and included a sample size sufficient to yield statistically significant results.

ESCRS 2007 {published data only}
BarryP, GardnerS, SealD, GettinbyG, LeesF, PetersonM, et al. Clinical observations associated with proven and unproven cases in the ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis a,er cataract surgery. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2009;35(9):1523-31.
BarryP, SealDV, GettinbyG, LeesF, PetersonM, RevieCW, et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis a,er cataract surgery: preliminary report of principal results from a European multicenter study. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2006;32(3):407-10.
*Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2007;33(6):978-88.
PleyerU, GeldsetzerK. Will intracameral cefuroxime become the new standard in endophthalmitis prevention?. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2008;225(11):934-40.
SealDV, BarryP, GettinbyG, LeesF, PetersonM, RevieCW, et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis a,er cataract surgery: case for a European multicenter study. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2006;32(3):396-406.

Sobaci 2003 {published data only}
SobaciG, TuncerK, TaWA, OzyurtM, BayerA, KutluU. The elect of intraoperative antibiotics in irrigating solutions on aqueous humor contamination and endophthalmitis a,er phacoemulsification surgery. European Journal of Ophthalmology 2003;13(9-10):773-8.

Kommentare zum Review

Einschluss von Studien mit z.T. nicht zugelassenen AM

Lim BX et al., 2016 [5].

Prophylactic non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of macular oedema after cataract surgery

Fragestellung

Is there evidence to support the prophylactic use of topical NSAIDs either in addition to, or instead of, topical steroids postoperatively to reduce the incidence of macular oedema (MO) and associated visual morbidity.

Methodik

Population:

- adult participants had undergone standard surgery for age-related cataract

Intervention:

- NSAIDs in addition to topical steroids

Komparator:

- topical steroids alone

Endpunkte:

- primary outcome: poor vision outcome due to MO in the study eye at three months defined as best corrected visual acuity (BCVA) not improving to 6/9 or better
- secondary outcome: quality of life, central retinal thickness from preoperative assessment in the study eyes
- adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL (which contains the Cochrane Eyes and Vision Trials Register) (2016, Issue 8), Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily, Ovid OLDMEDLINE (January 1946 to September 2016), Embase (January 1980 to September 2016), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database (LILACS) (1982 to September 2016)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 34 RCTs (N=5532)

Charakteristika der Population:

- We identified 34 studies that were conducted in the Americas, Europe, the Eastern Mediterranean region and South-East Asia. Over 5000 people were randomised in these trials. The majority of studies probably enrolled one eye per participant, a small subset (4 trials) enrolled a proportion of people with bilateral surgery.
- Twenty-eight of these 34 studies compared non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) plus steroids with steroids alone. Six studies compared NSAIDs (on their own or with placebo) with steroids. A variety of NSAIDs were used, including ketorolac, diclofenac, nepafenac, indomethacin, bromfenac and pranopfen.
- Follow-up ranged from one month to 12 months. The majority of studies (n = 23) followed up to two months or less.

Qualität der Studien:

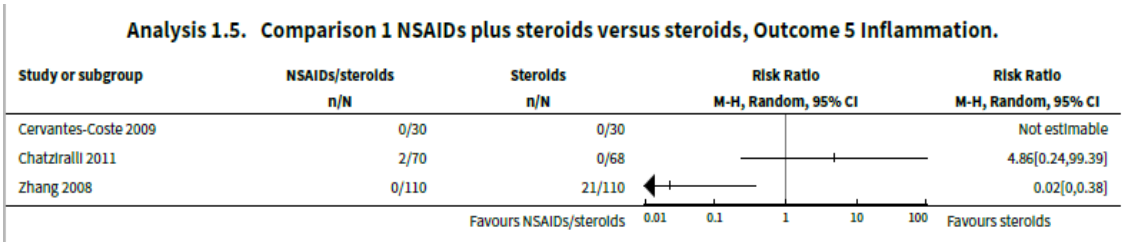
- We graded the evidence as low- to very low-certainty.
- In general, the trials were poorly reported and it was difficult to judge the extent to which bias had been avoided. We did not judge any of the studies at low risk of bias for all domains.
- Many trials were not properly masked and, in a few studies, there were problems with attrition bias and selective outcome reporting.

- For outcomes that had more data we identified the possibility of publication bias with an asymmetric funnel plot.
- There were also problems with directness. For example, many studies reported "CMO" but were not clear whether or not this was 'clinically significant', or indeed what this meant in terms of whether it caused both symptoms and signs. And in many of the older studies this could not be verified by optical coherence tomography (OCT).

Studienergebnisse:

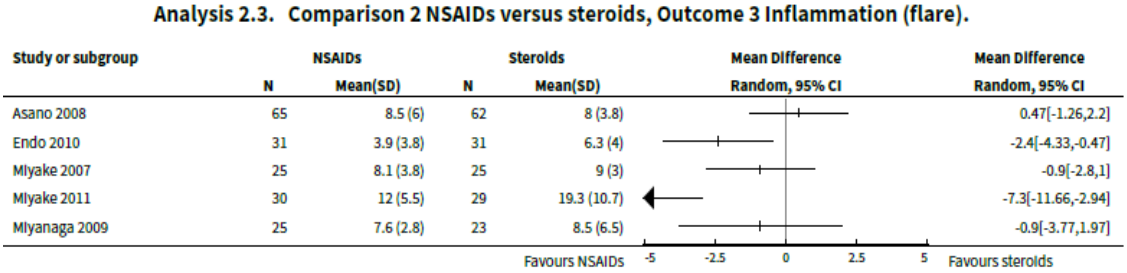
NSAID + steroids vs steroids

- Poor vision at 3 months: There was low-certainty evidence that people receiving topical NSAIDs in combination with steroids may have a lower risk of poor vision due to macular oedema (MO) at three months (risk ratio (RR) 0.40, 95% confidence interval (CI) 0.27 to 0.61; eyes = 1360; studies = 5; I2 = 5%)..
- Poor vision at 12 months: There were very little data for 12 months (only one study reported poor vision due to MO at this time point) and we judged this to have very low-certainty evidence.: RR 1.32; (95 CI: 0.09 to 20.37)
- Inflammation:



NSAID vs steroids

- Poor vision: None of the six studies comparing NSAIDs alone with steroids reported on poor vision due to MO at three months or 12 months.
- Two studies reported BCVA at three months, and the results of these trials were inconsistent but both found differences of less than 0.1 logMAR between groups.
- Quality of life was only reported in one of the 34 studies, and it was not fully reported other than to comment on lack of differences between groups.
- In general, no major adverse events were noted - the main consistent observation was burning or stinging.
- Inflammation:



Anmerkung/Fazit der Autoren

Using topical NSAIDs may reduce the risk of developing macular oedema a(er cataract surgery, although it is possible that current estimates as to the size of this reduction are exaggerated due to selective non-reporting of negative studies. It is unclear the extent to which this reduction has an impact on the visual function and quality of life of patients. There is little evidence to suggest any important effect on vision after surgery.

The value of adding topical NSAIDs to steroids, or using them as an alternative to topical steroids with a view to reducing the risk of poor visual outcome after cataract surgery is uncertain. This is reflected in wide variations in modern practice.

Kommentare zum Review

Einschluss von Studien mit z.T. nicht zugelassenen AM

Juthani VV et al., 2017 [4].

Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroids for controlling inflammation aer uncomplicated cataract surgery (Review)

Fragestellung

To evaluate the comparative effectiveness of topical NSAIDs (alone or in combination with topical corticosteroids) versus topical corticosteroids to control intraocular inflammation after uncomplicated phacoemulsification for cataract extraction. To assess postoperative best-corrected visual acuity (BCVA), patient-reported discomfort, symptoms, or complications (such as elevation of IOP), and cost-effectiveness with the use of postoperative NSAIDs or corticosteroids.

Methodik

Population:

- participants underwent phacoemulsification only for cataract extraction

Intervention:

- topical NSAIDs
- topical NSAIDs and corticosteroids

Komparator:

- topical corticosteroids

Endpunkte:

- Intraocular inflammation and BCVA
  - 1. the proportion of participants with intraocular inflammation at one-week after surgery;
  - 2. the proportion of participants with BCVA of 20/40 or better at one-week after surgery.
- The proportion of participants with CME, as measured by ocular coherence tomography or fluorescein angiography, at one-week after surgery (Cystoid macular edema is frequently used as a surrogate for active intraocular inflammation.)
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane, Medline, Embase, PubMed, Lilacs, clinicaltrials.gov, WHO, 16 December 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

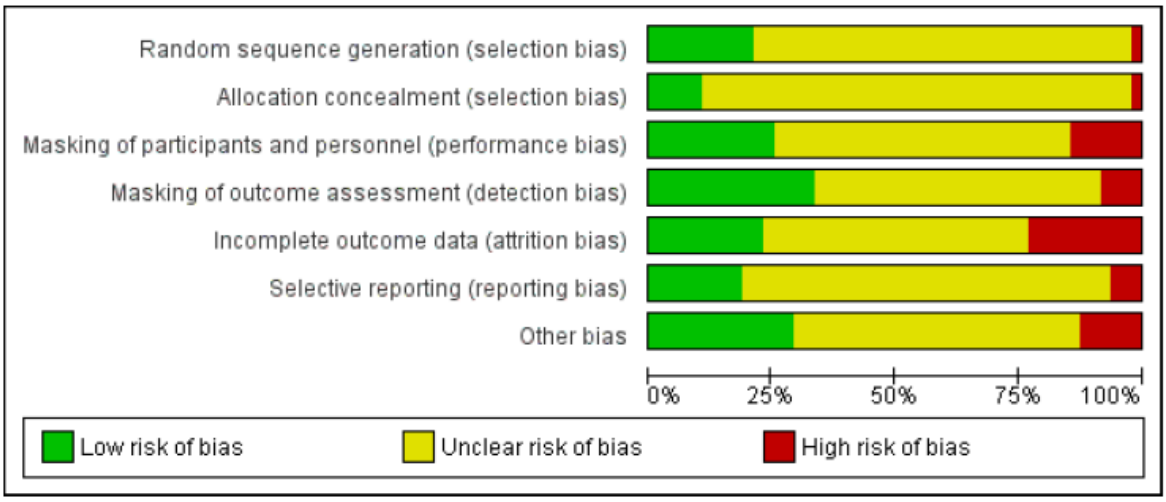
- 17 RCTs

Charakteristika der Population:

- We included studies that enrolled participants who received phacoemulsification for cataract. Some studies included a group of participants who received other types of cataract surgery, in which case we used only the data from the participants who underwent phacoemulsification.

