

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dalbavancin (Xydalba®)

Advanz Pharma Germany GmbH

Modul 3 A

*Akute bakterielle Haut- und
Weichgewebeeinfektionen (ABSSSI)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 31.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	47
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	65
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	72
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	84
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	85
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	86
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	101
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	101
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	104
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	105
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	109
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	111
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	112
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	112
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	114
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	114
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	120
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	121
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	122
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	136
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	137
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	138
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	140
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	141

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: <i>Staphylococcus-aureus</i> -bedingte Infektionsarten nach Lokalisation; gemäß <i>Fabri</i> 2021 (Fabri 2021).....	16
Tabelle 3-2: Übersicht zu Unterschieden zwischen MRSA-Subtypen; gemäß <i>Köck et al.</i> 2011 (Köck et al. 2011).....	17
Tabelle 3-3: Faktoren, die mit einem erhöhten Wundinfektionsrisiko verbunden sind (International Wound Infection Institute 2016)	24
Tabelle 3-4: Liste der von ABSSSI umfassten Infektionsarten und Infektionen mit entsprechenden ICD-10-Codes (eigene Darstellung).....	27
Tabelle 3-5: Risikofaktoren, die Patienten für Haut- und Weichgewebeeinfektionen prädisponieren	28
Tabelle 3-6: Mögliche Untersuchungen in der Diagnostik bei Wundinfektionen; Übersicht aus (International Wound Infection Institute 2016)	32
Tabelle 3-7: Antibiotika zur Behandlung von ABSSSI mit Zulassung für Kinder.....	57
Tabelle 3-8: Empfindlichkeit von MRSA gegenüber Dalbavancin – weitere Studien (Bongiorno et al. 2020; Sader et al. 2022a; Sader et al. 2022b).....	60
Tabelle 3-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieerfolg“ aus den Studien DISCOVER 1 und DISCOVER 2 (Boucher et al. 2014)	62
Tabelle 3-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieerfolg“ aus der Studie <i>Dunne et al.</i> 2016 (NCT02127970) (Dunne et al. 2016a)	63
Tabelle 3-11: Anzahl Fälle in 2020 bis 2022 für die häufigsten ABSSSI in deutschen Kliniken.....	66
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	72
Tabelle 3-13: ABSSSI-Fälle mit Nebendiagnose MRSA (N \geq 100) ^a	74
Tabelle 3-14: Berechnung der Zielpopulation	80
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	85
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	102
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	103
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	104
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	106
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	107

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	108
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	109
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	110
Tabelle 3-24: Identifizierte Nebenwirkungen unter Dalbavancin	118
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	124
Tabelle 3-26: Zusammenfassung wichtiger Risiken	124
Tabelle 3-27: Andere Studien im Entwicklungsplan nach der Zulassung	135
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	140

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Komorbiditäten bei Patienten mit ambulant erworbenem Methicillin-resistentem <i>Staphylococcus aureus</i> (CA-MRSA); Übersicht aus (Pollack et al. 2015; Delaney et al. 2008)	30
Abbildung 2: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei Erysipel und rezidivierenden Erysipelen (Bodmann 2019).....	36
Abbildung 3: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei begrenzten Phlegmonen (Bodmann 2019)	37
Abbildung 4: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei schweren Phlegmonen (Bodmann 2019).....	39
Abbildung 5: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei Wundinfektionen (Bodmann 2019).....	41
Abbildung 6: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei Abszessen (Bodmann 2019).....	42
Abbildung 7: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei Furunkel und Karbunkeln (Bodmann 2019).....	43
Abbildung 8: Therapieempfehlungen der PEG S2k Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei schweren nekrotisierenden Weichgewebeeinfektionen (Bodmann 2019).....	44
Abbildung 9: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei Bissverletzungen durch Katze oder Hund und Menschen (Bodmann 2019).....	45
Abbildung 10: Therapieempfehlungen der PEG S2k Leitlinie zu MRSA bei Haut- und Weichgewebeeinfektionen (Bodmann 2019).....	46
Abbildung 11: ECDC-Übersicht zum Auftreten antibiotikaresistenter MRSA-Isolate in Europa (European Centre for Disease Prevention and Control 2021)	49
Abbildung 12: Die fünf wichtigsten Krankheitserreger im Zusammenhang mit Arzneimittelresistenz in den G7-Staaten im Jahr 2019; Übersicht aus (Antimicrobial Resistance Collaborators et al. 2022).	50
Abbildung 13: Resistenzstatistik <i>Staphylococcus aureus</i> – ambulant – 2008 und 2021 (Robert Koch-Institut 2023a)	51
Abbildung 14: Resistenzstatistik <i>Staphylococcus aureus</i> – stationär – 2008 und 2021 (Robert Koch-Institut 2023b).....	53
Abbildung 15: Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Glykopeptide (Flaig und Stahlmann 2015).....	56
Abbildung 16: Dauer der intravenösen Therapie und des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit ABSSSI (Eckmann et al. 2014).....	59
Abbildung 17: MRSA-Fälle nach Bundesland (Robert Koch-Institut).....	69

Abbildung 18: Tagestherapiedosen je 100 Patiententage für in der S3-Leitlinie gegen MRSA empfohlene Antibiotika (siehe Abbildung 10) (Robert Koch-Institut und Charité Universitätsmedizin Berlin 2023) 112

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
ABSSSI	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (Akute bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen)
ABSSSI-MRSA-Patienten	Patienten mit ABSSSI und MRSA
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrome (Erworbene Immunschwäche-Erkrankung)
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ARVIA	Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch - Integrierte Analyse
AVP	Apothekenverkaufspreis
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CA-MRSA	Community-acquired MRSA (Ambulant erworbener MRSA)
CDAD	Clostridium difficile-associated disease (Erkrankungen im Zusammenhang mit Clostridium difficile)
CE	Clinically evaluable (Klinisch auswertbar)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CVD	Cardiovascular Disease (Herz-Kreislauf-Erkrankung)
CYP	Cytochrom P450
DNS	Daptomycin non-susceptible (Daptomycin-unempfindlich)

Abkürzung	Bedeutung
DRG	Diagnosis Related Group (Diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EG	Empfehlungsgrad
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
h	Stunde
HA-MRSA	Hospital-acquired MRSA (Im Krankenhaus erworbener MRSA)
HD	Hauptdiagnose
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immundefizienz-Virus)
hVISA	Heteroresistant Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (Heteroresistenter Vancomycin-intermediär-sensibler S. aureus)
HWGI	Haut- und Weichgewebeinfektion
i. v.	Intravenös
ICD	International Classification of Diseases
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IfSG	Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz)
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
IWII	International Wound Infection Institute
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KrCl	Kreatinin-Clearance
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LA-MRSA	Livestock-associated MRSA (Mit Viehzucht assoziierter MRSA)
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR	Methicillin-resistent
MRE	Multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
n	Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis)
N	Gesamtzahl an Patienten
n. a.	Nicht anwendbar
n. v.	Nicht verfügbar
ND	Nebendiagnose
NRZ	Nationales Referenzzentrum
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
OPAT	Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (Ambulant durchgeführte intravenöse Antibiotikatherapie)
p	P-Wert
p. o.	Per os (Über den Mund)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PMR	Partial Metabolic Response (Partielles metabolisches Ansprechen)

Abkürzung	Bedeutung
PP	Per protocol
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PPL	Pathogen Priority List
PSUR	Periodic Safety Update Report
PVD	Peripheral Vascular Disease (Periphere Gefäßerkrankung)
PVL	Panton-Valentine-Leukozidin
PZN	Pharmazentralnummer
R	Resistenz
RIF-R	Rifampicin-resistant (Rifampicin-resistent)
RKI	Robert Koch-Institut
RMM	Risk Minimisation Measure (Maßnahmen zur Risikominimierung)
RMP	Risk Management Plan (bzw. Risikomanagement-Plan)
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
spp.	Species pluralis (Abkürzung für Spezies [Plural] = die Arten)
SSSI	Skin and Skin Structure Infection (Hautinfektionen)
u. v. a.	und viele andere
v. a.	vor allem
VerfO	Verfahrensordnung
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VSSA	Vancomycin-susceptible Staphylococcus aureus (Vancomycin-empfindlicher S. aureus)
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Dalbavancin (Xydalba[®]) ist für die Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Monaten indiziert (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022; Committee for Medicinal Products for Human Use 2022).

Dalbavancin wurde gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20.04.2023 basierend auf dem Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Abs. 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023). Der Zusatznutzen von Dalbavancin gilt gemäß Kapitel 5 § 12a der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als belegt; Nachweise gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht erbracht werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Diesem Abschnitt liegen als Quellen die Fachinformation bzw. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*; SmPC) von Dalbavancin sowie der Beschluss des G-BA über die Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V aufgrund des Status als Reserveantibiotikum zugrunde.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abbvie Deutschland GmbH Co. KG (2022). Xydalba 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember 2022. (abgerufen am 03.07.2023).
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (2022). Xydalba, INN-dalbavancin hydrochloride. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xydalba-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 24.01.2023).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Dalbavancin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5978/2023-04-20_AM-RL-XII_Dalbavancin_2023-R-001.pdf. (abgerufen am 03.07.2023).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Dalbavancin (Xydalba®) ist für die Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeanfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten* ab 3 Monaten indiziert (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Dalbavancin gegen die für ABSSSI aufgelisteten Krankheitserreger, die *in vitro* sensibel gegenüber Dalbavancin waren, nachgewiesen (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022):

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus agalactiae*,

* Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

- *Streptococcus dysgalactiae*,
- *Streptococcus anginosus*-Gruppe (beinhaltet *S. anginosus*, *S. intermedius* und *S. constellatus*).

Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist die Anwendung von Dalbavancin generell nicht auf ein bestimmtes Erregerspektrum eingeschränkt. Dalbavancin wirkt hochaktiv gegen grampositive Mikroorganismen (Bailey und Summers 2008) und erlaubt somit eine gezielte Therapie gegen grampositive Erreger. Alle gramnegativen Bakterien sind anlagebedingt gegen Dalbavancin resistent (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

Dalbavancin wurde vom G-BA am 20.04.2023 der Status als Reserveantibiotikum unter der Voraussetzung zugesprochen, dass Dalbavancin nur bei Patienten eingesetzt wird, für die nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023b).

Definition der Indikation

Bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen gehören weltweit zu den häufigsten Infektionen (Sunderkötter und Becker 2015; Sunderkötter et al. 2020). Eine Subentität der Haut- und Weichgewebeeinfektionen sind die akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen, kurz ABSSSI. Diese werden primär durch aerobe grampositive Kokken, insbesondere *Staphylococcus aureus*, einschließlich Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) verursacht.

Die Terminologie „akute bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen“ wurde seitens der *Food and Drug Administration* (FDA) im Jahr 2013 eingeführt. So sind ABSSSI definiert als bakterielle Infektionen der Haut mit einer Läsionsfläche von mindestens 75 cm² (Läsionsgröße gemessen anhand der Fläche der Rötung [Erythem], des Ödems oder der Gewebeverhärtung [Induration]) (Food and Drug Administration 2013).