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



- In general, we graded the evidence as being of low and moderate certainty. The reasons for downgrades included imprecision and heterogeneity in factors such as study design, medications used, and regimens studied..
- Many of the included studies were also poorly reported, so that it was difficult to judge the degree of bias likely present in the various domains. In our certainty estimates, we downgraded for risk of bias when the analysis included poorly-reported studies.

Studienergebnisse:

NSAIDs versus corticosteroids

- Inflammation defined by presence of corneal edema
  - Only one study that compared an NSAID with a corticosteroid reported on the presence of corneal edema at one week.

- In the NSAID group, 4 of 39 participants (10.3%) and, in the corticosteroid group, 10 out of 75 participants (13.3%) showed signs of corneal edema (Trinavarat 2003). There was insuffcient evidence to conclude that one treatment group had a lower proportion of corneal edema at one week post-surgery than the other (RR 0.77, 95% CI 0.26 to 2.29).
- We judged the certainty of the evidence for this outcome to be low, downgraded one level each due to imprecision and high risk of performance and detection bias; this was reported as an unmasked study.

- Cystoid macular edema at one month after surgery
  - 4 studies; Participants who were treated with an NSAID had a lower risk of CME at one month compared with participants who were treated with a corticosteroid (RR 0.26, 95% CI 0.17 to 0.41;
  - The certainty of the evidence for the outcome of CME at one month postoperatively was low. We did downgrade based on risk of bias for the studies in this analysis, as they were poorly reported, details of masking and analysis were unclear, and in one there was a high risk of attrition bias. We also downgraded the evidence one level due to indirectness, because our outcome of interest was CME at one week, and the data we were able to combine was for one month. Additionally, two of the studies included in the meta-analysis used fluorometholone as the corticosteroid in the comparison, which is a very weak corticosteroid and therefore a weak comparator. These two studies contributed 30% of the weight of the meta-analysis
- BCVA of 20/40 or better at one week after surgery
  - none of the included studies reported BCVA as a dichotomous variable that reported on the proportion of participants with BCVA of 20/40 or better at one-week after surgery.
- Adverse events
  - None of the studies in this comparison reported on adverse events.

<u>Combination of NSAIDs plus corticosteroids versus corticosteroids alone</u>

- Inflammation defined by presence of corneal edema
  - One RCT: At each of the four time points, there was statistical uncertainty as to which group had a lower risk of developing corneal edema (RR 1.07, 95% CI 0.98 to 1.16 at one week; RR 0.52, 95% CI 0.24 to 1.14 at two weeks; RR 0.97; 95% CI 0.20 to 4.65 at three weeks; and RR 2.92, 95% CI 0.12 to 70.35 at four weeks).
  - Downgraded one level to moderate due to concerns about reporting bias
- BCVA of 20/40 or better at one week aer surgery
  - None of the included studies reported on the proportion of participants that had BCVA of 20/40 or better
- Cystoid macular edema at one month after surgery
  - We included seven studies in the meta-analysis for the proportion of participants who had CME at one month postoperatively (Jung 2015; Li 2011; Miyanaga 2009; Moschos 2012; Ticly 2014; Wittpenn 2008; Zaczek 2014).
  - This analysis favored the combination of an NSAID plus a corticosteroid over a corticosteroid alone for an approximately 50% lower risk of CME present at one month after surgery; however there was statistical uncertainty (RR 0.50, 95% CI 0.23 to 1.06)
- Adverse events

- Only 2 studies reported on adverse events. 1 reported that there were no adverse events related to NSAID use, but that 1 participant randomized to NSAIDs plus corticosteroid had heterogeneous retinal detachment as a complication of cataract surgery.
- Another study used the COMTOL questionnaire to ask participants about the frequency and severity of side effects; 3 of the top 5 most commonly reported side effects were markers of ocular discomfort: burning, redness, and blurred vision.
- The adverse events reported in this study were not separated by intervention group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The evidence for the treatment of postoperative inflammation after uncomplicated phacoemulsification is insufficient to inform practice. From the 48 trials included in this review, we could not ascertain the equivalence or superiority of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with or without corticosteroids versus corticosteroids for the treatment of postoperative inflammation; we were unable to make conclusions about our primary outcome.

[…] There may be some risk reduction of CME with NSAIDs alone (low-certainty evidence) or in combination with corticosteroids (low-certainty evidence) in the first month after phacoemulsification.

Kommentare zum Review

Einschluss von Studien mit z.T. nicht zugelassenen AM

3.3 Systematische Reviews

Bowen RC et al., 2018 [1].

Comparative analysis of the safety and efficacy of intracameral cefuroxime, moxifloxacin and vancomycin at the end of cataract surgery: a meta-analysis

Fragestellung

The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of intracameral cefuroxime (ICC) intracameral moxifloxacin (ICM) and intracameral vancomycin (ICV) as prophylactic pharmaco-therapy for prevention of POE

Methodik

Population:

- phacoemulsification cataract surgery

Intervention:

- IC antibiotics (ie, cefuroxime, moxifloxacin or vancomycin) at the end of cataract surgery.

Komparator:

- non-IC antibiotics (topical, subconjunctival or non-specified) at the end of cataract surgery.

Endpunkte:

- incidence of postcataract surgery endophthalmitis, the effects of geographic location, and the addition of topical antibiotics on POE incidence

Recherche/Suchzeitraum:

- BIOSIS Previews, CINAHL, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library, Dissertations & Theses, EMBASE, PubMed, ScienceDirect and Scopus were searched from inception to January 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Efficacy Analysis: 17 studies The European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS) study was the only RCT4; 1
- Safety analysis: 33 studies met the inclusion criteria for the safety and toxicity analysis with 2 RCTs

Charakteristika der Population:

Cefuroxime doses ranged from 1 to 10 mg/0.1 mL, vancomycin doses ranged from 0.0375 to 1 mg/0.1 mL, and moxifloxacin doses ranged from 15 to 500 mcg/0.1 mL. Postoperative follow-up ranged from 1 day to 12 months.

Qualität der Studien:

- Efficacy analysis: The overall quality of the RCT was graded as high due to the study design, low risk of bias, large measure of effect and direct comparisons.
- Safety analysis: Of the 33 studies analysed for risk of bias, the principal causes of moderate to high bias were confounding variables and protocol deviations. Selection, attrition and reporting bias were determined to be low to moderate risk of bias. Lack of homogeneity between studies (eg, differences in study methods, species and antibiotic concentrations) was the greatest challenge in comparing studies.

Studienergebnisse:

Efficacy of IC antibiotics

- Incidence of endophthalmitis: RCT (OR, 0.21; 95% CI 0.08 to 0.54; P=0.001); Quality of evidence: High (due to large effect)

Safety of IC antibiotics

- Postoperative safety profile of intracameral cefuroxime (ICC)
  - Retina: No macular thickening (P=0.34) at 5 weeks postoperatively
- Postoperative safety profile of intracameral moxifloxacin (ICM versus balanced sodium solution (BSS))
  - Structure cornea: No difference in endothelial cell count (ECC) or central corneal thickness at 3 months (P>0.05).
  - anterior chamber: ICM versus BSS. Not significantly different from controls (P>0.05).
  - Visual acuity (VA): All eyes had VA 20/30 or better.

27. Gupta MS, McKee HD, Saldaña M, et al. Macular thickness after cataract surgery with intracameral cefuroxime. J Cataract Refract Surg. 2005; 31:1163–6. [PubMed: 16039491]
28. Lam PT, Young AL, Cheng LL, et al. Randomized controlled trial on the safety of intracameral cephalosporins in cataract surgery. Clin Ophthalmol. 2010; 4:1499–504. [PubMed: 21191447]
48. Lane SS, Osher RH, Masket S, et al. Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2008; 34:1451–9. [PubMed: 18721703]

Anmerkung/Fazit der Autoren

IC antibiotics alone may be as effective as IC plus postoperative topical antibiotics; however, the lack of direct comparison and the variety of topical antibiotics could suggest an alternative interpretation. These data showed that although very rare, ICV has been associated with haemorrhagic occlusive retinal vasculitis (HORV). ICC had minimal toxicity events at standard doses. ICM was the most studied antibiotic for safety and found to have a low toxicity profile at all studied concentrations.

Zhao X et al., 2017 [8].

Comparison of the efficacy and patients' tolerability of Nepafenac and Ketorolac in the treatment of ocular inflammation following cataract surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We undertook a meta-analysis to evaluate the efficacy and patient tolerability of Nepafenac and Ketorolac for the prevention and treatment of pain and inflammation following cataract surgery, in order to provide a reference for the decision-making of ophthalmologists.

Methodik

Population:

- visually significant cataract, intervention: cataract surgery

Intervention:

- Nepafenac

Komparator:

- Ketorolac

Endpunkte:

- best corrected visual acuity (BCVA, log MAR scale), anterior chamber inflammation, inflammation free rate, central macular thickness (CMT), intraoperative mydriasis, ocular discomfort, peak drug concentrations and prostaglandin E2 (PEG2) levels, conjunctival hyperemia and other complications;

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials were searched from their earliest entries through December, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- 12-item scale: (1)Method of randomization; (2)Concealed allocation; (3)Patient blinding; (4)Provider blinding; (5)Outcome assessor blinding; (6)Drop-out rate; (7)Patient allocated as plan; (8)Free of selective outcome reporting; (9)Same baseline; (10)Co-interventions avoided or similar; (11)Acceptable compliance; (12)Same time of outcome assessment. Y = Yes, N = No, A trial with a score of 7 or more was considered high quality, more than four but no more than seven was considered moderate quality, and no more than four was considered low quality.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs (574 patients were in the Nepafenac group and 591 in the Ketorolac group)

Charakteristika der Population:

- The sample sizes of the included studies were between 50 and 200 patients. In each study, the demographic characteristics of the two groups were similar.