ABSSSI sind komplexe bakterielle Hautinfektionen und umfassen die folgenden Infektionsarten:

- Cellulitis/Erysipel: Eine diffuse Hautinfektion, die durch sich ausbreitende Bereiche mit Rötungen, Ödemen und/oder Indurationen gekennzeichnet ist.
- Wundinfektion: Eine Infektion, die durch eitrige Sekretion aus einer Wunde mit umgebenden Rötungen, Ödemen und/oder Indurationen gekennzeichnet ist.
- Großer kutaner Abszess: Eine Infektion, die durch eine Eiteransammlung in der Dermis oder tieferen Hautschichten gekennzeichnet ist und von Rötung, Ödem und/oder Induration begleitet wird.

Hintergrund zur Erkrankung

Haut- und Weichgewebeeinfektionen (HWGI) gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionserkrankungen in der niedergelassenen Praxis (Esser et al. 2016). Im Krankenhaus machten sie in den Jahren 2011/2012 europaweit 4,0 % aller nosokomialen Infektionen aus.

Hinzu kommen postoperative Wundinfektionen mit einem Anteil von 19,6 % in Europa und 24,7 % in Deutschland (Robert Koch-Institut 2012; European Centre for Disease Prevention and Control 2013).

Generell kann es sich bei einer Haut- und Weichgewebeeinfektionen um eine lokale oder sich diffus ausbreitende Infektion mit Allgemeinreaktion handeln (Lewis 1992), bei der unter anderem die Tiefe der Infektion mit Ausbreitung auf das Subkutangewebe, die Faszien oder die Muskulatur berücksichtigt werden muss (Bodmann 2019). Haut- und Weichgewebeeinfektionen gelten als kompliziert, wenn sie tiefere Weichteile wie Faszien oder Muskelschichten betreffen, einen chirurgischen Eingriff erfordern oder bei Vorliegen erheblicher Komorbiditäten auftreten, wie z. B. Diabetes mellitus (Bodmann 2019; Kujath et al. 2007).

Die meisten HWGI entstehen durch eine Infektion mit grampositiven Kokken, insbesondere *Staphylococcus aureus* und Streptokokken der Gruppe A (Moran et al. 2006; Kaplan et al. 2005; Swartz 2004). Obwohl diese Bakterien typische Organismen der physiologischen Hautflora sind, können sie dennoch Haut und Weichteile durch Eindringen infizieren, typischerweise infolge einer Störung der Hautbarriere (Kujath et al. 2007; Mistry 2013). Die weitere Entwicklung der Infektion ist oftmals schwer abschätzbar, da die Proliferation der Bakterien und das Ausmaß einer Entzündung der Haut und des darunterliegenden Gewebes oder eines Abszesses generell nicht vorhersehbar verlaufen. Zudem kann die Unterscheidung zwischen einer klinisch oberflächlichen, dermalen Beteiligung und dem Vorliegen einer Abszesshöhle schwierig sein. Neben grampositiven Bakterien können auch gramnegative Organismen die Haut und Weichteile infizieren, insbesondere in der Gesäß- und Axillaregion (Mistry et al. 2011; Mistry et al. 2010), zudem Erreger aus dem anaeroben Bereich bei nekrotisierenden, gangränösen und stammnahen Infektionen sowie bei Bissverletzungen (Fabri 2021).

Mögliche Komplikationen von HWGI sind eine systemische Ausbreitung mit Fieber und Krankheitsgefühl bis hin zur Nekrotisierung und Sepsis (Sunderkötter und Becker 2015). Bis zu 8,7 % der Sepsisfälle in Deutschland werden durch Haut- und Weichgewebeeinfektionen hervorgerufen (Engel et al. 2007; Klimpel et al. 2019; Wolfertz et al. 2022). Die Zahlen für Kinder mit Herdinfektionen oder Sepsis auf pädiatrischen Intensivstationen liegen in vergleichbarer Höhe (8,7 %) (Martínón-Torres et al. 2018). Die Konsequenzen sind verlängerte Krankenhausaufenthalte, eine erneute Notwendigkeit von Operationen, Rehospitalisierungen und damit letztlich erhöhte Kosten für das Gesundheitssystem (Dietrich et al. 2017; Badia et al. 2017).

Ätiologisch relevante Erreger

Mehr als 50 % aller HWGI werden von Staphylokokken- und/oder Streptokokken-Spezies hervorgerufen (Rahmel 2021; Heizmann et al. 2013).

***Staphylococcus aureus* und Resistenzentwicklung (MRSA) als globales Problem**

Das grampositive Kokkenbakterium *Staphylococcus aureus* kann als sehr häufiger Erreger kutaner Infektionen oberflächliche bis tiefe sowie milde bis schwere Infektion verursachen (Tabelle 3-1) (Fabri 2021). Der Schweregrad von ABSSSI kann von einer unkomplizierten Infektion, wie beispielsweise einer einfachen Follikulitis, bis hin zu einer komplizierten

Infektion des tieferliegenden Weichgewebes reichen (Fung et al. 2003). *S. aureus* bildet dabei eine Vielzahl an pathophysiologisch relevanten Toxinen, wie z. B. das Panton-Valentine-Leukozidin (PVL) oder Enterotoxine A und B. Die durch Toxine vermittelten Infektionen können sehr schwere bis hin zu lebensbedrohlichen Infektionen verursachen (Fabri 2021).

Tabelle 3-1: *Staphylococcus-aureus*-bedingte Infektionsarten nach Lokalisation; gemäß Fabri 2021 (Fabri 2021)

Lokalisation	Infektionsart
Epidermis	Impetigo contagiosa Staphylococcus scalded skin syndrome [SSS-Syndrom]
Dermis (Befall tieferer Strukturen möglich)	Abszesse (traumatisch, postoperativ Fremdkörper-assoziiert, usw.) Follikulitis Furunkel Karbunkel Paronychia (Nagelfalzentzündung) Botryomykose (Traubenzpilzkrankheit) begrenzte Phlegmone echte Phlegmone nekrotisierende Fasziiitis

S. aureus kann sich schnell an den Selektionsdruck von Antibiotika anpassen, was zum Auftreten und zur Verbreitung von methicillinresistenten Stämmen geführt hat (Deurenberg et al. 2007). Methicillin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Betalaktam-Antibiotika, das gegen grampositive Bakterien wirkt (Laufer und Pschyrembel Redaktion 2021). Es ist das erste sogenannte penicillinasefeste Penicillin, verfügt über eine schmale Bandbreite in der Therapie und wurde ab 1959 eingesetzt. Aufgrund von MRSA-Bildung kam es bereits in den 1960er Jahren zu ersten Infektionsausbrüchen in Europa (Fabri 2021).

Gemäß RKI ist eine Resistenz gegen Betalaktamase-empfindliche Penicilline (Benzylpenicillin als Testsubstanz) weit verbreitet (70-80% aller Isolate). Resistenz gegen andere Antibiotika tritt häufig als Mehrfachresistenz auf, dabei überwiegend beim Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (Robert Koch-Institut 2016b). Bei Methicillin-Resistenz sind Standard-Antibiotika nicht mehr wirksam, und der Einsatz von Reserveantibiotika ist erforderlich.

MRSA hat eine besondere Bedeutung als Erreger von Krankenhausinfektionen, spielt aber auch im ambulanten Bereich eine Rolle (Robert Koch-Institut 2021b). So unterscheidet man zwischen im Krankenhaus erworbenen MRSA (*hospital-acquired* MRSA, HA-MRSA) und ambulant erworbenen MRSA (*community-acquired* MRSA, CA-MRSA) sowie ferner mit Masttieren assoziierten MRSA (*livestock-associated* MRSA, LA-MRSA).

Nachdem sich über viele Jahre MRSA-Infektionen auf Krankenhauspatienten (HA-MRSA) beschränkten (Deurenberg et al. 2007), hat sich mit dem Auftreten ambulant erworbener MRSA-Infektionen (CA-MRSA) die Epidemiologie verändert (Gerber et al. 2009; Boucher und Corey 2008).

In Deutschland treten jedoch nach wie vor am häufigsten im Krankenhaus beziehungsweise in der gesamten medizinischen Versorgung im Zusammenhang mit medizinischen oder pflegerischen Maßnahmen erworbene HA-MRSA auf. Sie betreffen vor allem ältere Menschen und sind assoziiert mit Risikofaktoren wie häufigen und längeren Krankenhausaufenthalten, wiederholten Antibiotika-Anwendungen, Operationen, invasiven medizinischen Verfahren wie der Dialyse und liegenden Kathetern (Harnableitung, Gefäßkatheter, PEG-Sonde, Tracheostoma). Charakteristisch für HA-MRSA ist eine Besiedelung von Haut und Schleimhäuten, ausgehend insbesondere von den Nasenvorhöfen, sodass MRSA bei stationären Aufenthalten auf andere gefährdete Patienten mit Risikofaktoren übertragen werden können (Kassenärztliche Vereinigung Bayerns 2012).

Davon zu unterscheiden ist die Gruppe der CA-MRSA, die nicht mit den oben genannten typischen Risikofaktoren assoziiert sind. CA-MRSA treten vor allem bei ansonsten gesunden Personen auf, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, und verursachen häufiger Infektionen als HA-MRSA (Stryjewski und Chambers 2008; Kassenärztliche Vereinigung Bayerns 2012). Charakteristisch für CA-MRSA sind rezidivierende, disseminierte Hautabszesse und invasive Weichgewebe-Infektionen (Fasziitis/Myositis), die auch zur lebensbedrohenden nekrotisierenden hämorrhagischen Pneumonie oder zu anderen schweren Organinfektionen führen können. CA-MRSA bilden häufig PVL, das als Zytotoxin die neutrophilen Granulozyten bis hin zur Granulozytopenie schädigt und so bei *Staphylococcus aureus* insgesamt (nicht nur bei MRSA) zu einer erhöhten Virulenz beiträgt (Kassenärztliche Vereinigung Bayerns 2012).

Tabelle 3-2: Übersicht zu Unterschieden zwischen MRSA-Subtypen; gemäß Köck et al. 2011 (Köck et al. 2011)

Unterschiede der MRSA-Subtypen			
	HA-MRSA	CA-MRSA	LA-MRSA
PVL-Bildung	selten	häufig	vereinzelte Fälle
prädominante klinische Manifestation	postoperative Wundinfektionen, Osteomyelitis, Pneumonien	eitrige Hautinfektionen, Abszesse, Pneumonien, Fasziitis	Wundinfektionen, beatmungsassoziierte Pneumonien
Kennzahlen in Deutschland zur Infektionshäufigkeit	zirka 14.000 nosokomiale MRSA-Infektionen pro Jahr (<5 % aller nosokomialen Infektionen)	2–3 % der MRSA in Deutschland sind PVL-positiv; unbekannte Gesamtinzidenz von CA-MRSA-Infektionen	<1 % der nosokomialen MRSA-Infektionen; unbekannte Zahl der ambulanten Infektionen

Unterschiede der MRSA-Subtypen			
	HA-MRSA	CA-MRSA	LA-MRSA
PVL-Bildung	selten	häufig	vereinzelte Fälle
Risikofaktoren	Krankenhausaufenthalte, Alten-/Pflegeheimbewohner, Katheter, chronische Wunden, Antibiotikatherapie	Kontakt zu Personen mit CA-MRSA-Infektion, Reisen in Risikogebiete	direkter Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren (z. B. von Landwirten, Veterinären, Schlachthofmitarbeitern)
Prävention	Screening bei oder vor Krankenhausaufnahme, Dekolonisationsmaßnahmen, besondere Hygienemaßnahmen in Einrichtungen des Gesundheitswesens gemäß RKI-Empfehlung	Waschen von Kleidung, Bettwäsche, Handtüchern - möglichst >60 °C, ggf. Dekolonisationsmaßnahmen	sorgfältige Stallhygiene, Dekolonisationsmaßnahmen vor elektiven medizinischen Eingriffen

CA-MRSA: Community-acquired MRSA (Ambulant erworbener MRSA); HA-MRSA: Hospital-acquired MRSA (Im Krankenhaus erworbener MRSA); LA-MRSA: Livestock-associated MRSA (Mit Viehzucht assoziierter MRSA); PVL: Panton-Valentine-Leukozidin; RKI: Robert Koch-Institut

Die Krankheitslast durch CA-MRSA ist in Deutschland derzeit noch gering. In USA werden aber CA-MRSA bereits als häufigste Erreger (über 50 Prozent) von ambulant erworbenen Haut- und Weichgewebe-Infektionen (vor allem Abszesse) beobachtet. US-amerikanische mikrobiologische Labordaten aus städtischen Zentren der tertiären Versorgung zeigen, dass die Mehrheit der in den Notaufnahmen behandelten HWGI mit *S. aureus* durch MRSA verursacht werden (Moran et al. 2006). Auch machen ambulant erworbene HWGI den Großteil der MRSA-Infektionen bei Kindern aus (Kaplan et al. 2005; Gorwitz 2008; Ochoa et al. 2005).

In mehreren europäischen Ländern wurde ein Risiko für den Erwerb von CA-MRSA bei Auslandsreisen nachgewiesen. Dies bestätigt auch eine Studie aus Bayern, nach der CA-MRSA häufig reiseassoziiert oder bei in Deutschland lebenden Personen mit familiärer Herkunft aus Mittelmeerländern (vor allem Griechenland, Türkei, Italien) auftraten (Maier et al. 2005; Kassenärztliche Vereinigung Bayerns 2012). Ein weiterer Risikofaktor ist das räumlich enge Zusammenleben (insbesondere im gleichen Haushalt) mit CA-MRSA-Patienten. Bei CA-MRSA-Infizierten wurde nachgewiesen, dass es bei zirka 40 Prozent zu Übertragungen auf Haushaltsmitglieder und andere Personen mit Körperkontakten (auch beim Sport) kam. Deshalb ist bei entsprechender Symptomatik gerade bei ambulanten Patienten an CA-MRSA zu denken (Kassenärztliche Vereinigung Bayerns 2012).

LA-MRSA stellen die dritte, auch molekular eindeutig unterscheidbare MRSA-Gruppe dar und sind als asymptomatische Besiedler bei Menschen mit direktem Tierkontakt weit verbreitet. Sie besitzen eine grundsätzliche Pathopotenzen wie *S. aureus* und können die gleichen vielgestaltigen Krankheitsbilder verursachen. Außerhalb der Krankenhäuser sind dies überwiegend tiefgehende Haut-Weichgewebeinfektionen, die einer chirurgischen Behandlung bedürfen. LA-

MRSA-Infektionen betreffen vorwiegend Personen mit entsprechender direkter beruflicher Exposition, gelegentlich auch deren Familienangehörige. Als MRSA aus tiefgehenden Haut-Weichgewebeinfektionen, die außerhalb von Krankenhäusern auftreten, nehmen LA-MRSA dabei einen Anteil von 10–15 % ein. Bisher sind diese Infektionen nicht häufig, können jedoch durch kolonisierte Personen in stationäre Pflegeeinrichtungen eingetragen werden und ausgehend von der asymptomatischen Besiedlung nosokomiale Infektionen verursachen (Robert Koch-Institut 2016a).

Nach starken Anstiegen um die Jahrtausendwende hat das RKI im Jahr 2021 eine deutliche Abnahme der MRSA-Fallzahlen und invasiven Infektionen in den vorangegangenen acht Jahren in Deutschland festgestellt (Robert Koch-Institut 2021b).

Allgemeines zu Streptokokken

Streptokokken sind ebenfalls grampositive Bakterien. Kutane Infektionen werden durch beta-hämolyisierende Streptokokken der Lancefield-Gruppen A, B, C, G und F hervorgerufen, wobei zumeist Streptokokken der Gruppe A zu finden sind, deren wichtiger Vertreter der humanpathogene *Streptococcus pyogenes* ist. Bei Neugeborenen spielen aufgrund der Besiedlung des Genitaltraktes der Mutter zudem Gruppe-B-Streptokokken (*Streptococcus agalactiae*) eine besondere Rolle. Humanpathogene Streptokokken der Gruppen C und G werden mittlerweile gemeinsam unter der Subspezies *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* geführt (Fabri 2021).

Unter der *Streptococcus-anginosus* („S. milleri“-)Gruppe werden die Erreger *S. anginosus*, *S. intermedius* und *S. constellatus* zusammengefasst (Becker et al. 2013a). Sie sind Kommensalen der oralen Mundschleimhaut, des Magen-Darm-Trakts sowie der Vagina und können schwere Infektionen verursachen, insbesondere Abszesse des Gehirns, der Leber und der Weichgewebe (Brogan et al. 1997).

Krankheitsbilder der ABSSSI

Akute bakterielle Haut- und Weichgewebeinfektionen zählen zu den am häufigsten im Krankenhaus behandelten Infektionen und umfassen Sekundärinfektionen der erkrankten Haut, akute Wundinfektionen (traumatisch oder durch Biss), chirurgische Infektionen sowie chronische Wundinfektionen (Lee et al. 2005).

Viele bakterielle Haut- und Weichgewebeinfektionen nehmen ihren Ausgang von chronischen Wunden (Häufigkeit mit zunehmendem Patientenalter ansteigend), andere von kleinen oberflächlichen Läsionen (Impetigo oder Fußmykose) oder von akuten Traumata oder Operationswunden (Sunderkötter und Becker 2015). Dabei ist die korrekte Diagnose der jeweiligen Weichgewebeinfektion wichtig, da nur dann gezielt mit dem jeweils wirksamsten Antibiotikum oder auch nur lokal behandelt werden kann.

In der deutschsprachigen und angelsächsischen Literatur werden allerdings nicht deckungsgleiche Entitätsbegriffe verwendet, und es fehlt die Verwendung allgemein anerkannter Definitionen, was evidenzbasierte Empfehlungen erschwert (Bodmann 2019). So lautet der medizinische Fachbegriff für eine Entzündung der Haut und des darunterliegenden Gewebes,

die durch eine Infektion hervorgerufen wird, „Cellulitis“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022). Der Begriff „Cellulitis“ wird dabei häufig als Oberbegriff für zwei Arten von Infektionen verwendet: das Erysipel (Wundrose), welches die oberen Hautschichten betrifft, und die Phlegmone, welche tiefer in das Gewebe eindringt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022). Im englischen Sprachraum wird der Begriff „Cellulitis“ häufig für die Phlegmone verwendet (Bodmann 2019), so auch im ICD 10, wo der Code L03 für „Cellulitis and acute lymphangitis“ steht (ICD10data.com 2023), in Deutschland jedoch für „Phlegmone inkl.: Akute Lymphangitis“ (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2023).

Impetigo, eine hochansteckende, oberflächliche Infektion der Haut, und das Ekthyma, die tiefere, ulzerierende Form der Impetigo, werden durch Staphylokokken und Streptokokken oder auch Pseudomonaden und andere Bakterien verursacht (Fabri 2021). Bei diesen Infektionsarten ist keine parenterale Antibiotikagabe erforderlich (Bodmann 2019); sie werden daher im Folgenden nicht ausführlicher besprochen.

Wie auch seitens Eckmann und Kujath konstatiert, sind die Einteilungen der Haut- und Weichgewebeeinfektionen insgesamt „konfus und oft verwirrend“ (Eckmann und Kujath 2014). Im Folgenden werden daher die wesentlichen, die Indikation von Dalbavancin betreffenden Infektionsarten der ABSSSI, wie Erysipel, begrenzte Phlegmone und schwere Phlegmone, Wundinfektionen, Abszesse, Furunkel und Karbunkel sowie nekrotisierende Haut- und Weichgewebeeinfektionen besprochen (Bodmann 2019). Ferner werden die am häufigsten in deutschen Kliniken auftretenden Infektionsarten dargestellt.

Cellulitis, Erysipel und Phlegmone

Erysipel und Phlegmone entstehen, wenn Bakterien in die verletzte Haut eindringen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022). Die Haut schwillt dann an, wird rot und schmerzt. Im Fall des Erysipels sind die oberen Hautschichten betroffen, während eine Phlegmone meist in tiefere Hautschichten und das darunterliegende Gewebe reicht und sich als tiefe Bindegewebsentzündung manifestiert. Oftmals sind Sehnen und Muskeln betroffen, entlang derer sich die Entzündung ausbreitet und auch eitrig werden kann. Am häufigsten kommen Erysipel und Phlegmone an Fuß und Unterschenkel vor, können aber auch an anderen Körperstellen auftreten, wie beispielsweise eine „Gesichtsrose“ als Wundrose im Gesicht.

Optisch sind beide Infektionen gut voneinander abgrenzbar (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022):

- Die Rötung des Erysipels ist eher hellrot mit schmerzhaft, glänzender Schwellung und relativ scharf begrenzt. Da sich die Entzündung entlang der Lymphgefäße erstreckt, kann sich die Rötung zungenförmig ausbreiten, bei schweren Formen bilden sich auch Blasen. Manchmal sind auch benachbarte Lymphknoten betroffen, die dann anschwellen und druckempfindlich sind. Meist stellen sich Fieber und ein allgemeines Krankheitsgefühl schon mit den ersten Rötungen der Haut ein.

- Die Rötung einer Phlegmone hingegen äußert sich weniger scharf begrenzt, und die Färbung reicht von Dunkelrot bis zu einem leichten Lila. Eine Phlegmone kann sich beispielsweise an der Beugeseite der Hand entwickeln und v-förmig innerhalb der Sehnenscheiden zwischen Daumen, Handgelenk und kleinem Finger ausbreiten.

Neben dem klassischen Erysipel können chronisch rezidivierende Erysipele auftreten. Ferner werden begrenzte Phlegmonen (begrenzte Weichgewebeeinfektionen, z. B. bei chronischen Wunden) von schweren Phlegmonen (invasive, grenzüberschreitende, meist eitrige Infektion mit Notwendigkeit einer dringlichen chirurgischen Versorgung und/oder mit deutlichen Zeichen einer systemischen Reaktion) abgegrenzt (Bodmann 2019). Begrenzte Phlegmone (moderate Formen) und sogenannte „echte“ Phlegmone (schwere Formen) erfordern in der Regel eine stationäre Aufnahme und intravenöse Antibiotikagabe (Fabri 2021).

Klassisches Erysipel

Das klassische Erysipel stellt eine akut bakterielle, nicht-eitrige Infektion der Dermis dar, welche die Lymphspalten und Lymphgefäße mit einbezieht sowie mit deutlicher Entzündungsreaktion einhergeht (Bodmann 2019). Als häufigste Erreger gelten beta-hämolyisierende Streptokokken, meist der Gruppe A. Es geht von kleinen Eintrittspforten aus, wie z. B. einer Mykose im Zehenzwischenraum, Impetigo contagiosa (Borkenflechte) oder anderen Wunden. Das Erysipel ist die häufigste im Krankenhaus behandelte Infektion (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022a; Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022j)

Die charakteristischen Symptome und Parameter, welche das klassische Erysipel u. a. differentialdiagnostisch von begrenzten Phlegmonen unterscheiden, sind:

- a) ein akutes, überwärmtes, unterschiedlich schmerzhaftes, hellrotes Erythem mit glänzender Oberfläche, scharf begrenzten Rändern und zungenförmigen Ausläufern, das meist einige Zentimeter entfernt von der Eintrittspforte beginnt;
- b) bereits initial systemische Entzündungsreaktion aus Fieber oder zumindest Frösteln, selten Schüttelfrost, sowie
- c) eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und mitunter eine Leukozytose oder Neutrophilie.