Qualität der Studien:

Table 2. 12-item scale critical appraisal scores.

Author	12-item scale critical appraisal score												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Quatily
Sahu, S 2015	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High
Duong, HV 2007	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High
Malik, A 2016	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High
Ramakrishnan, S 2016	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High
Tzelikis, PF 2015	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High
Almeida, DR 2012	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High
Nardi, M 2007	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High
Walters, T 2007	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High
Bucci, FA 2011	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High
Bucci, FA 2011	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High
Zanetti, FR 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High

- The results showed that the average score for the quality of included studies was 10.55±0.93 and all of them were of high quality.

Studienergebnisse:

- Best corrected visual acuity
  - For BCVA at postoperative 1 day, 1 week and 1 month, fixed-effect models were used as no heterogeneity was detected. The forest plots of these 3 time periods also indicated that there was no statistical difference between the Nepafenac group and the Ketorolac group
- Inflammation free rate
  - Forest plots of these 3 time periods indicated that the Nepafenac group's inflammation free rate had no statistical difference with the Ketorolac group (2 RCTs)
- Ocular discomfort and conjunctival hyperemia
  - Two studies [7, 22] described the postoperative ocular discomfort rate, the pooling result by fixed-effect model (P = 0.160, I2 = 49.4%) manifested that the ocular discomfort rate of the Nepafenac group was significantly lower than the Ketorolac group (RR = 0.589, 95% CI:0.436~0.794, P = 0.001,
- Intraoperative mydriasis
  - Two studies [16, 23] described these two drugs' influence on intraoperative mydriasis. The pooling result of a fixed-effect model (P = 1.00, I2 = 0%) manifested that there was no statistical difference between the Nepafenac and Ketorolac groups in the maintenance of intraoperative mydriasis (WMD = 0.000, 95%CI: - 0.355~0.355, P = 1.000,
- Central macular thickness
  - Two studies [16, 21] included 141 patients in the Nepafenac group and 145 patients in the Ketorolac group described the perioperative CMT.
  - The forest plots of these 3 time periods manifested that there was no statistical difference between the Nepafenac group and the Ketorolac group

3 Sahu S, Ram J, Bansal R, Pandav SS, Gupta A. Effect of topical ketorolac 0.4%, nepafenac 0.1%, and bromfenac 0.09% on postoperative inflammation using laser flare photometry in patients having phacoemulsification. Journal of cataract and refractive surgery. 2015; 41(10):2043±2048. doi: 10.1016/j. jcrs.2015.10.061 PMID: 26703278
4. Duffin RM, Camras CB, Gardner SK, Pettit TH. Inhibitors of surgically induced miosis. Ophthalmology. 1982; 89(8): 966±979. PMID: 7133642
5. O' Brien TP. Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. Current medical research opinion. 2005; 21(7): 1131±1137. doi: 10.1185/030079905X50651 PMID: 16004683
6. Heier JS, Topping TM, Baumann W, Dirks MS, Chern S. Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. Ophthalmology. 2000; 107(11): 2034±2039. http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00365-1. PMID: 11054327
7. Nardi M, Lobo C, Bereczki A, Cano J, Zagato E, Potts S, et al. Analgesic and anti-inflammatory effectiveness of nepafena 0.1% for cataract surgery. Clinical Ophthalmology. 2007; 1(4):527±533. PMID: 19668532
14 Walters T, Raizman M, Ernest P, Gayton J, Lehmann R. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. Journal of cataract and refractive surgery. 2007; 33(9):1539±1545. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.05.015 PMID: 17720067
15. Bucci FJ, Waterbury LD. A randomized comparison of to-aqueous penetration of ketorolac 0.45%, bromfenac 0.09% and nepafenac 0.1% in cataract patients undergoing phacoemulsification. Current medical research opinion. 2011; 28(12):2235±2239.
16. Ramakrishnan S, Baskaran P, Talwar B, Venkatesh R. Prospective, Randomized Study Comparing the Effect of 0.1% Nepafenac and 0.4% Ketorolac Tromethamine on Macular Thickness in Cataract Surgery Patients With Low Risk for Cystoid Macular Edema. Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.). 2015; 4(4): 216±220.
17. Duong HV, Westfield KC, Chalkley TH. Ketorolac tromethamine LS 0.4% versus nepafenac 0.1% in patients having cataract surgery. Prospective randomized double-masked clinical trial. Jouranl of cataract and refractive surgery. 2007; 33(11):1925±1929.
20. Malik A, Sadafale A, Gupta YK, Gupta A. A comparative study of various topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs to steroid drops for control of post cataract surgery inflammation. Oman journal of ophthalmology. 2016; 9(3):150±156. doi: 10.4103/0974-620X.192268 PMID: 27843229
21. Tzelikis PF, Vieira M, Hida WT, Motta AF, Nakano CT, Nakano EM, et al. Comparison of ketorolac 0.4% and nepafenac 0.1% for the prevention of cystoid macular oedema after phacoemulsification: prospective placebo-controlled randomised study. British journal of ophthalmology. 2015; 99(5):654±658. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305803 PMID: 25385061
22. Almeida DR, Khan Z, Xing L, Bakar SN, Rahim K, Urton T, et al. Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification. Journal of cataract and refractive surgery. 2012; 38(9):1537±1543. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.04.034 PMID: 22795976
23. Zanetti FR, Fulco EA, Chaves FR, Costa Pinto AP, Arieta CE, Lira RP. Effect of preoperative use of topical prednisolone acetate, ketorolac tromethamine, nepafenac and placebo, on the maintenance of intraoperative mydriasis during cataract surgery: a randomized trial. Indian journal of ophthalmology. 2012; 60(4):277±281. doi: 10.4103/0301-4738.98705 PMID: 22824596
24. Bucci FJ, Waterbury LD. Prostaglandin E2 inhibition of ketorolac 0.45%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1% in patients undergoing phacoemulsification. Advances in therapy. 2011; 28(12): 1089±1095. doi: 10.1007/s12325-011-0080-7 PMID: 22105509

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared with Ketorolac, topical Nepafenac has a superior efficacy in patients' tolerability following cataract surgery. However, these two drugs are equally desirable in the management of anterior chamber inflammation, visual rehabilitation and intraoperative mydriasis. Given the limitations in our study, further researches with larger sample sizes and focus on more specific indicators such as peak aqueous concentrations of drugs or PEG2 levels are required to reach a firmer conclusion.

3.4 Leitlinien

NICE, 2017 [6].

Cataracts in adults: management

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers managing cataracts in adults aged 18 and over. It aims to improve care before, during and after cataract surgery by optimising service organisation, referral and surgical management, and reducing complications. It further aims to improve the availability of information for people with cataracts before, during and after cataract surgery.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Originalpublikation aus dem Jahr 2008.

Recherche/Suchzeitraum:

1. Cochrane Database of Systematic Reviews –CDSR (Wiley)□Cochrane Central Register of Controlled Trials –CENTRAL (Wiley)□Database of Abstracts of Reviewsof Effects –DARE (Wiley)□Health Technology Assessment Database –HTA (Wiley)□EMBASE (Ovid)□MEDLINE (Ovid)□MEDLINE In-Process (Ovid)□PsychINFO (Ovid)

- July 2015 and November 2016. The re-run searches took place in January 2017

LoE

- Grade

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the strength of the recommendation).

- Interventions that must (or must not) be used: We usually use ‘must’ or ‘must not’ only if there is a legal duty to apply the recommendation. Occasionally we use ‘must’ (or ‘must not’) if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.
- Interventions that should (or should not) be used – a ‘strong’ recommendation: We use ‘offer’ (and similar words such as ‘refer’ or ‘advise’) when we are confident that, for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. We use similar forms of words (for example, ‘Do not offer…’) when we are confident that an intervention will not be of benefit for most patients.

- Interventions that could be used: We use ‘consider’ when we are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Empfehlungen

12.5 Interventions to prevent endophthalmitis

12.5 What is the effectiveness of prophylactic antiseptics and antibiotics to prevent endophthalmitis after cataract surgery?

1.8.4 Use preoperative antiseptics in line with standard surgical practice.

1.8.5 Use intracameral cefuroxime during cataract surgery to prevent endophthalmitis.

Trade-off between benefits and harms

The committee was not surprised that there were no RCT evidence for **antiseptics** as they are used extensively as part of standard surgical practice to prevent infection (in both cataract and other types of surgery). It may therefore be unethical not to offer people antiseptics or to randomise people to a pure placebo group in research trials. The routine use of antiseptic prophylaxis was also confirmed in the 2 RCTs of antibiotics, where antiseptics were used as prophylaxis at the time of surgery. The committee agreed that, although there is no evidence on the use of antiseptic prophylaxis, a strong (‘use’) recommendation should still be made due to the widespread practice. It also agreed that, since there was no evidence to suggest antiseptic use should be any different in people with cataract surgery, the use should be in line with standard general surgical practice.

For the study by ESCRS, the committee discussed the evidence for both clinically diagnosed and culture-proven endophthalmitis, where significant findings were only seen in the clinically diagnosed endophthalmitis **with intracameral cefuroxime** and in none of the culture-proven cases. The committee discussed and agreed that clinically diagnosed cases may not always be culture-positive. Examples of possible reasons for this could be that the culture techniques used are not sensitive enough or the sample taken is not large enough to have captured an adequate amount of the bacteria to grow on the culture plate. The committee was therefore not concerned about the non-significant results for culture-proven endophthalmitis. The committee agreed that, as a significant reduction in clinically diagnosed endophthalmitis with intracameral cefuroxime was evident in the evidence and from the clinical experience of committee members, intracameral injection is also more comfortable for the patient, a strong (‘use’) recommendation should be made. […]

Quality of evidence

The committee agreed that the ESCRS study was well-designed and executed but for the Sobaci et al. (2003) study, the committee had some concern that excluding people where the surgical technique was modified may have excluded people at the highest risk of infection. They also noted the small study sample size in the Sobaci et al. study and agreed that the trial would need to be much larger in order to provide any meaningful evidence. The committee discussed the lack of evidence on postoperative antibiotics, and that this may be due to the fact that they are provided as part of standard good clinical practice in the UK (although there is wide variation in practice around the world). In addition, the committee recognised that patients are invariably receiving other drops (e.g. steroids), which are likely provided in combination with postoperative antibiotic drops and often in a single drop product. For this reason, and in the absence of evidence, the committee agreed that it would be inappropriate to make a recommendation for postoperative antibiotics at this stage but instead it would useful to make a recommendation for future research

Other consideration

The committee discussed the risk of antibiotic resistance but agreed that the risk is low here because the doses are so low, and none of the commonly used antibiotics are ones that are critical for use in other situations. The committee was therefore not concerned about any antibiotic resistance issues as a result of the recommendations made.