Je nach Toxin-Ausstattung der Bakterien und Entzündungsreaktion des Patienten können Blasen und Einblutungen auftreten. Auch der Übergang in eine Bakteriämie und Sepsis ist möglich. Prädilektionsstellen sind die Unterschenkel oder das Gesicht, generell kann jedoch jedes Hautareal betroffen sein. Es finden sich Schwellungen der Lymphknoten und gelegentlich eine sichtbare Lymphangitis. Nur wenn die Haut z. B. durch chronische Flüssigkeitsstauung oder andere Dermatosen deutlich verändert ist oder bei Infektionen im Gesicht wird die Diagnose schwieriger, da dann die therapeutisch relevante Unterscheidung zu begrenzten Phlegmonen (siehe unten) nicht immer möglich ist.

Chronisch rezidivierendes Erysipel

Nicht ausreichend behandelte Erysipele oder eine ausbleibende Behandlung der Eintrittspforte führen zu Rezidiven (Bodmann 2019). Rezidivierende Erysipele wiederum bedingen eine zunehmende irreversible Schädigung der Lymphgefäße und führen zu serumreichen Ödemen, welche die Voraussetzung für erneute Rezidive schaffen. Herkömmlich wird eine Rezidivprophylaxe nach 3–4 Rezidiven pro Jahr empfohlen; nach neueren Studien bewährt sie sich schon nach dem ersten Rezidiv (Stevens et al. 2014; Thomas et al. 2013; Bodmann 2019).

Begrenzte Phlegmone

Als zweithäufigste behandelte ABSSSI im Krankenhaus folgen Phlegmone, diffuse eitrige Entzündungen im interstitiellen Raum des Bindegewebes, die sich auch aus Erysipelen entwickeln können (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022a; Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022j).

Eine begrenzte Phlegmone ist eine teilweise eitrige Infektion der Dermis und Subkutis, die weder ein (Streptokokken-bedingtes) Erysipel noch eine eitrig-nekrotische, bis an die Faszie reichende Infektion (schwere Phlegmone) darstellt. Sie bedarf in der Regel keiner chirurgischen Versorgung, wohl aber einer antimikrobiellen Behandlung. Trotz Infektion der Weichgewebe muss sie nicht das für die ABSSSI festgelegte Mindestausmaß von 75 cm² haben.

Die begrenzte Phlegmone wird bei immunkompetenten Patienten häufig von *Staphylococcus aureus* verursacht und tritt meist um eine größere Wunde auf, ist aber zu unterscheiden von einer Wundinfektion oder Wundbesiedlung. Die klinischen Kriterien umfassen eine überwärmte, ödematöse, schmerzhaft, dunkle oder livide Rötung bzw. teigige Schwellung um eine Eintrittspforte (Ulkus, Wunde) herum. Die Läsion ist meist von dunklerem oder gar lividem Rotton sowie matter und unschärfer begrenzt als beim klassischen Erysipel. Anfänglich fehlen systemische Infektionszeichen wie Leukozytose mit Neutrophilie, Fieber, Anstieg von BSG oder CRP. Wenn aus der Wundeintrittspforte *S. aureus* isoliert wird, so ist er meist auch der verantwortliche Erreger im Gewebe der infizierten Dermis, unabhängig davon, ob noch andere kolonisierende oder kontaminierende Mikroorganismen, z. B. Vertreter des Hautmikrobioms oder gramnegative Bakterien aus dem Intestinalmikrobiom im Wundabstrich isoliert wurden (Bodmann 2019). Wenn schwerere Erkrankungen oder andere Beeinträchtigungen der Immunabwehr vorliegen (periphere arterielle Verschlusskrankheit, nicht gut eingestellter Diabetes mellitus, Immunsuppression inkl. Neutropenie) können auch andere relevante Bakterien aus dem Weichgewebe isoliert werden. Es handelt sich dann aber meist nicht mehr um eine begrenzte, sondern schon um eine schwere Phlegmone oder komplizierte HWGI.

Der Begriff „begrenzte Phlegmone“ wurde erstmals in den Heften 6a/6b der Mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards der *Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie* und den Empfehlungen der *Paul-Ehrlich-Gesellschaft* (PEG) zum rationalen Einsatz oraler Antibiotika bei Haut- und Weichgewebeeinfektionen eingeführt und verwendet (Becker et al. 2013a; Bodmann et al. 2010; Sunderkötter und Becker 2015; Becker et al. 2013b). Im Englischen wird bisweilen der Begriff „Cellulitis“ in diesem Sinn gebraucht, aber ähnlich

häufig auch als Oberbegriff für das Erysipel und die hier gemeinte begrenzte Weichgewebeinfektion (Raff und Kroshinsky 2016).

Schwere Phlegmone

Klinisch manifestiert sich eine „schwere Phlegmone“ zwar – wie die „begrenzte Phlegmone“ – als überwärmte, ödematöse, schmerzhaft, dunkle Rötung bzw. teigige Schwellung, jedoch weist sie zusätzlich deutliche Eiteransammlungen sowie unter Umständen bereits Nekrosen auf. Zudem sind grenzüberschreitend tiefer gelegene Anteile der Weichgewebe wie Faszien und ggf. auch Muskelschichten mit betroffen, welche neben der Antibiotikabehandlung auch einer chirurgischen Versorgung bedürfen. Es treten meist eine regionale Lymphadenitis, starke Schmerzen und Fieber auf. Oft erfüllen sie auch die Kriterien für sogenannte komplizierte Weichgewebeinfektionen der FDA. Zu diesen Kriterien gehören z. B. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Immunsuppression (Sunderkötter und Becker 2015).

Wundinfektionen

Die gesunde Haut schützt als wichtige protektive Barriere vor dem Eindringen von Mikroorganismen und gegen mechanische und chemische Einflüsse. Bei immunkompetenten Personen verursacht in der Regel die residente (u. a. *Staphylococcus epidermidis*) und transiente (z. B. *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*) bakterielle Besiedlung der intakten Haut keine Infektionen (Rahmel 2021). Die Entstehung von HWGI wird erst durch Verletzungen und andere Störungen der Hautintegrität begünstigt.

Eine Wundinfektion kann als das Vorliegen eines Wundmilieus definiert werden, das durch Mikroorganismen in ausreichender Anzahl oder mit ausreichender Virulenz gekennzeichnet ist, um eine lokale oder systemische Immunreaktion oder beides auszulösen (Williams 2021). Grampositive Bakterien wie *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus spp.*, gramnegative Organismen wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter spp.* und Pilze wie *Candida spp.* und *Aspergillus spp.* stehen dabei auf der Liste der häufigen Erreger, die akute Wundinfektionen verursachen können; mehrere von ihnen sind resistent gegen Antibiotika (Norbury et al. 2016).

Verschiedene Faktoren können auf eine lokale Wundinfektion hindeuten (Williams 2021). So kann sich diese als Wunde mit übermäßigem Schorf, der auch nach dem Débridement wieder auftritt, oder abnormalem Granulationsgewebe präsentieren, das eine dunklere Farbe haben kann oder taschenförmig erscheint oder leicht blutet (Hewish 2014). Ferner kann es zu einem auffälligen Geruch kommen oder der Patient kann erhöhte Schmerzen in der Wunde verspüren. Lokale Wärme und ein Erythem können ebenfalls auf eine sich entwickelnde Wundinfektion hinweisen (Gardner und Frantz 2008). Diese klassischen Anzeichen einer lokalen Wundinfektion spiegeln die Entzündungsreaktion des Wirts wider; eine Zunahme des lokalen Blutflusses führt zu einer Erwärmung; Rötung und Schmerzen entstehen durch die Aktivierung vasoaktiver Mediatoren (z. B. Histamine), Eiter und schlechter Geruch entstehen infolge bakterieller Prozesse (International Wound Infection Institute 2016).

Nimmt die Reaktion des Wirts auf die mikrobielle Besiedlung zu, können die klassischen Anzeichen einer Wundinfektion deutlicher werden. So kann sich die Infektion auf andere lokale Strukturen, einschließlich tieferem und umliegendem Gewebe, Muskeln, Faszien und lokale Organe ausbreiten, was sich durch ausbreitende Erytheme und Verhärtungen, Krepitationen und Entzündungen der Lymphdrüsen und Lymphgefäßwände (Lymphangitis) deutlich wird (International Wound Infection Institute 2016). Sobald sich die Infektion über das Lymph- oder Gefäßsystem im ganzen Körper ausbreitet, kann es zu schwerer Sepsis, septischem Schock, Organversagen und im schlimmsten Fall zum Tod kommen.

Tabelle 3-3 gibt einen Überblick über individuelle, wund- und umgebungsbedingte Risikofaktoren, die mit einer Wundinfektion in Verbindung stehen.

Tabelle 3-3: Faktoren, die mit einem erhöhten Wundinfektionsrisiko verbunden sind (International Wound Infection Institute 2016)

Individuelle Risikofaktoren		
<ul style="list-style-type: none"> • Schlecht eingestellter Diabetes (d. h. Hyperglykämie) • Periphere Neuropathie (sensorisch, motorisch und autonom) • Neuroarthropathie • Strahlen- oder Chemotherapie • Erkrankungen, die mit Hypoxie und/oder schlechter Gewebedurchblutung einhergehen (z. B. Anämie, Herzerkrankung, Atemwegserkrankung, periphere arterielle Erkrankung, Nierenfunktionsstörung oder rheumatoide Arthritis) • Erkrankungen des Immunsystems (z. B. erworbenes Immundefektsyndrom) • Erkrankungen des Bindegewebes (z. B. Ehlers-Danlos-Syndrom) • Einnahme von Kortikosteroiden • Unterernährung oder Fettleibigkeit • Alkohol, Rauchen oder illegaler Drogenkonsum • Schlechte Compliance gegenüber dem Behandlungsplan 		
Risikofaktoren bei Wunden		
Akute Wunden	Chronische Wunden	Akute und chronische Wunden
<ul style="list-style-type: none"> • Kontaminierte oder verschmutzte Wunden • Traumatische Verletzungen • Operation klassifiziert als kontaminiert oder verschmutzt • Unsachgemäße Haarentfernung • Operative Faktoren (z. B. länger andauernde Operation, Bluttransfusion oder Unterkühlung) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Wunde • Große Wunden • Anatomisch nahe einer potentiell kontaminierten Stelle gelegen (z. B. Perineum oder Kreuzbein) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein von Fremdkörpern (z. B. Drainagen, Nähten oder Fragmenten von Wundauflagen) • Hämatom • Nekrotisches oder schorfiges Wundgewebe • Beeinträchtigte Gewebedurchblutung • Vermehrtes Exsudat und Ödeme, die nicht adäquat behandelt werden • Wunden über knöchernen Vorsprüngen oder

		Sondierung bis zum Knochen <ul style="list-style-type: none"> • Beteiligung von Gewebe, tieferliegend als die Haut und Subkutangewebe (z. B. Sehne, Muskel, Gelenk oder Knochen)
Umweltbedingte Risikofaktoren		
<ul style="list-style-type: none"> • Unhygienische Umgebung (z. B. Staub, unsaubere Oberflächen oder Vorhandensein von Schimmel/Schimmelpilzen) • Krankenhausaufenthalt (aufgrund erhöhten Risikos einer Exposition gegenüber antibiotikaresistenten Mikroorganismen) • Unzureichende Handhygiene und aseptische Technik • Unzureichendes Feuchtigkeitsmanagement (z. B. aufgrund von Exsudat, Inkontinenz oder Schweißbildung) • Unzureichend entlasteter Schnittstellendruck 		

Abszesse, Furunkel und Karbunkel

Abszesse, Furunkel und Karbunkel gehören zu den dritthäufigsten im Krankenhaus behandelten bakteriellen Erscheinungsformen (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022a; Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022j).