Table 52 Summary of included studies for the effectiveness of prophylactic antiseptics and antibiotics to prevent endophthalmitis

Study & location	Population	Comparison(s)	Antibiotics or antiseptics	Placebo
ESCRS 2007 Austria, Belgium, Germany, Italy, Poland, Portugal, Spain, Turkey and the UK	16,603 people undergoing phacoemulsification cataract surgery	Intracameral antibiotics vs. topical antibiotics (pre- and postoperative) vs. combined intracameral and topical antibiotics vs. placebo	Intervention #1: intracameral cefuroxime 0.9% (injected into the anterior chamber at the end of surgery) Intervention #2: topical levofloxacin 0.5% (instilled one drop one hour before surgery, one drop half an hour before surgery, and three more drops at 5-minute intervals immediately after surgery) Intervention #3: combined intracameral cefuroxime and topical levofloxacin	Intervention #4: placebo drops (no sham injection was given)
Sobaci et al. 2003 Turkey	644 eyes of 640 people undergoing phacoemulsification cataract surgery	Intraoperative antibiotics vs. no antibiotics	Intervention #1: balanced salt solution (BSS) with antibiotics (20 mg/mL vancomycin and 8 mg/mL gentamicin	Intervention #2: BSS-only irrigating infusion fluid

12.6 Interventions to prevent cystoid macular oedema

What is the effectiveness of prophylactic topical corticosteroids and/or NSAIDs to prevent inflammation and cystoid macular oedema after phacoemulsification cataract surgery?

49. Consider topical steroids in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs):

- after cataract surgery for people at increased risk of cystoid macular oedema, for example, people with diabetes or uveitis
- to manage cystoid macular oedema.

50. Offer topical steroids and/or NSAIDs after cataract surgery to prevent inflammation and cystoid macular oedema.

Trade-off between benefits and harms

The committee noted that the evidence was only available in a low-risk (routine) population and that majority of the studies had excluded the higher-risk population, such as people at high risk of inflammation or those with uveitis, who have a predisposition for CMO. The committee discussed whether the evidence could be generalised and applied to the high-risk population and it agreed that, based on committee members' clinical experience, they would expect to see similar overall relative benefits in both groups (although absolute effects would be greater, owing to higher underlying event rates), despite the lack of evidence in the high-risk group.

The committee also discussed the use of topical steroids and NSAIDs in current clinical practice and agreed that both groups of drugs are routinely used in prophylaxis and treatment. In particular, the committee highlighted that NSAIDs with or without steroids are commonly administered to people with diabetes and for treatment of symptomatic CMO, in which setting they have been shown to be effective. However, the committee also acknowledged that some clinicians may worry about prescribing NSAIDs due to side effects such as stinging, burning, and conjunctival hyperaemia which could potentially lead to poor compliance. These types of side effects were also reported in some of the included studies. Discussing the evidence, the committee agreed that, although NSAIDs with or without steroids were shown to be better than steroids alone in reducing the risk of CMO, in people with a low preoperative risk of CMO, the effects shown would not be sufficient to justify the routine use of combination NSAID and steroid therapy for all people undergoing cataract surgery, particularly given the low quality of much of the evidence base. Hence, based on the evidence-base and the current clinical practice of providing either topical steroids and/or NSAIDs as prophylaxis to people undergoing cataract surgery, the committee agreed to make a recommendation to offer topical steroids and/or NSAIDs for all people following cataract surgery.

From the knowledge and clinical experience of committee members, combination therapy is commonly used in people who are at higher risk of CMO. The majority of the studies intentionally excluded people who are at high risk, and therefore the only relevant evidence came from populations of people with diabetic retinopathy. The committee agreed that it was reasonable to extrapolate this evidence to other populations at high preoperative risk of CMO, such as people with other retinal disease or uveitis, and therefore a 'consider' recommendation was made for combination therapy in people at high risk of CMO. No evidence was identified on the timing/duration of treatment, and therefore the committee agreed it was not possible to make any recommendations on this topic.

Quality of evidence

The committee discussed that it may be difficult to generalise the evidence to the most common settings in the UK because the majority of the evidence was only available in populations at low preoperative risk for CMO. Nevertheless, the committee agreed that it would expect to see a similar overall relative response in both groups. The committee noted that the evidence presented consisted of comparisons between active treatments, rather than comparisons to no treatment or placebo. However, it agreed that it would be considered unethical not to give some prophylactic treatment, and therefore agreed this omission did not adversely affect the quality of the evidence base.

Evidence statements – Inflammation

Very low-quality evidence from 5 RCTs containing 346 participants found no meaningful difference between NSAIDs and steroids in controlling postoperative inflammation (measured as flare [photons/ms]) after cataract surgery.

Low quality-evidence from 1 RCT containing 47 participants indicates that, compared with steroids alone, NSAIDs plus steroids are more effective in controlling postoperative inflammation (measured as flare [photons/ms]) after cataract surgery.

Very low-quality evidence from 2 RCTs containing 198 participants found no meaningful difference between NSAIDs plus steroids and steroids alone in the risk of postoperative inflammation (measured as number of events) after cataract surgery.

Evidence statements –Best corrected distance visual acuity (BCVA)

Very low-quality evidence from 3 RCTs containing 220 participants found no meaningful difference between NSAIDs and steroids on the improvement of BCVA [logMAR] after cataract surgery.

Very low-quality evidence from 7 RCTs containing 782 participants found no meaningful difference between NSAIDs plus steroids and steroids alone on the improvement of BCVA [logMAR] after cataract surgery.

Evidence statements –Adverse events

Very low-quality evidence from 5 RCTs containing 346 participants found no meaningful difference between NSAIDs and steroids in the risk of adverse events.

Very low-quality evidence from 10 RCT containing 1,467 participants found no meaningful difference between NSAIDs plus steroids and steroids alone in the risk of adverse events.

Olsen et al., 2017 [7].

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY

Cataract in the Adult Eye Preferred Practice Pattern®

Zielsetzung/Fragestellung

As a service to its members and the public, the American Academy of Ophthalmology has developed a series of Preferred Practice Pattern® guidelines that identify characteristics and components of quality eye care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Konsensusprozess nicht detailliert beschrieben, externe Begutachtung dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind ersichtlich; die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt, jedoch sind die Empfehlungen nicht explizit hervorgehoben
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Die Leitlinie ist 5 Jahre nach Publikation gültig

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed Searches (limits: English, Publication date 1/10/11 – 7/13/2015)

LoE

To rate individual studies, a scale based on SIGN[1] is used. The definitions and levels of evidence to rate individual studies are as follows:

I++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
I+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
I-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
II++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
II+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
II-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
III	Nonanalytic studies (e.g., case reports, case series)

Recommendations for care are formed based on the body of the evidence. The body of evidence quality ratings are defined by GRADE[2] as follows:

Good quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Insufficient quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate Any estimate of effect is very uncertain

GoR

Key recommendations for care are defined by GRADE[2] as follows:

Strong recommendation	Used when the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects or clearly do not
Discretionary recommendation	Used when the trade-offs are less certain—either because of low-quality evidence or because evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced

Sonstige methodische Hinweise

- Konsensfindung nur allgemein beschrieben.

Empfehlungen

Infection Prophylaxis

There is increasing evidence that supports the use of intraocular antibiotics to reduce the risk of endophthalmitis. (I-, good quality, strong recommendation)

> The partially masked and randomized European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) study of the prophylactic effect of intracameral cefuroxime injection at the conclusion of the procedure and/or perioperative levofloxacin eye drops on the incidence of endophthalmitis after phacoemulsification was halted early because of a beneficial effect using intracameral cefuroxime. Based on data from 13,698 patients with complete follow-up records, investigators found that the odds ratio for developing endophthalmitis was 4.59 (95% CI, 1.74–12.08; P=0.002) in the group not receiving intracameral cefuroxime injection.351 […] One study used serial aqueous taps in cataract patients to determine that a single intracameral bolus of 1 mg of vancomycin achieved aqueous drug levels exceeding the minimum inhibitory concentration for most gram-positive bacteria for longer than 24 hours. However, the use of vancomycin as an endophthalmitis prophylaxis is strongly discouraged based on the recent finding of hemorrhagic occlusive retinal vasculitis (HORV) development after seemingly uncomplicated cataract surgery.401 Several studies support the safety of intracameral moxifloxacin injection for endophthalmitis prophylaxis, and three retrospective studies suggest efficacy.346,347,392,400,402-404
>
> Although the evidence is limited, retrospective studies suggest that topical antibiotic prophylaxis may be effective,336,346
>
> Evidence of the benefit of injecting subconjunctival antibiotics at the conclusion of surgery is supported by two retrospective surveys. However, this is associated with risks that include pain, globe perforation, hemorrhage, and intraocular toxicity from subconjunctival leakage through the incision with the potential for macular infarction when aminoglycosides are used.342,414,415
>
> Topical fourth-generation fluoroquinolones have theoretical advantages of broad-spectrum coverage, bactericidal activity, and improved intraocular penetration, and they were the most frequent topical prophylactic antibiotics used by the ASCRS survey respondents.411 […] Furthermore, one very large study based on 315,246 surgeries did not show a difference in efficacy between topical gatifloxacin, ofloxacin, or polymyxin/trimethoprim. However, the use of topical aminoglycosides was associated with double the rate of postoperative endophthalmitis, suggesting they are not a good choice for prophylaxis.346 This study also found that although topical antibiotics did not increase the efficacy of intracameral antibiotics, the lack of antibiotics altogether had twice the incidence of postoperative endophthalmitis when compared with topical antibiotics alone, and the use of no antibiotics had four times the incidence when compared with intracameral antibiotic use.
>
> There is mounting evidence that injecting intracameral antibiotics as a bolus at the conclusion of surgery is an efficacious method of endophthalmitis prophylaxis. The evidence supporting subconjunctival antibiotic prophylaxis is relatively weak. As an alternative to intracameral or subconjunctival injection, topical antibiotic instillation may be more protective when initiated on the day of surgery instead of on the first postoperative day. Due to the lack of sufficiently large prospective clinical trials, and the impracticality of conducting such trials, there is insufficient evidence to recommend a specific antibiotic drug or method of delivery for endophthalmitis prophylaxis. However, increasing evidence supports the role of intracameral antibiotic use.424

There is good evidence for the use of a 5% solution of povidone iodine in the conjunctival cul de sac to prevent infection.369,423 (II-, moderate quality, strong recommendation)

In conclusion, the surgeon must ensure that antisepsis of the periocular surface, typically with povidone iodine, is achieved and that all incisions are closed in a watertight fashion at the end of the procedure.336 (II-, moderate quality, strong recommendation)

> Importantly, nonrandomized controlled trials and a prospective trial with the unoperated eye as the control have provided evidence that using topical 5% povidone iodine in the conjunctival cul de sac reduced the bacterial load and the incidence of postoperative infection.368-370 Lower concentrations of povidone iodine are less effective in reducing conjunctival bacterial colony counts.371-373 The presence of lidocaine gel prior to povidone iodine instillation appears to diminish its antimicrobial efficacy.374 Although topical antibiotics prior to surgery do decrease the bacterial load on the ocular surface, 1 day was as effective as 3 days of preoperative antibiotics in one randomized study, and topical povidone iodine alone was as effective as povidone iodine combined with preoperative topical antibiotics in another randomized clinical study.375-381 So, it is unlikely that preoperative topical antibiotics add anything to the effect of appropriately used topical 5% povidone just prior to surger

It would appear that antibiotic use on the day of surgery is important rather than waiting until the next day.336 Specific prophylactic antibiotic strategies in the perioperative period lack sufficient scientific evidence to make a recommendation at this time.

Although topical antibiotics prior to surgery do decrease the bacterial load on the ocular surface, 1 day was as effective as 3 days of preoperative antibiotics in one randomized study, and topical povidone iodine alone was as effective as povidone iodine combined with preoperative topical antibiotics in another randomized clinical study.375-381 So, it is unlikely that preoperative topical antibiotics add anything to the effect of appropriately used topical 5% povidone just prior to surgery.

Toxic anterior segment syndrome (TASS)

Toxic anterior segment syndrome (TASS) is a sterile postoperative inflammatory reaction that typically presents within 12 to 48 hours following surgery and can mimic infectious endophthalmitis.[…] Toxic anterior segment syndrome usually responds to anti-inflammatory medication, but permanent intraocular damage can occur. However, if there is sufficient suspicion of an infectious etiology, cultures of the anterior chamber and vitreous should be obtained to test for infectious etiologies, and antibiotic treatment should be initiated.426 […]

Prolonged inflammation

There are several potential etiologies for prolonged postsurgical inflammation. Persistent iritis has been associated with retained lens fragments,655 previous history of uveitis,656 and a subacute infection with Propionibacterium acnes.657 Other infectious agents, such as fungi, can cause indolent infection and inflammation. Malposition or misplacement of IOLs of specific design may also lead to persistent intraocular inflammation.

The surgeon should ensure proper orientation of IOLs to prevent corneal complications. (III, good quality, strong recommendation) Insufficient postoperative anti-inflammatory medication may also be a contributory cause.658

Cystoid macular edema (CME)

Because CME is generally associated with postsurgical inflammation, topical anti-inflammatory medications are used to prevent CME as well as to treat established CME. There is evidence that NSAIDs, alone or in combination with topical corticosteroids, decrease the likelihood of postoperative CME. There are studies showing benefit to early visual recovery but no level I evidence yet demonstrating a long-term benefit (i.e., 3 months or more).395,711-728

At present, there is no firmly established protocol for preventing postsurgical CME. Aside from retinitis pigmentosa, there are no known genetic predispositions. The perioperative prophylactic use of NSAIDs for prevention of CME has been advocated for high-risk eyes based on a number of studies.710,732 Administration of NSAIDs before and immediately after surgery may hasten the recovery of vision in the first few weeks following surgery. However, there is no level I evidence that visual outcome is improved by the routine use of prophylactic NSAIDs at 3 months or more after cataract surgery.725 (II+, moderate quality, strong recommendation)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2020) am 17.07.2020

#	Suchfrage
1	[mh ^"ophthalmologic surgical procedures"]
2	[mh "cataract extraction"]
3	(((cataract* OR lens*) AND (extract* OR aspirat* or operat* or remov* or surg* or excis* or implant*)) OR “enzymatic zonulolysis” OR phakectomy OR lensectomy OR phaoemulsif* OR phakoemulsif*):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	[mh "eye infections"]
6	(endophthalmitis* OR ophthalmia* OR trachoma* OR keratoconjunctivitis*):ti,ab,kw
7	#5 OR #6
8	[mh uveitis]
9	(uveitis* OR panuveitis* OR panophthalmitis* OR iridocyclitis* OR iritis* OR choroiditis* OR chorioretinitis*):ti,ab,kw
10	#8 OR #9
11	#4 OR #7 OR #10
13	#11 with Cochrane Library publication date from Jul 2015 to Jul 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.07.2020

#	Suchfrage
1	ophthalmologic surgical procedures[mh:noexp]
2	cataract extraction[mh]
3	((cataract*[tiab] OR lens*[tiab]) AND (extract*[tiab] OR aspirat*[tiab] OR operat*[tiab] OR remov*[tiab] OR surg*[tiab] OR excis*[tiab] OR implant*[tiab])) OR enzymatic zonulolysis[tiab] OR phakectom*[tiab] OR lensectom*[tiab] OR phaoemulsif*[tiab] OR phakoemulsif*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	eye infections[mh]
6	endophthalmitis*[tiab] OR ophthalmia*[tiab] OR trachoma*[tiab] OR keratoconjunctivitis*[tiab]
7	#5 OR #6
8	uveitis[mh]
9	uveitis*[tiab] OR panuveitis*[tiab] OR panophthalmitis*[tiab] OR iridocyclitis*[tiab] OR iritis*[tiab] OR choroiditis*[tiab] OR chorioretinitis*[tiab]
10	#8 OR #9
11	(#7 OR #10) AND (cataract*[tiab] OR lens*[tiab])
12	#4 OR #11
13	(#12) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR

	integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
14	((#13) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.07.2020

#	Suchfrage
1	ophthalmologic surgical procedures[mh:noexp]
2	cataract extraction[mh]
3	((cataract*[tiab] OR lens*[tiab]) AND (extract*[tiab] OR aspirat*[tiab] OR operat*[tiab] OR remov*[tiab] OR surg*[tiab] OR excis*[tiab] OR implant*[tiab])) OR enzymatic zonulolysis[tiab] OR phakectom*[tiab] OR lensectom*[tiab] OR phaoemulsif*[tiab] OR phakoemulsif*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	eye infections[mh]
6	endophthalmitis*[tiab] OR ophthalmia*[tiab] OR trachoma*[tiab] OR keratoconjunctivitis*[tiab]
7	#5 OR #6
8	uveitis[mh]
9	uveitis*[tiab] OR panuveitis*[tiab] OR panophthalmitis*[tiab] OR iridocyclitis*[tiab] OR iritis*[tiab] OR choroiditis*[tiab] OR chorioretinitis*[tiab]
10	#8 OR #9
11	#7 OR #10

12	#4 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
14	(((#13) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Bowen RC, Zhou AX, Bondalapati S, Lawyer TW, Snow KB, Evans PR, et al.** Comparative analysis of the safety and efficacy of intracameral cefuroxime, moxifloxacin and vancomycin at the end of cataract surgery: a meta-analysis. Br J Ophthalmol 2018;102(9):1268-1276.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Januar 2012 - Bromfenac [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 11.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-9/2012-01-19_Geltende-Fassung_Bromfenac_D-018.pdf.
3. **Gower E, Lindsley K, Tulenko S, Nanji A, Leyngold I, McDonnell P.** Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(2). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006364.pub3.
4. **Juthani V, Clearfield E, Chuck R.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroids for controlling inflammation after uncomplicated cataract surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(7). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010516.pub2.
5. **Lim B, Lim C, Lim D, Evans J, Bunce C, Wormald R.** Prophylactic non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of macular oedema after cataract surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(11). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006683.pub3.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Cataracts in adults: management [online]. 26.10.2017. London (GBR): NICE. [Zugriff: 16.07.2020]. (NICE guideline; Band NG77). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng77/resources/cataracts-in-adults-management-pdf-1837639266757.
7. **Olson RJ, Braga-Mele R, Chen SH, Miller KM, Pineda R, Tweeten JP, et al.** Cataract in the adult eye preferred practice pattern. Ophthalmology 2017;124(2):1-119.
8. **Zhao X, Xia S, Wang E, Chen Y.** Comparison of the efficacy and patients' tolerability of nepafenac and ketorolac in the treatment of ocular inflammation following cataract surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2017;12(3):e0173254.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-195

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), in Abstimmung mit Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation (DGII), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patient*innen mit Augentropfen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

Was ist der Behandlungsstandard im Zusammenhang mit Katarakt-Operationen ?