Abszesse

Kutane Abszesse sind abgekapselte, infolge Gewebeerstörung durch Granulozyten und bakterielle Enzyme entstandene, mit Eiter gefüllte Hohlräume in der Dermis und Subkutis (Bodmann 2019). Infolge der Infektion stellen sich diese klinisch als prall fluktuierende, düsterrote, schmerzhafte, überwärmte Schwellungen unter meist intakter Epidermis dar. Sie sind je nach Entstehung entweder durch eine oder mehrere Bakterienspezies bedingt. Die Erreger (v. a. *Staphylococcus aureus*, aber auch hämolysierende Streptokokken, Enterobacteriaceae u. v. a.) entstammen meist der residenten oder transienten Hautflora, bei penetrierenden Verletzungen auch dem eingedrungenen Gegenstand. Abszesse können ein hohes Komplikationsrisiko aufweisen und zählen zu den Kompartimenten mit grundsätzlich schwerer Erreichbarkeit für Antibiotika.

Furunkel und Karbunkel

Ein Furunkel ist eine eitrig-entzündliche Entzündung eines Haarfollikels und des ihn umgebenden Subkutangewebes, das meist durch eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* hervorgerufen wird. Er ähnelt einem sehr großen Eiterpickel, liegt aber in tieferen Hautschichten und ist viel schmerzhafter (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022). Ein Karbunkel wiederum entsteht, wenn mehrere Furunkel benachbarter Haarfollikel zu einem größeren Eiterherd verschmelzen.

Wenn Furunkel sich bei ansonsten gesunden Patienten außerordentlich rasch entwickeln, sich schnell ausdehnen, schnell Nekrosen ausbilden oder rezidivieren, sollte ein PVL-bildender

Staphylococcus aureus als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden (Sunderkötter et al. 2020; Robert Koch-Institut 2016b). Das bakterielle Exotoxin PVL ist ein potenter Virulenzfaktor, der auch bei Nicht-Vorerkrankten schwere Infektionen hervorrufen kann. Vielfach wird er von ambulant erworbenen MRSA (CA-MRSA) produziert (Robert Koch-Institut 2016b).

Nekrotisierende Haut- und Weichgewebeinfektionen

Nekrotisierende Haut- und Weichgewebeinfektionen weisen relativ uniform eine typische Morphologie und Klinik auf. Sie betreffen die Haut, das Unterhautgewebe, die Faszie einschließlich des darunter liegenden Muskels und die Skelettmuskulatur (Bodmann 2019).

Die Einteilung der nekrotisierenden HWGI erfolgt basierend auf den erkrankten anatomischen Strukturen und umfasst demnach das folgende Erkrankungsspektrum :

- nekrotisierende Faszitis,
- Fournier-Gangrän (Faszitis des männlichen und weiblichen Genitales),
- Streptokokkenmyositis,
- clostridiale und nicht-clostridiale Myonekrose,
- nekrotisierende polymikrobielle Infektionen,
- nekrotisierendes Erysipel,
- hämatogene Pyodermien.

Nekrotisierende Weichgewebeinfektionen mit unmittelbar vitaler Bedrohung (z. B. nekrotisierende Faszitis) sind eine eigenständige Entität mit besonderer, Toxin-vermittelter Pathogenese (Bezeichnung im anglo-amerikanischen Schriftraum als *necrotizing skin and soft tissue infections*) (Lipsky et al. 2007). Sie sind kein direktes Kontinuum der vorgenannten Weichgewebeinfektionen (Phlegmone, Abszess).

In ihrer Pathophysiologie sind sie durch die Wirkung bakterieller Toxine, intravasaler Thrombosen, ischämisch bedingter Nekrosen und durch eine Fehlsteuerung der humoralen und zellulären Wirtsabwehr gekennzeichnet. Eintrittspforten für Erreger sind neben der hämatogenen Streuung meist Bagatelltraumen, infizierte Operationswunden und Injektionsstellen (Spritzenabszess), seltener entzündete periurethrale Drüsen oder perianale Infektionen (Fournier'sche Gangrän).

Das charakteristische Leit- und auch das einzig typische Frühsymptom ist der extreme lokale Schmerz (Eckmann und Kujath 2014). Dieser Schmerz wird durch die Ischämie der Faszie erklärt. Im Frühstadium der Erkrankung finden sich jedoch keine eindeutigen Effloreszenzen, sondern lediglich uncharakteristische Zeichen wie Ödeme und Erytheme, die schwer zu deuten sind; dennoch kommt es zu schneller Progression der Erkrankung. Im fortgeschrittenen Stadium vermindert sich der Schmerz durch Neurolyse und durch ein delirantes klinisches Bild infolge eines Flüssigkeits- bzw. Wassermangels im gesamten Körper und des beginnenden Organversagens. Äußerlich zeigen sich charakteristische livide, landkartenartige Hautnekrosen,

zum Teil mit Blasenbildung, die blau-schwärzlich unterblutet sein können (Eckmann und Kujath 2014).

Die FDA befasst sich in ihrem Leitfaden zur Entwicklung und zu klinischen Studien in der Indikation ABSSSI weder mit den weniger schwerwiegenden Hautinfektionen, wie Impetigo und kleineren Hautabszessen, noch mit Infektionen, die eine komplexere Behandlung erfordern, wie u. a. der nekrotisierenden Fasziiitis, sondern empfiehlt hierzu einen separaten Austausch (Food and Drug Administration 2013). Patienten mit nekrotisierender Fasziiitis wurden daher in Studien zu Dalbavancin ausgeschlossen.

Übersicht der Infektionsarten und Infektionen bei ABSSSI

Um einen Überblick zu geben, welche Infektionen in der ärztlichen Routine bei Vorliegen einer ABSSSI gemäß 10. Revision der Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland kodiert werden, bietet die folgende Tabelle eine Auflistung zu den Definitionen der relevanten Infektionsarten und Infektionen mit entsprechenden ICD-10-Codes gemäß eigener Darstellung nach Austausch mit Experten und unter Berücksichtigung entsprechender Literatur nach *Wilke et al. 2019*, *Baltin et al. 2023* und *Potashman et al. 2016* (Tabelle 3-4) (*Wilke et al. 2019*; *Baltin et al. 2023*; *Potashman et al. 2016*).

Tabelle 3-4: Liste der von ABSSSI umfassten Infektionsarten und Infektionen mit entsprechenden ICD-10-Codes (eigene Darstellung)

ABSSSI Infektionsart	ICD-10-Code und beschreibender Text
Cellulitis, Erysipel, Phlegmone	A26.0 - Erysipeloid A46 - Erysipel L00 - Staphylococcal scalded skin syndrome [SSS-Syndrom] ^a L01.0 - Impetigo contagiosa L03 - Phlegmone ^b L04.3 - Akute Lymphadenitis an der unteren Extremität L08 - Sonstige lokale Infektionen der Haut und der Unterhaut ^c
Abszesse, Furunkel und Karbunkel	J34.0 - Abszess, Furunkel und Karbunkel der Nase L02 - Hautabszess, Furunkel und Karbunkel ^d L05.0 - Pilonidalzyste mit Abszess
Wundinfektionen	I70.24 - Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration I70.25 - Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Gangrän I83.0 - Varizen der unteren Extremitäten mit Ulzeration I83.2 - Varizen der unteren Extremitäten mit Ulzeration und Entzündung L97 - Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert L98.4 - Chronisches Ulkus der Haut, anderenorts nicht klassifiziert

ABSSSI Infektionsart	ICD-10-Code und beschreibender Text
	R02 - Gangrän, anderenorts nicht klassifiziert ^e T79.3 - Posttraumatische Wundinfektion, anderenorts nicht klassifiziert T81.4 - Infektion nach einem Eingriff, anderenorts nicht klassifiziert T87.4 - Infektion des Amputationsstumpfes
a: inkl. L00.0 und L00.1 b: inkl. L03.01, L03.02, L03.10, L03.11, L03.2, L03.3, L03.8 und L03.9 c: inkl. L08.0, L08.1, L08.8 und L08.9 d: inkl. L02.0, L02.1, L02.2, L02.3, L02.4, L02.8 und L02.9 e: inkl. R02.00, R02.01, R02.02, R02.03, R02.04, R02.05, R02.06, R02.07, R02.09 und R02.8 Quellen: (Wilke et al. 2019; Baltin et al. 2023; Potashman et al. 2016)	

Risikofaktoren

Generell gelten Haut- und Weichgewebeeinfektionen als kompliziert, wenn sie tiefere Weichteile wie Faszien oder Muskelschichten betreffen, einen chirurgischen Eingriff erfordern oder bei Vorliegen erheblicher Komorbiditäten auftreten (Bodmann 2019; Kujath et al. 2007). Demnach sind Patienten mit bestimmten Krankheiten oder Voraussetzungen anfällig für eine ABSSSI (Tabelle 3-5) (Abbvie 01.08.2022).

So gehören zu den Patienten mit erhöhtem Risiko für eine ABSSSI ältere Menschen, Personen mit schlechtem Ernährungszustand, Diabetes, Raucher oder Übergewichtige (Itani et al. 27.02.2006; Turina und Cheadle 2005; DiNubile und Lipsky 2004). Auch Patienten mit anderen Infektionen an einer entfernt gelegenen Körperstelle sowie Patienten, die mit anderen Mikroorganismen besiedelt sind, Steroide einnehmen oder eine Chemotherapie erhalten haben, als auch Patienten mit verlängertem Krankenhausaufenthalt oder vorangegangenen Krankenhausaufenthalt sind anfälliger für schwere ABSSSI (Itani et al. 27.02.2006).