Bisher gibt es noch keine verfügbare AWMF-Leitlinie zur perioperativen Therapie der Katarakt-Operation. Eine S2e-Leitlinie ist in der Phase der Beratung und Erstellung.
Im Zusammenhang mit Katarakt-Operationen findet eine Behandlung von Patienten mit Augentropfen mit unterschiedlichen Überlegungen statt:

a) **Infektions-Prophylaxe** (Endophthalmitis)
Für eine Empfehlung muss berücksichtigt werden, dass es kaum Evidenz für eine prophylaktische Gabe antibiotischer Augentropfen in der perioperative Phase gibt.[1]
Methodisch erschweren verschiedene Faktoren die Durchführung kontrollierter Studien, die eine Vermeidung intraokularer Infektionen nach der Linsenchirurgie belegen könnten. Die absolute **Inzidenz** einer **Endophthalmitis** ist sehr niedrig, mit Inzidenzen zwischen 0.29 bis 1.79 auf 1000 Operationen.[2-4] Die funktionellen Auswirkungen sind aber oft schwerwiegend.[5-6] Oft wird eine Clusterung der Ereignisse (gehäuftes zeitliches Auftreten z.B. durch Kontaminationen verwendeter Materialien) beobachtet.[7-8] Die periokuläre Flora wurde meist als primäre Quelle sporadischer postoperativer Infektionen identifiziert.[9] Große Stichproben, eine multizentrische Erfassung und aussagekräftige Zeiträume sind für die Nachbeobachtung erforderlich. Eine Differenzierung gegenüber nicht infektiösen Entzündungen erschwert zusätzlich die Analysen; unterschiedliche Definitionen und Ausprägungen werden zudem in der Literatur beschrieben. Die intersektorale und teils sehr unterschiedlich gehandhabte perioperative Versorgung des Patienten erschwert eine zuverlässige Erhebung von Daten. Gerade das Auftreten mit zeitlichem Abstand oder räumlicher Entfernung steht einer zuverlässigen Erfassung entgegen. Studien erlauben zum Teil den Einschluss einzeitig bilateraler Operationen. Außerdem können andere Faktoren wie operative Technik (Schnittführung) und individuelle Risiken nur schwer harmonisiert werden.
Die Maßnahme mit der größten Evidenz ist die präoperative Anti-Sepsis mit **Povidon-Iod** (5%ige Konzentration zum Ausspülen der Bindehaut, Abstreichen der Haut mit 10%iger Lösung).[10] Angesichts des Zusammenhangs zwischen der Bakterienflora der Augenoberfläche und dem Keimspektrum der Endophthalmitis[9] bietet Povidon-Iod eine signifikante Reduktion (nicht Eradikation) der Keimlast.[11-12] Eine Reduktion potentieller Erreger über die Vorbereitung

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), in Abstimmung mit Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation (DGII), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patient*innen mit Augentropfen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

mit Povidon-Iod hinaus kann die Gabe antibiotischer Augentropfen nicht erreichen.[13-14]
Inzwischen wird auch die Wirksamkeit einer Gabe von Antibiotika in das Auge (zum Zeitpunkt der Operation) durch verschiedene Hinweise unterstützt. Die nur teilweise maskierte und randomisierte Studie der *European Society of Cataract and Refractive Surgeons* (ESCRS) wurde wegen der prophylaktischen Wirkung von intrakameralen Cefuroxim-Injektionen zum Abschluss des Eingriffs und/oder perioperativen Levofloxacin-Augentropfen abgebrochen:[15] Auf der Grundlage der Daten (n=13.698 Patienten mit vollständiger Nachbeobachtung) war die Wahrscheinlichkeit einer Endophthalmitis ohne Cefuroxim-Injektion um 4,59 (95% CI, 1,74-12,08) erhöht. Die Inzidenz in der Kontrollgruppe war allerdings höher als in anderen Studien. Retrospektive Arbeiten beschrieben jedoch auch eine deutliche Verringerung der schweren Entzündungsereignisse, nachdem mit der intrakameralen Gabe von Cefuroxim begonnen worden war.[16-22] Kleinere prospektive Studien unterstützen die Beobachtung.[23]
Die Verabreichung antibiotischer Augentropfen vor und/oder nach einer Katarakt-Operation wird – gerade nach oder trotz der Gabe intraokularer Antibiotika - kontrovers diskutiert. Die Tropfpräparate können zwar die bakterielle Siedlung verringern, es ist jedoch fraglich, ob diese Wirkung – über die prä-operative Antisepsis hinaus – erforderlich oder hilfreich ist. Es ist „sehr unsicher“,[1] ob die Gabe antibiotischer Augentropfen das Risiko einer Endophthalmitis verringert, erst recht wenn diese zusätzlich zu einer Gabe von Antibiotika im Rahmen der Operation erfolgen.
Gegenüber einer theoretischen Verringerung der Keimlast stehen theoretische Nachteile wie

- die Entwicklung von **Resistenzen** nach der lokalen Applikation von Breitspektrum-Antibiotika.[24]
- die **Kosten** für die Präparate und ihre Verabreichung (Pflegedienst etc.)[25]
- die Entwicklung allergischer Reaktionen auf die Wirk- oder Inhaltstoffe[26,27]
- zusätzliche Risiken für die Schädigung der Oberfläche, insbesondere für den Fall einer unsachgemäßen Anwendung (Manipulation am Auge)[28]

Insgesamt soll daher aufgrund der geringen Evidenz eines Nutzens, der auch Nachteile gegenüberstehen, keine Routine-mäßige Anwendung antibiotischer Augentropfen erfolgen. Eine Therapie mit Antibiotika sollte in begründeten Einzelfällen erfolgen, z.B. wenn in der perioperativen Therapie einer bakteriellen Entzündung der Bindehaut/Lider besteht, nach Auftreten intraoperativer Komplikationen (Kapselruptur, Glaskörperprolaps, Vitrektomie), eine Unverträglichkeit gegenüber Povidon-Iod bekannt ist oder Hinweise auf eine intraokulare Infektion in den Tagen nach einer Katarakt-Operation vorliegen.

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), in Abstimmung mit Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation (DGII), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patient*innen mit Augentropfen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

b) Antiphlogistische Wirkung

Die Gruppe zur Verfügung stehender Wirkstoffe reicht von nicht-steroidalen Wirkstoffen (Ketorolac, Diclofenac, Nepafenac, Flurbiprofen, Salicylsäure) über oberflächen-wirksame Steroide (Fluormetholon, Loteprednol, Hydrocortison) bis hin zu Dexamethason und Prednisolon.

Die NSAID sollen teilweise der peri-operativen Vermeidung einer Pupillenverengung dienen und/oder das Auftreten von Verklebungen der Iris und Kapsel/Linsen-Vorderfläche verhindern. Weil die Anwendung zum Teil in den zugrundeliegenden Studien vor der Operation begonnen wurde, weisen die Fachinformationen teilweise auf einen „präoperativen Behandlungsbeginn“ (Diclofenac) hin.

Die Behandlung dient vor allem der Vermeidung bleibender/relevanter Komplikationen nach komplizierten Operationen oder bei Risikogruppen. Es stellt sich die Frage, ob der alleinige oder kombinierte Einsatz aber auch nach **unkomplizierter Katarakt-Chirurgie** von Nutzen ist.

Ein Cochrane-Report von 2017 identifizierte 48 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die aber nur selten klare Ergebnisse in Bezug auf die Entzündung (dichotome Variablen wie Vorderkammer-Zellen, Hornhautödem) beschrieben und insbesondere keinen Nachweis eines funktionellen Vorteils (bestkorrigierter Visus) erfassen konnten.[29] Hinweise aus 4 RCTs deuten aber darauf hin, dass die Häufigkeit eines Makulaödems nach unkompliziertem Operationsverlauf erniedrigt wurde. Eine vergleichende Bewertung der Kombination von NSAID und Kortikosteroiden gegenüber einer Monotherapie mit Kortikosteroiden ist mangels aussagekräftiger Studien nicht möglich. Viele berichtete Studien weisen methodische Schwächen (Definition oder Verblindung der Tropfschemata, Zeitpunkte zur Nachbeobachtung, Verwendung etablierter Klassifikationen) auf.

Eine frühere Meta-Analyse aus Dänemark beschreibt hochwertige Evidenz dafür, dass die Verwendung von NSAID im Vergleich zur Anwendung steroid-haltiger Augentropfen die Rate für das postoperative Makulaödem deutlich erniedrigt (3.8% vs. 25.3%).[30] Ein HTA-Bericht der *American Academy of Ophthalmology* von 2015 weist auf die hohe Rate einer Spontanremission eines Makulaödems hin und stellt daher den langfristigen Nutzen einer NSAID-Therapie zur Verhinderung des Sehkraftverlustes in Frage:[31] Die Verabreichung von NSAID kann die Sehverbesserung in den ersten Wochen nach einer Kataraktoperation beschleunigen, ohne dass es Studiendaten mit Belegen für einen Effekt auf die langfristige Funktionsentwicklung gibt. In Bezug auf die zentrale Netzhautdicke beschrieben bisherige Studien keinen klinisch relevanten Vorteil.[32] Angesichts der methodischen Limitationen und eines möglichen Verzerrungspotentials der Studien, könnten systematische Reviews die klinische Wirksamkeit der NSAID überschätzen.[33-34]

Zusammenfassend kann die anti-entzündliche Therapie mit NSAID die Inzidenz eines postoperativen zystoiden Makulaödems für Patienten mit einem relativen Risiko verringern und