Tabelle 3-5: Risikofaktoren, die Patienten für Haut- und Weichgewebeeinfektionen prädisponieren

Lokale Faktoren
Weichteiltraumata, sowohl stumpf als auch scharf
Bissverletzungen durch Tiere oder Menschen
Brandverletzungen
Operative Wunden
Kontaminierte Wunden
Periphere Gefäßkrankheiten
Fettleibigkeit
Schlechte Hygiene

Vorhandensein eines Fremdkörpers (z. B. Piercings)
Veneninsuffizienz und Stase
Systemische Faktoren
Diabetes mellitus, insbesondere wenn schlecht eingestellt
Akute hyperglykämische Episoden bei Patienten mit oder ohne Diabetes
Unterernährung
Immungeschwächte Zustände (HIV, zelluläre oder humorale Immundefekte)
Medikamente (Kortikosteroide, Cyclosporin, Chemotherapie usw.)
Sensorische Neuropathien
Chronische systemische Erkrankungen
Ältere Menschen
Ethnische Zugehörigkeit
Besiedlung mit Keimen
Quellen: (Itani et al. 27.02.2006; Turina und Cheadle 2005; DiNubile und Lipsky 2004) HIV: Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immundefizienz-Virus)

Zudem belegen Studiendaten bei Patienten mit ambulant erworbenen MRSA, dass verschiedenen Komorbiditäten, wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (*coronary vascular disease*; CVD) und Schlaganfall, periphere Gefäßerkrankungen (*peripheral vascular disease*; PVD), chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (*chronic obstructive pulmonary disease*; COPD), Nierenversagen und Krebs bei Patienten mit MRSA-Infektionen häufiger auftraten als bei nicht MRSA-infizierten Patienten (Abbildung 1); aus Pollack et al. 2015 nach Studiendaten von Delaney et al. 2008 (Pollack et al. 2015; Delaney et al. 2008).

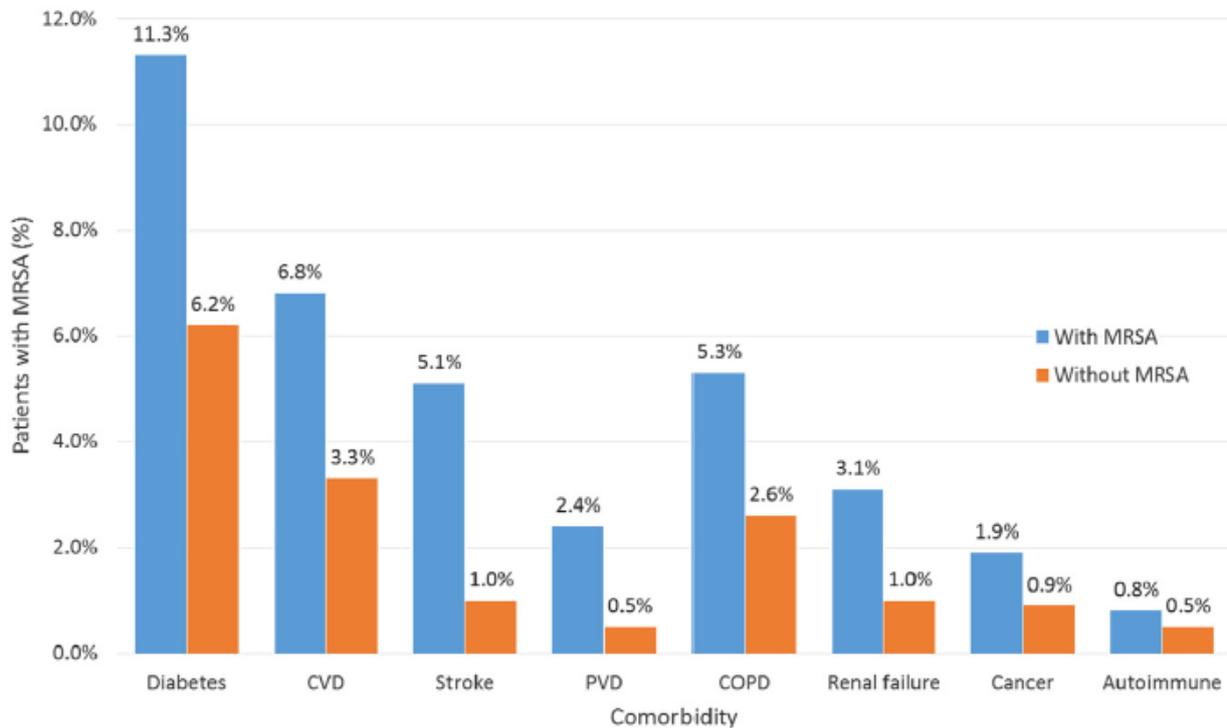


Abbildung 1: Komorbiditäten bei Patienten mit ambulant erworbenem Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA); Übersicht aus (Pollack et al. 2015; Delaney et al. 2008)

CA-MRSA: Community-acquired MRSA (Ambulant erworbene MRSA); CVD: Cardiovascular Disease (Herz-Kreislauf-Erkrankung); PVD: Peripheral Vascular Disease (Periphere Gefäßerkrankung); COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung).

Diagnostik

Gemäß der aktuell gültigen S2k-Leitlinie sollte im Fall schwerer und komplizierter, initial kalkuliert therapierter HWGI bei ausbleibendem Therapieerfolg in jedem Fall eine gezielte Therapie nach Erregernachweis und Empfindlichkeitsprüfung erfolgen (Bodmann 2019). Voraussetzung hierfür ist die Gewinnung von Körperflüssigkeiten, wie Blut oder Urin sowie, wenn möglich, korrekt entnommener Gewebeproben vor Ansetzen der Antibiotika-Therapie (Becker et al. 2013a; Becker et al. 2013b).

Bei Fieber wird die Abnahme von drei Blutkultursets (jeweils aerob und anaerob) empfohlen (Bodmann 2019). Die Abnahme von Blutkulturen ist generell bei Infektionen unter Anwesenheit von Bakterien obligat, da nur durch eine Bestimmung der Erreger mit Resistogramm die ideale Antibiose ausgewählt werden kann (Fabri 2021). Dies gilt für schwere Infektionen, wie Phlegmone, nekrotisierende Faszitis und Schocksyndrome.

Bei kutanen Weichgewebeeinfektionen wird der Nutzen von Blutkulturen hingegen als begrenzt angesehen und kritisch diskutiert, da sie nur in etwa 5 % der Fälle positiv sind (Fabri 2021; Tiseo et al. 2019; Stevens et al. 2014). Wenngleich eine Abnahme vor der ersten Antibiotikagabe sehr wichtig ist, fehlen gute laborchemische Kriterien (wie CRP oder

Procalcitonin), die eine Indikation begründen (Fabri 2021). Ferner führt selbst der Nachweis eines Bakteriums (z. B. Streptokokken bei Erysipel) häufig zu keiner Änderung der empirischen Antibiose; zudem verursacht die generelle Abnahme von Blutkulturen hohe Kosten und führt bei falsch-positiven Ergebnissen auch zu falschen, längeren und teureren Antibiotikagaben.

Erreger *des klassischen Erysipels* sind beta-hämolysierende Streptokokken, meist der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*) und seltener der Gruppen B, C und G (Jorup-Rönström et al. 1984; Bernard et al. 1989), deren kultureller Nachweis im Gewebe oder an Eintrittspforten allerdings oft nicht gelingt (Bernard et al. 1989). Beta-hämolysierende Streptokokken sind Penicillinempfindlich, sodass Penicillin die Therapie der Wahl darstellt (Bodmann 2019).

Die verantwortlichen Erreger für eine *Phlegmone* sind überwiegend Streptokokken und Staphylokokken, seltener Anaerobier; häufig liegt eine Mischinfektion vor. Die Therapie erfordert daher einen gezielten Erregernachweis und eine Empfindlichkeitsprüfung mittels Blutkulturen (Sunderkötter et al. 2020). Zudem muss eine radiologische Diagnostik (Sonografie, ggf. Computertomographie [CT] / Magnetresonanztomographie [MRT]) erfolgen und eine chirurgische Intervention diskutiert werden (Fabri 2021). Je nach vermutetem Erregerspektrum, Vorbehandlung und Komorbiditäten werden neben der chirurgischen Versorgung verschiedene intravenöse antibiotische Therapien empfohlen (Bodmann 2019).

Werden *Erysipele und Phlegmonen* frühzeitig und richtig behandelt werden, heilen beide Infektionen fast immer ohne Folgeschäden aus; ohne Behandlung kann es jedoch zu schwerwiegenden Komplikationen kommen.

Die Diagnose einer *Wundinfektion* beruht initial auf Anzeichen und Symptomen einer Infektion, einschließlich der klassischen Kardinalsymptome wie Hitze, Schmerzen, Schwellung, Eiterung, Erythem und Fieber (International Wound Infection Institute 2022). Da alle Wunden mit Mikroorganismen kontaminiert sind, aber nicht jede Kontamination mit Mikroorganismen mit schädlichen Wirkungen verbunden ist, sollte eine mikrobiologische Kultur nur angelegt werden, nachdem die klinische Diagnose einer Wundinfektion gestellt wurde, oder wenn ein starker klinischer Verdacht auf eine Wundinfektion besteht (International Wound Infection Institute 2022).

Bei Wundinfektionen, die in der Regel mit Exsudat oder Eiter einhergehen, und bei Abszessen wird eine Gram-Färbung und Kultur empfohlen, und die Probe sollte durch Aspiration oder Drainage nach Débridement und Reinigung entnommen werden (Bouza et al. 2022; Dissemmond 2023). Dagegen können bei offenen Wunden oder infizierten Geschwüren, wenn keine Drainage notwendig oder Flüssigkeit vorhanden ist, Kulturen durch Entnahme von Wundgewebe angelegt werden (Bouza et al. 2022). Generell sollten Kulturen und mikroskopische Untersuchungen von Hautaspiraten, Biopsien oder Abstrichen bei komplexen Infektionen, septischen und immunsupprimierten Patienten, Tauchverletzungen oder Tierbissen in Betracht gezogen werden.

Die klinische Diagnose einer Wundinfektion kann weiterhin durch hämatologische und radiologische Untersuchungen bestätigt werden (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Mögliche Untersuchungen in der Diagnostik bei Wundinfektionen; Übersicht aus (International Wound Infection Institute 2016)

Diagnostische Untersuchungen	Zielsetzung
<i>Hämatologische Marker</i>	
Anzahl der weißen Blutkörperchen (z. B. Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten)	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer Infektion im Körper; weiße Blutkörperchen zeigen eine Immunreaktion an
C-reaktives Protein	<ul style="list-style-type: none"> • Entzündungen im Zusammenhang mit einer Infektion erkennen
Blutsenkungsgeschwindigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Entzündungen im Zusammenhang mit einer Infektion erkennen
Blutkulturen	<ul style="list-style-type: none"> • Wird zum Nachweis einer Infektion im Blut durchgeführt und zur Identifikation der verursachende(n) Organismus(en). Eine positive Blutkultur weist auf eine Bakteriämie hin.
<i>Mikrobiologie</i>	
Wundkultur	<ul style="list-style-type: none"> • Identifizierung des/der verursachende(n) Organismus(en) der Infektion • Erstellen eines Antibiogramms auf der Grundlage von Empfindlichkeitstests
<i>Radiologische Untersuchungen</i>	
Röntgenaufnahmen in der Ebene	<ul style="list-style-type: none"> • Feststellung einer Osteomyelitis oder eines Abszesses
Untersuchung der weißen Blutkörperchen/Knochen	
Magnetresonanztomographie	
Computertomographie	
Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie	
Leukozytenszintigraphie (mit oder ohne CT)	
<i>Ultraschall</i>	
Ultraschall	Feststellung des Ausmaßes des Abszesses, der Flüssigkeitsansammlung oder des Hämatoms
Quellen: (Bowler et al. 2001; World Union of Wound Healing Societies 2018; Lipsky et al. 2020; Barrett et al. 2016) CT: Computertomographie	

Abszesse, Follikulitis, Karbunkel, und Furunkel

Follikulitis, Furunkel und Karbunkel sind kutane, von Haarfollikeln ausgehende Abszesse, die häufig durch *S. aureus* hervorgerufen werden. Abszesse sind für Antibiotika generell schwer erreichbar (Sunderkötter und Becker 2015), sodass eine chirurgische Abszessspaltung sowie die Einlage einer Drainage die wichtigste und primäre Maßnahme ist (Fabri 2021). Im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik ist ferner die Entnahme von Material für das Antibiogramm (Resistogramm) als Nachweis der Empfindlichkeit der Bakterienstämme gegen bestimmte Antibiotika erforderlich. Die zusätzliche Gabe von Antibiotika wird gemäß Experten empfohlen bei (Sunderkötter und Becker 2015)

- Lokalisation im Gesicht, an den Händen und im Genitoanalbereich,
- Schwierigkeiten der ausreichenden Drainage (eine genügende Drainage sollte aber, wann immer möglich, Vorrang haben und nicht durch die Antibiotikagabe ersetzt werden),
- Immundefizienz,
- rezidivierenden Abszessen,
- diffuser Ausbreitung in die Weichgewebe (Phlegmonen).

Nekrotisierende Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Eine Computertomografie-Untersuchung sollte zur Bestimmung des Ausmaßes der Infektion nur bei stammnahen Infektionen wie dem Fournier-Gangrän, einer nekrotisierenden Fasziiitis des männlichen oder weiblichen Genitales, durchgeführt werden, da sich hieraus durch die Ausbreitung entlang der Beckenfaszien operative Konsequenzen (u. a. Laparotomie) ergeben können. Ansonsten verzögert eine extensive Diagnostik nur den Zeitpunkt der operativen Intervention und gefährdet damit das Leben der betroffenen Patienten (Kujath et al. 1995; Eckmann und Kujath 2014; Kujath et al. 2007).

Bei der nekrotisierenden Fasziiitis werden häufig anaerobe Bakterien als koinfizierende Organismen mit *S. aureus* oder Streptokokken der Gruppe A identifiziert (Miller et al. 2005; Elliott et al. 2000).

Therapie

Therapeutisch sind bei lokal begrenzten Infektionen meist topische Maßnahmen ausreichend. Zu den Infektionen mit überwiegend konservativer Behandlung, d. h. primär kutanen, oberflächlichen bakteriellen Infektionen gehören z. B. Impetigo contagiosa, Erysipel, begrenzte Phlegmone und Erysipeloid, mitunter auch Furunkel (Bodmann 2019).

Bei schweren Befunden oder systemischer Beteiligung ist hingegen häufig eine systemische Antibiotikatherapie notwendig. So sind die Haut- und Weichgewebeeinfektionen weiterhin eine der führenden Indikationen für eine systemische Antibiotikatherapie im Krankenhaus, und sie zählen zu den 5 häufigsten Ursachen einer Sepsis bzw. eines septischen Schocks (Rahmel 2021).

Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie gilt für schwere und komplizierte, initial kalkuliert therapierte ABSSSI, dass bei ausbleibendem Therapieerfolg in jedem Fall eine gezielte Therapie nach Erregernachweis und Empfindlichkeitsprüfung erfolgen soll. Voraussetzung hierfür ist die Gewinnung von Abstrichen, Aspiraten oder - wenn gewinnbar - korrekt entnommener Gewebeproben vor Ansetzen der Antibiotika-Therapie (Becker et al. 2013a; Becker et al. 2013b).

Indikationen für eine systemische Antibiotikagabe sind die diffuse Ausbreitung einer Infektion im Weichgewebe und/oder eine infektionsbedingte Allgemeinreaktion des Körpers, wie Frösteln, Fieber, Abgeschlagenheit, neutrophile Leukozytose und CRP-Erhöhung (Sunderkötter et al. 2020).

Für die Entscheidung, ob eine und wenn ja, welche parenterale Therapie anzuwenden sei, wird die Organdysfunktion zugrunde gelegt (Singer et al. 2016). Ferner wurde der sogenannte „quickSOFA“-Score zur schnellen Ermittlung einer möglichen Sepsis bzw. eines erhöhten Risikos für einen ungünstigen Verlauf bei Patienten mit Verdacht auf Infektion etabliert. Er ergibt sich, wenn ≥ 2 der folgenden 3 Kriterien vorliegen (<http://www.qsofa.org/>) (Singer et al. 2016):

- niedriger systolischer Blutdruck (≤ 100 mmHg),
- erhöhte Atemfrequenz (≥ 22 Atemzüge pro min) oder
- veränderter mentaler Status (Glasgow-Koma-Skala < 15).

Indikationen für eine parenterale (ggf. sequentielle) Antibiotika-Therapie sind allgemein (Bodmann 2019):

- schwere Infektion mit ausgeprägten systemischen Zeichen oder mit Zeichen einer beginnenden Sepsis (weitere Kriterien für schwere Infektionen werden bei den jeweiligen Infektionen näher erläutert),
- kritische Lokalisation mit dem Risiko gravierender Folgen (z. B. Hand- oder Gesichtsbereich),
- Vorliegen entsprechender Komorbiditäten (z. B. Durchblutungsstörungen, gastrointestinale Resorptionsstörungen),
- relevante Immunsuppression.

Übersicht der Leitlinienempfehlungen für die kalkulierte parenterale initiale Therapie relevanter Infektionsarten

Die nachfolgenden Tabellen geben eine Übersicht zu den Empfehlungen aus der aktuell gültigen S2k-Leitlinie für die parenterale Antibiotika-Therapie ausgewählter Haut- und Weichgewebeeinfektionen (Bodmann 2019). Empfehlungen zu höheren Dosen sollen bei Zeichen einer Sepsis (Singer et al. 2016) erwogen werden oder bei Anzeichen entsprechend der ehemaligen SIRS-Definition (Fieber [Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$] oder Hypothermie [Körpertemperatur $< 36^{\circ}\text{C}$], Leukozytose [Leukozyten $> 12.000/\mu\text{l}$] oder Leukopenie

[Leukozyten $<400/\mu\text{l}$], Tachykardie [Herzfrequenz $>90/\text{min}$] oder Tachypnoe [>24 Atemzüge/min]) oder bei ungenügendem Ansprechen empirisch sonst wirksamer Antibiotika.

Die Empfehlungen zur kalkulierten Therapie bei Verdacht auf MRSA finden sich in Abbildung 10.

Cellulitis, Erysipel und Phlegmone**Erysipel und rezidivierendes Erysipel**

Tabelle 9.2: Tabellarische Therapieempfehlungen					
Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung *	Tagesdosis **	Therapie-dauer	EG
Erysipel (Wundrose, in Österreich: Rotlauf)	Hämolsierende Streptokokken, meist der Gruppe A (<i>S. pyogenes</i>), seltener durch B-, C-, G- Streptokokken	1) Penicillin G	3x 10 Mio. IU (3x 6 g) (EUCAST: 4–6x 2 Mio. IU (4–6x 1,2 g)*)	je nach Schwere mindestens 7–10 Tage bzw. 1–2 Tage über den Rück- gang der klinischen Symptome und Ent- zündungs- parameter hinaus (nach 5–7 Tagen ggf. orale Wei- terbehand- lung mit Penicillin V)	A
		Wenn eine begrenzte Phleg- mone (s.u.) nicht sicher auszu- schließen ist (z. B. bei Infektion im Gesicht) oder bei fehlendem Ansprechen auf Penicillin:	4x 1 g	7–10 Tage	B
		2) Flucloxacillin 3) Cefuroxim (auch wirksam gegen <i>H. influenzae</i> im Gesicht)	3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis v.a. wenn gram- negative Erreger wahrschein- lich)	7–10 Tage	C
		Bei Penicillin-Allergie:			
		1) Clindamycin	3x 0,6 g, 3 x 0,9 bis 3 x 1,2 g	7–10 Tage	A
		2) Clarithromycin	2x 0,5 g		C
		3) Moxifloxacin	1x 0,4 g		C
Rezidivierende Erysipale (Rezidivprophy- laxe nach Akut- behandlung)	Streptokokken, meist der Gruppe A (<i>S. pyogenes</i>), seltener durch B-, C-, G-Streptokokken	Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) p.o. (orale Prophylaxe indiziert und besser belegt als parenterale Prophylaxe)	2x 0,25 g p.o. = 2x 0,425 Mio. IU	12 Monate	A
		Benzylpenicillin Benzathin i.m.	1,2 Mio. IU i.m. alle 3 Wochen (bei erneutem Rezidiv häu- figer, i.e. alle 2 Wochen, bei Rezidivfreiheit Intervall verlän- gerbar auf alle 4 Wochen)	6–12 Monate	B

Abbildung 2: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewe-
infektionen bei Erysipel und rezidivierenden Erysipelen (Bodmann 2019)

Begrenzte Phlegmone

Tabelle 9.2: Tabellarische Therapieempfehlungen						
Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung *	Tagesdosis **	Therapie-dauer	EG	
Begrenzte Phlegmone (begrenzte Weichgewebeanfektionen, z. B. bei chronischen Wunden)	<i>Staphylococcus aureus</i>	1) Cefazolin	4x 0,5g / 2x 1 g	(5–)7 Tage	A	
		– bei schweren Verläufen mit systemischen Zeichen	4x 1–2 g	(5–)7 Tage	C	
		ODER Flucloxacillin	3–4x 1 g	(5–)7 Tage	B	
	Ggf. Anaerobier (v.a. bei tiefen Infektionen)	2)	a) Clindamycin	3–4x 0,6 g	(5–)7 Tage	B
		– bei schwerer Allgemeinsymptomatik, gefährlicher Lokalisation z. B. in Nähe von Handbeugesehnen	4x 0,6 g	C		
		ODER	3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d)			
	Ggf. gramnegative Erreger (v.a. Inguinal- oder Anogenitalregion oder bei entsprechender Kontamination)	b) Cefuroxim	3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis v.a. wenn gramnegative Erreger wahrscheinlich)			C
		ODER				
	V.a. PVL bildende MRSA/ MSSA (z. B. USA 300)	c) Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	(2x 160/ 800 mg p.o.)			B
		(bei hoher Prävalenz von PVL-pos. <i>S. aureus</i> , s.u. MRSA) parenterale Dosis	5–10 mg/kg KG			C
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i>				
		1) Clindamycin	3x 0,6 g	5–7 Tage	A	
		– hochdosiert	4x 0,6 g		C	
		– bei schwerer Allgemeinsymptomatik, gefährlicher Lokalisation z. B. in Nähe von Handbeugesehnen	3x 0,9–1,2 g (maximal 4.8 g/d)			
		2) Clarithromycin	2x 0,25–0,5 g		C	

Abbildung 3: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeanfektionen bei begrenzten Phlegmonen (Bodmann 2019)