Kontaktdaten *Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), in Abstimmung mit Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation (DGII), Berufsverband der Augenärzte (BVA)*
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von Patient*innen mit Augentropfen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen
dazu beitragen, eine Entzündung nach der Operation zu kontrollieren. Die Evidenz wurde vor allem mit Studien über eine Laufzeit von 1-3 Monaten gezeigt.[35] Berücksichtigt werden müssen außerdem die seltenen potenziellen Komplikationen an der Hornhaut, die von leichter Stippung bis zur Einschmelzung reichen können.[36,37] Daher sollte die Verordnung vor dem Hintergrund des individuellen Nutzen betrachtet werden. Ein abschließender Vergleich der alleinigen Gabe von NSAID mit der Kombination von topischen Kortikosteroiden ist mangels aussagekräftiger Studien (noch) nicht möglich. Konkrete Beispiele für Situationen mit einem Therapiebedarf sind: • Das *Toxic Anterior Segment Syndrom* (TASS) stellt als Entzündung des vorderen Augenabschnitts eine wichtige Differentialdiagnose der infektiösen Endophthalmitis dar. Die sterile postoperative Entzündungsreaktion entwickelt sich typischerweise innerhalb von 12 bis 48 Stunden nach der Operation. Ödeme der Hornhaut, eine zelluläre Infiltration der Vorderkammer, Fibrin und Hypopyon können beobachtet werden. Als Ursache werden hitzestabile gramnegative Endotoxine (Wasser), chemische Reinigungsmittel und Enzyme (Reinigung der Instrumente), denaturiertes Viscoelastikum (Rückstände auf Kanülen oder Instrumenten), der pH-Wert oder Osmolalität verwendeter Lösungen und Kontaminationen der Kunstlinse diskutiert.[38] Mit dem Einsatz intrakameraler Antibiotika sind häufiger Berichte eines TASS aufgetaucht, die z.B. mit Verdünnungsfehlern dokumentiert wurden.[39,40] Am häufigsten wurde TASS in Verbindung mit unzureichender Reinigung und Aufbereitung ophthalmologischer Instrumente in Verbindung gebracht.[41,42] Eine entsprechende Entzündungsreaktion erfordert sicher eine intensive Therapie mit topischen Steroiden und hat dann eine gute Visusprognose.[43] • Allgemeine, intraoperative und okuläre Risikofaktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines *Makulaödems* nach einer Katarakt-Operation. Das postoperative zystoide Makulaödem, auch Irvine-Gass-Syndrom genannt, wird in einer Häufigkeit von 1.17 - 4.2% der operierten Augen (je nach verwendeter Definition und Kohorte) berichtet.[37,44,45] Oft entwickeln sich diese Ödeme in den ersten drei Monaten nach einer Katarakt-Operation. Patienten mit Diabetes haben ein deutlich erhöhtes Risiko: Einerseits besteht ein nahezu linearer Trend zwischen dem Schweregrad einer diabetischen Retinopathie und dem Risiko eines postoperativen Ödems. Das relative Risiko ist für Menschen mit einer Retinopathie mit 6.23 [95% Konfidenzintervall: 5.12-7.58] im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes erhöht; doch selbst Patienten ohne diabetische Retinopathie haben ein signifikant erhöhtes Risiko.[46] Andere okuläre Erkrankungen wie z.B. eine Uveitis oder retinale Gefäßerkrankungen werden von einer Störung der Blut-Netzhaut-Schranke begleitet.[37] Auch komplizierte Operationen sind mit einem erhöhten relativen Risiko der Ödem-Entwicklung verbunden.[46] Eine Rationale der prophylaktischen Therapie ist die

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), in Abstimmung mit Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation (DGII), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patient*innen mit Augentropfen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

Beobachtung, dass chronische Ausprägungen eines zystoiden postoperativen Ödems schlechter auf die Therapie mit Augentropfen ansprechen.[48]

c) Schmerzen

Unter anderem eine Verletzung der Hornhaut-Oberfläche kann im Einzelfall Schmerzen nach einer Katarakt-Operation verursachen. Abgesehen von einer oralen Schmerztherapie sind einzelne Wirkstoffe auch zur Linderung postoperativer Schmerzen zugelassen (z.B. Nepafenac zur „Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerzzustände“ oder Diclofenac zur „Behandlung von Augenschmerzen bei photorefraktiven OPs über bis zu 24 Stunden nach der Operation“).[49]

Augentropfen sind daher eine Option, um systemische Medikamente mit entsprechenden Nebenwirkungen zu vermeiden einzusparen.[50]

d) Oberflächenpflege

Zahlreiche Erkrankungen der Augenoberfläche sind mit einer Tränenmindersekretion oder erhöhten Instabilität des Tränenfilms verbunden, z.B. Graft-versus-host Disease, das okuläre Pemphigoid oder Zustand nach Verätzungen. Bei Menschen mit einem trockenen Auge (Benetzungsstörung), gerade aber auch bei schweren Ausprägungen der Erkrankungen der Augenoberfläche kann es in zeitlicher Folge nach einer Katarakt-Operation zu einer Verschlechterung der Benetzungssituation kommen.[51] Daher ist in bestimmten Situationen eine intensivierte Behandlung mit Tränenersatzmitteln gefordert, um das kompromittierte Hornhautepithel zu schützen.[52] Allerdings existieren kaum Studien, die unterschiedliche Präparate systematisch miteinander vergleichen.[53,54]

Zusammenfassung:

Für den Behandlungsstandard nach einer Katarakt-Operation muss insgesamt ein Spektrum unterschiedlicher Anwendungsgebiete berücksichtigt werden. Die klare Abgrenzung wird dadurch erschwert, dass individuell unterschiedliche Faktoren für die Entscheidung über die Gabe anti-entzündlicher Augentropfen zu berücksichtigen sind. Zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, aber auch zur Vorbeugung oder Therapie von Infektionen ist zu differenzieren, welche Risikofaktoren wie z.B. Alter, Operationsverlauf, systemische oder okuläre Vorerkrankungen vorliegen.

Die postoperative Therapie beinhaltet in der Regel steroidale und/oder nichtsteroidale Augentropfen über zwei bis vier Wochen.[55]

In bestimmten **Szenarien** wie einem protrahierten Vorderkammer-Reiz, der Verletzung der Oberfläche, Infektionen und/oder Entzündungen der Bindehaut, Schmerzen, dem Rezidiv einer Herpes-Infektion, bei erhöhtem Risiko eines postoperativen Makulaödems oder aber der Entwicklung eines zystoiden Makulaödems kann eine medikamentöse Therapie mit den

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), in Abstimmung mit Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation (DGII), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patient*innen mit Augentropfen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

genannten Präparaten angeraten sein. Es liegt in der Entscheidung des operierenden Chirurgen, die Therapie in Abhängigkeit des Operationsverlaufs und der post-operativen Befunden anzupassen.

Zu den **Komplikationen** der postoperativen Medikation gehören ein erhöhter Augeninnendruck mit Kortikosteroiden und allergische Reaktionen.[56,26,27] Signifikante Hornhautreaktionen, einschließlich Epitheldefekten und stromalen Ulzerationen und Einschmelzungen, sind selten für topische okuläre NSAIDs berichtet worden.[36,57-60] Für die Auswahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist das beabsichtigte Anwendungsgebiet und die Substanzgruppe (Steroid vs. NSAID) sinnvollerweise zu berücksichtigen, um die relevanten Raten der Nebenwirkungen vergleichen zu können.

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Am häufigsten werden die Antiphlogistika als Augentropfen in der perioperativen Phase eingesetzt. Zur Prävention einer Infektion werden antibiotische Augentropfen nur in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt, allerdings schon zur Behandlung einer manifesten Entzündung (Konjunktivitis, Blepharitis, Endophthalmitis, etc.) im Anschluss an die Operation.

Im Vergleich zur Bewertung von Nepafenac (Nevanac®)[61] 2013 dürften sich die Zahlen der verordneten Augentropfen geringfügig erhöht haben. Der demographische Wandel hat zu einer geringen Erhöhung der Anzahl an Katarakt-Operationen zulasten der GKV und des Anteils der Menschen mit Diabetes geführt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die wichtigsten Kriterien für eine Behandlung zur Vorbeugung oder Behandlung einer Entzündung wurden oben bereits genannt. Unter anderem sind hier die Faktoren relevant, die das Risiko für ein postoperatives zystoides Malulaödem erhöhen:[37]

Allgemeine Risikofaktoren	Intraoperative Risikofaktoren/ Komplikationen	Okuläre Begleiterkrankungen
Diabetes	Ruptur der Hinterkapsel	Uveitis
Arterielle Hypertonie	Glaskörper-Prolaps/Stränge	Diabetische Retinopathie
Hohes Alter	Phako-Energie (harte Linse)	Retinale Venenverschlüsse
Männliches Geschlecht	Verletzungen der Iris, Floppy Iris	Epiretinale Gliose
	Linsenreste in Vorderkammer/Glaskörperraum	Zustand nach vitreoretinaler Chirurgie oder Netzhautablösung
	Lange Operationsdauer	Ödem des Partnerauge
		Therapie mit Prostglandin-Analoga

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), in Abstimmung mit Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation (DGII), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patient*innen mit Augentropfen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

Referenzen:

1. Gower EW, Keay LJ, Stare DE, et al. Characteristics of Endophthalmitis after Cataract Surgery in the United States Medicare Population. Ophthalmology. 2015;122(8):1625-1632. doi:10.1016/j.ophtha.2015.04.036
2. West ES, Behrens A, McDonnell PJ, Tielsch JM, Schein OD. The incidence of endophthalmitis a,er cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. Ophthalmology 2005;112(8):1388-94.
3. Coleman AL. How big data informs us about cataract surgery: The LXXII Edward Jackson Memorial Lecture. American Journal of Ophthalmology 2015;160(6):1091-1103.
4. Friling E, Lundstrom M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2013;39(1):15-21.
5. Kohnen T, Baumeister M, Kook D, Klaproth OK, Ohrloff C. Cataract surgery with implantation of an artificial lens. Dtsch Arztebl Int. 2009;106(43):695-702. doi:10.3238/arztebl.2009.0695
6. Yannuzzi NA, Si N, Relhan N, et al. Endophthalmitis After Clear Corneal Cataract Surgery: Outcomes Over Two Decades. Am J Ophthalmol. 2017;174:155-159. doi:10.1016/j.ajo.2016.11.006
7. Lalitha P, Das M, Purva PS, et al. Postoperative endophthalmitis due to Burkholderia cepacia complex from contaminated anaesthetic eye drops. Br J Ophthalmol 2014;98:1498-502.
8. Akçakaya AA, Sargin F, Erbil HH, et al. A cluster of acute-onset postoperative endophthalmitis over a 1-month period: investigation of an outbreak caused by uncommon species. Br J Ophthalmol 2011;95:481-4
9. Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. Ophthalmology 1991;98:639-49; discussion 650
10. Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. Ophthalmology 2002;109:13-24.
11. Apt et al. Arch Ophthalmol. 1984;102(5)
12. Li B, Miño de Kaspar H, Haritoglou C, et al. Comparison of 1-day versus 1-hour application of topical neomycin/polymyxin-B before cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2015;41(4):724-731. doi:10.1016/j.jcrs.2014.06.042
13. Moss JM, Sanislo SR, Ta CN. A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. Ophthalmology. 2009;116(8):1498-1501. doi:10.1016/j.ophtha.2009.02.024
14. Halachmi-Eyal O, Lang Y, Keness Y, Miron D. Preoperative topical moxifloxacin 0.5% and povidone-iodine 5.0% versus povidone-iodine 5.0% alone to reduce bacterial colonization in the conjunctival sac [published correction appears in J Cataract Refract Surg. 2010 Mar;36(3):535. Halachimi-Eyal, Orly [corrected to Halachmi-Eyal, Orly]]. J Cataract Refract Surg. 2009;35(12):2109-2114. doi:10.1016/j.jcrs.2009.06.038
15. ESCRS Endophthalmitis Study Group. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. J Cataract Refract Surg 2007;33:978-88
16. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2002;28:977-81.
17. Herrinton LJ, Shorstein NH, Paschal JF, et al. Comparative effectiveness of antibiotic prophylaxis in cataract surgery. Ophthalmology 2016;123:287-94
18. Jabbarvand M, Hashemian H, Khodaparast M, et al. Endophthalmitis occurring after cataract surgery: outcomes of more than 480 000 cataract surgeries, epidemiologic features, and risk factors. Ophthalmology 2016;123:295-301
19. Wejde G, Samolov B, Seregard S, et al. Risk factors for endophthalmitis following cataract surgery: a retrospective case-control study. J Hosp Infect 2005;61:251-6
20. Barreau G, Mounier M, Marin B, et al. Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study. J Cataract Refract Surg 2012;38:1370-5.
21. Tan CS, Wong HK, Yang FP. Epidemiology of postoperative endophthalmitis in an Asian population: 11-year incidence and effect of intracameral antibiotic agents. J Cataract Refract Surg 2012;38:425-30.
22. Beselga D, Campos A, Castro M, et al. Postcataract surgery endophthalmitis after introduction of the ESCRS protocol: a 5-year study. Eur J Ophthalmol 2014;24:516-9.
23. Lundstrom M, Wejde G, Stenevi U, et al. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. Ophthalmology 2007;114:866-70.
24. Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Ophthalmic antibiotic use and multidrug-resistant staphylococcus epidermidis: a controlled, longitudinal study. Ophthalmology 2011;118:2035-40

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), in Abstimmung mit Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation (DGII), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patient*innen mit Augentropfen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

25. Tauber J, Chinwuba I, Kleyn D, Rothschild M, Kahn J, Thiel CL. Quantification of the Cost and Potential Environmental Effects of Unused Pharmaceutical Products in Cataract Surgery [published online ahead of print, 2019 Aug 1]. JAMA Ophthalmol. 2019;137(10):1156-1163. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.2901
26. Grey KR, Warshaw EM. Allergic Contact Dermatitis to Ophthalmic Medications: Relevant Allergens and Alternative Testing Methods. Dermatitis. 2016;27(6):333-347. doi:10.1097/DER.0000000000000224
27. Tawfik HA. Allergic contact dermatitis caused by topical ophthalmic medications: Keep an eye on it! Contact Dermatitis. 2020;10.1111/cod.13630. doi:10.1111/cod.13630
28. Deljou A, Weingarten TN, Mahr MA, Sprung J, Martin DP. Postoperative Corneal Injuries: Incidence and Risk Factors. Anesth Analg. 2019;129(3):737-742. doi:10.1213/ANE.0000000000003710
29. Juthani VV, Clearfield E, Chuck RS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroids for controlling inflammation after uncomplicated cataract surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD010516. DOI: 10.1002/14651858.CD010516.pub2
30. Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ, et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. Ophthalmology. 2014;121(10):1915-1924. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.035
31. Kim SJ, Schoenberger SD, Thorne JE, Ehlers JP, Yeh S, Bakri SJ. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cataract Surgery: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2015;122(11):2159-2168. doi:10.1016/j.ophtha.2015.05.014
32. Lim BX, Lim CHL, Lim DK, Evans JR, Bunce C, Wormald R. Prophylactic non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of macular oedema after cataract surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD006683. DOI: 10.1002/14651858.CD006683.pub3.
33. Wielders LH, Lambermont VA, Schouten JS, et al. Prevention of Cystoid Macular Edema After Cataract Surgery in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Ophthalmol. 2015;160(5):968-981.e33. doi:10.1016/j.ajo.2015.07.032
34. Kim SJ, Jampel H. Prevention of Cystoid Macular Edema After Cataract Surgery in Non-Diabetic and Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Ophthalmol. 2016;161:221-222. doi:10.1016/j.ajo.2015.10.005
35. Kim SJ, Schoenberger SD, Thorne JE, et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cataract surgery: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2015;122:2159-68.
36. Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ (2001) Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ophthalmology108(5):936–944.https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00538-8
37. Radeck V, Märker D, Prahs P, Helbig H, Krause L. Pseudophakes zystoides Makulaödem. Ophthalmologe. 2020;117(6):579-590. doi:10.1007/s00347-020-01122-5
38. Bodnar Z, Clouser S, Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: Update on the most common causes. J Cataract Refract Surg 2012;38:1902-10.
39. Cakir B, Celik E, Aksoy NO, et al. Toxic anterior segment syndrome after uncomplicated cataract surgery possibly associated with intracamaral use of cefuroxime. Clin Ophthalmol 2015;9:493-7.
40. Delyfer MN, Rougier MB, Leoni S, et al. Ocular toxicity after intracameral injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2011;37:271-8.
41. Bodnar Z, Clouser S, Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: Update on the most common causes. J Cataract Refract Surg 2012;38:1902-10.
42. Cutler Peck CM, Brubaker J, Clouser S, et al. Toxic anterior segment syndrome: common causes. J Cataract Refract Surg 2010;36:1073-80.
43. Sengupta S, Chang DF, Gandhi R, et al. Incidence and long-term outcomes of toxic anterior segment syndrome at Aravind Eye Hospital. J Cataract Refract Surg 2011;37:1673-8.
44. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, et al. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes. Ophthalmology 2016; 123:316–323.
45. Wielders LHP, Schouten JSAG, Nuijts RMMA. Prevention of macular edema after cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol. 2018;29(1):48-53. doi:10.1097/ICU.0000000000000436
46. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, et al. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes. Ophthalmology 2016; 123:316–323.

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), in Abstimmung mit Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation (DGII), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patient*innen mit Augentropfen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen

47. Anastasilakis K, Mourgela A, Symeonidis C, et al. Macular edema after uncomplicated cataract surgery: a role for phacoemulsification energy and vitreoretinal interface status? Eur J Ophthalmol 2015; 25:192–197.
48. Sivaprasad S, Bunce C, Wormald R. Non-steroidal anti-inflammatory agents for cystoid macular oedema following cataract surgery: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2005;89(11):1420-1422. doi:10.1136/bjo.2005.073817
49. Schechter BA. Use of topical bromfenac for treating ocular pain and inflammation beyond cataract surgery: a review of published studies. Clin Ophthalmol. 2019;13:1439-1460. Published 2019 Aug 1. doi:10.2147/OPTH.S208700
50. Lesin M, Domazet Bugarin J, Puljak L. Factors associated with postoperative pain and analgesic consumption in ophthalmic surgery: a systematic review. Surv Ophthalmol 2015;60:196-203
51. Hwang DG, Smith RE. Corneal complications of cataract surgery. Refract Corneal Surg. 1991;7(1):77-80.
52. Preschel N, Hardten DR. Management of coincident corneal disease and cataract. Curr Opin Ophthalmol. 1999;10(1):59-65. doi:10.1097/00055735-199902000-00011
53. Zhao X, Xia S, Chen Y. Comparison of the efficacy between topical diquafosol and artificial tears in the treatment of dry eye following cataract surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2017;96(39):e8174. doi:10.1097/MD.0000000000008174
54. Park DH, Chung JK, Seo DR, Lee SJ. Clinical Effects and Safety of 3% Diquafosol Ophthalmic Solution for Patients With Dry Eye After Cataract Surgery: A Randomized Controlled Trial. Am J Ophthalmol. 2016;163:122-131.e2. doi:10.1016/j.ajo.2015.12.002
55. Kohnen, Thomas; Baumeister, Martin; Kook, Daniel; Klaproth, Oliver K.; Ohrloff, Christian Kataraktchirurgie mit Implantation einer Kunstlinse Cataract Surgery With Implantation of an Artificial Lens Dtsch Arztebl Int 2009; 106(43): 695-702; DOI: 10.3238/arztebl.2009.0695
56. Mindel JS, Tavitian HO, Smith H Jr, Walker EC. Comparative ocular pressure elevation by medrysone, fluorometholone, and dexamethasone phosphate. Arch Ophthalmol. 1980;98(9):1577-1578. doi:10.1001/archopht.1980.01020040429006
57. Lin JC, Rapuano CJ, Laibson PR, et al. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. Arch Ophthalmol 2000;118:1129-32
58. Congdon NG, Schein OD, von Kulajta P, et al. Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Cataract Refract Surg 2001;27:622-31.
59. Cabourne E, Lau N, Flanagan D, Nott J, Bloom J, Angunawela R. Severe corneal melting after cataract surgery in patients prescribed topical postoperative NSAIDs and dexamethasone/neomycin combination therapy. J Cataract Refract Surg. 2020;46(1):138-142. doi:10.1016/j.jcrs.2019.08.033
60. Rigas B, Huang W, Honkanen R. NSAID-induced corneal melt: Clinical importance, pathogenesis, and risk mitigation. Surv Ophthalmol. 2020;65(1):1-11. doi:10.1016/j.survophthal.2019.07.001
61. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nepafenac vom 19.12.2013