Schwere Phlegmone

Tabelle 9.2: Tabellarische Therapieempfehlungen					
Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung *	Tagesdosis **	Therapie-dauer	EG
Schwere Phlegmone (grenzüberschreitende, meist eitrige Infektion mit Notwendigkeit einer dringlichen chirurgischen Versorgung und/oder mit deutlichen Zeichen einer systemischen Reaktion)	<i>S. aureus</i> u.a.	Chirurgisches Debridement PLUS			
		<i>Bei bislang unbehandelter schwerer Phlegmone ohne schwere Komorbiditäten:</i>			
		Cefuroxim	3x 1,5 g	5–10 Tage	B
		– bei schweren Verläufen	3x 3 g	5–10 Tage	C
		ODER			
		Cefazolin	3x 1 g	5–10 Tage	B
– bei schweren Verläufen	3x 2 g (bis 12 g bei lebensbedrohlichen Infektionen)	5–10 Tage	C		
ODER					
Flucloxacillin	3–4x 1 g	5–10 Tage	B		
<i>Bei fehlendem Ansprechen oder unbehandelten, aber tieferen Phlegmonen:</i>					
1) Clindamycin	3–4x 0,6 g	5–10 Tage	B		
– bei schwerem Verlauf	3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d)	5–10 Tage	C		
2) zusätzlich zu o.g. Penicillinase-festen Penicillinen					
+ Rifampicin ODER	3x 0,2–0,4 g	jeweils	C		
+ Fosfomycin ODER	2–3x 4–5 g	5–10 Tage	C		
+ Fusidinsäure (in D und CH keine parenterale Formulierung verfügbar)	3–4x 0,5 g		C		
<i>Bei Penicillin-Allergie:</i>					
Clindamycin	3x 0,6 g	5–10 Tage	A		
– bei schweren Verläufen	3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d)	5–10 Tage	C		

(Fortsetzung nächste Seite)

Tabelle 9.2: Tabellarische Therapieempfehlungen						
Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung *	Tagesdosis **	Therapie-dauer	EG	
Schwere Phlegmone (grenzüberschreitende, meist eitrige Infektion mit Notwendigkeit einer dringlichen chirurgischen Versorgung und/oder mit deutlichen Zeichen einer systemischen Reaktion)	V.a. Mischinfektion mit grampositiven, gramnegativen Erregern und auch Anaerobiern	<i>Länger bestehende Infektion, kontaminiertes Areal oder erfolglos vorbehandelt:</i>				
		Amoxicillin/Sulbactam	3x 1,5–3 g	7 Tage	A	
		ODER				
		Amoxicillin/Clavulansäure	3–4x 1,2 g		A	
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i>				
		Moxifloxacin	1x 0,4 g (initial ggf. 2x 0,4 g)		A	
		<i>Länger bestehende Infektion, kontaminiertes Areal oder vorbehandelt UND relevante Komorbiditäten:</i>				
		1) Piperacillin/Tazobactam (ggf. gefolgt von Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam oral)	3–4x 4,5 g (bis 3x 9 g)	10 (7–14) Tage (s. Fachinfo.) (7–14 Tage in den meisten Studien)	A	
		2) Imipenem /Cilastatin	3–4x 1 g	7–14 Tage	B	
		ODER				
Meropenem	3x 1 g	7–14 Tage	B			
ODER						
Ertapenem	1x 1 g (1x 2 g/d können erwogen werden)	7–14 Tage	B C			
3) Tigecyclin	Initial 0,1 g, danach 2x 0,05 g (50 mg)	5–14 Tage (s. Fachinfo.)	B/C			
<i>Bei Penicillin-Allergie:</i>						
Carbapeneme (s.o.)						

Abbildung 4: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeanfektionen bei schweren Phlegmonen (Bodmann 2019)

Tabelle 9.2: Tabellarische Therapieempfehlungen						
Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung *	Tagesdosis **	Therapie-dauer	EG	
Fußinfektionen bei schwerem Diabetes mellitus a) PEDIS 2 (= oberflächliche Infektion, ≤2 cm Durchmesser)	Staphylokokken Streptokokken Ggf. auch gramnegative Erregern (in entsprechender Lokalisation bzw. bei Kontamination):	1) Cefuroxim	3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis v.a. wenn gramnegative Erreger wahrscheinlich)	5–14 Tage	B	
		– bei schweren Verläufen ODER Cefazolin	3x 3 g 3x 1 g	7–14 Tage	C B	
		– bei schweren Verläufen	3x 2 g	7–14 Tage	C	
		2) Amoxicillin / Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam	3–4 x 1,2 g 3x 1,5 g bis 3x 3 g	7–14 Tage	B B	
		Bei Penicillin-Allergie: Moxifloxacin	1x 0,4 g (initial ggf. 2x 0,4 g)	7–14 Tage	A	
b) PEDIS 3 (= tiefe Infektion)	Staphylokokken Streptokokken Enterobacteriaceae Anaerobier	1) Amoxicillin / Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam	3–4x 1,2 g 3x 1,5–3 g	5–14 Tage	B B	
		ODER Piperacillin/Tazobactam	3–4 x 4,5 g (bis 3x 9 g)	10 (7–14) Tage (s. Fachinfo.)	B	
		In schweren Fällen erhöhte Gesamtdosis oder erhöhte Piperacillin-Dosis (als Monopräparat erhältlich)		(7–14 Tage in den meisten Studien)	C	
		2) Ciprofloxacin ODER Levofloxacin PLUS Metronidazol (um Anaerobier zu erfassen)	2x 0,4 g 1x 0,5 g 3x 0,5 g (bis 4x 0,5 g)		B	
		ODER Imipenem/Cilastatin	3–4x 1 g		B	
		ODER Meropenem	3x 1 g		B	
		ODER Ertapenem	1x1 g (1x 2 g/d können erwogen werden)		B	

Abbildung 5: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeanfektionen bei Wundinfektionen (Bodmann 2019)

Abszesse

Tabelle 9.2: Tabellarische Therapieempfehlungen					
Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung *	Tagesdosis **	Therapie-dauer	EG
Abszesse (staphylogenen)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Inzision und Drainage Antibiotika nicht obligat (Indikationen und Empfehlungen, siehe Text) Indikation für parenterale Gabe: kritische Lokalisation, z. B. Hand- oder Gesichtsbereich, relevante Komorbiditäten, v.a. Immunsuppression:			
		1) Cefazolin – bei schweren Formen ODER Flucloxacillin – bei schweren Infektionen	4x 0,5 g / 2x 1 g 2x 2 g 3–4x 1 g bis max. 4x 3 g	(5–)7 Tage	A C B C
		2) Clindamycin (bevorzugt bei tieferen Abszessen mit ggf. Anaerobiern) – bei schwerer Allgemeinsymptomatik und gefährlicher Lokalisation z. B. in Nähe von Handbeugesehnen ODER Cefuroxim (z. B. bei stark kontaminierter Eintrittspforte)	3x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d) 3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis, v.a. wenn gramnegative Erreger wahrscheinlich)		B C C
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i> Clindamycin – bei schwerer Allgemeinsymptomatik und gefährlicher Lokalisation z. B. in Nähe von Handbeugesehnen	3x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d)	(5–)7 Tage	A C
Abszesse (komplizierte, nicht allein staphylogene)	V.a. Anaerobier und/oder gramnegative Erreger (z. B. bei penetrierenden Traumata in kontaminierten Arealen, Wundinfektionen nach Operationen im Bereich Axilla, Darm, Perinealgegend oder Genitaltrakt)	1) Amoxicillin/Sulbactam ODER Amoxicillin/Clavulansäure	3x 1,5 g bis 3x 3 g 3–4x 1,2 g	7 Tage	A A B
		2) Piperacillin/Tazobactam (ggf. orale Weiterbehandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam) ODER Ciprofloxacin PLUS Metronidazol	3–4x 4,5 g 3x 0,25–0,5 g 3x 0,5 g (bis 4x 0,5 g)		
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i> Ciprofloxacin PLUS Metronidazol	3x 0,25–0,5 g 3x 0,5 g (bis 4x 0,5 g)		C
		V.a. CA-MRSA	(siehe Abschnitt MRSA unten)		

Abbildung 6: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeanfektionen bei Abszessen (Bodmann 2019)

Furunkel und Karbunkel

Tabelle 9.2: Tabellarische Therapieempfehlungen					
Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung *	Tagesdosis **	Therapie-dauer	EG
Furunkel und Karbunkel in der Zentrofazialregion	<i>Staphylococcus aureus</i>	Inzidieren und drainieren wenn genügend abszediert („gereift“, fluktuierend), ggf. vorbereitend: Ichthyolhaltige Zugsalben oder warme feuchte Umschläge			
		1) Cefazolin ODER Flucloxacillin	3x 1 g 3–4x 1 g	(5–)7 Tage (5–)7 Tage	B B
		2) Cefuroxim ODER Clindamycin – bei beginnender phlegmonöser Ausbreitung	3x 0,75 g 3x 0,6 g p.o./i.v. 4x 0,6 g oder 3x 0,9 g	(5–)7 Tage (5–)7 Tage (5–)7 Tage	B B C
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i> Clindamycin – bei phlegmonöser Ausbreitung	 3x 0,6 g p.o./i.v. 4x 0,6 g oder 3x 0,9 g	 (5–)7 Tage (5–)7 Tage	 B C
		Bei V.a. CA-MRSA oder HA-MRSA	Siehe Abszesse und Abschnitt MRSA (unten)		

Abbildung 7: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeanfektionen bei Furunkel und Karbunkeln (Bodmann 2019)

Nekrotisierende Haut- und Weichgewebeeinfektionen**Schwere lebensbedrohliche nekrotisierende Weichgewebeeinfektionen**

Tabelle 9.2: Tabellarische Therapieempfehlungen					
Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung*	Tagesdosis**	Therapie-dauer	EG
Schwere (Toxin-bedingte), lebensbedrohliche nekrotisierende Weichgewebeeinfektionen	Typ I: aerob-anaerobe Mischinfektion mit Streptokokken, Staphylokokken, Anaerobiern (<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i>), <i>Enterobacteriaceae</i> und Pseudomonaden	Chirurgisches Debridement PLUS 1a) Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g (bis 3x 9 g)		B
		PLUS Linezolid ODER Clindamycin ODER 1b) Linezolid ODER	2x 0,6 g 3x 0,6 g 2x 0,6 g		B
		Clindamycin PLUS Imipenem/Cilastatin ODER Meropenem ODER	3x 0,6 g 3–4 x 1 g 3x 1 g		B B
		Ertapenem ODER	1x 1 g (1x 2g/d können erwogen werden)		B
		1c) Ceftriaxon PLUS Metronidazol PLUS Clindamycin ODER	1x 2 g 3–4x 0,5 g 3x 0,6 g		C/B
		1d) Tigecyclin Doxycyclin PLUS Ceftriaxon	Loading dose 0,1–0,2 g, dann 2x 0,05–0,1 g 2x 100 mg 1x 1–2 g i.v.		B C

Abbildung 8: Therapieempfehlungen der PEG S2k Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei schweren nekrotisierenden Weichgewebeeinfektionen (Bodmann 2019)

Bissverletzungen durch Katze oder Hund als auch durch den Menschen

Tabelle 9.2: Tabellarische Therapieempfehlungen								
Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung *	Tagesdosis **	Therapie-dauer	EG			
Bissverletzungen durch Katze oder Hund	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp. und <i>Peptostreptococcus</i> spp. Mitunter auch MRSA und Methicillin-resistente non- <i>S.-aureus</i> -Staphylokokken-Isolate (<i>S. pseudintermedius</i>)	Zur Prophylaxe nach Biss: Amoxicillin/Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam	3x 2,2 g 3x 3 g	3–5 Tage	B B			
		Bei Infektion: 1) Amoxicillin/ Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam	3x 2,2 g 3x 3 g	5–10 Tage	B B			
		2) (je nach Tier und Ausmaß): Cefuroxim PLUS Clindamycin ODER PLUS Metronidazol	3x 0,75–1,5 g 3x 0,6 g 3–4x 0,5 g					
				ODER Moxifloxacin PLUS Clindamycin ODER PLUS Metronidazol	1x 0,4 g 3x 0,6 g 3–4x 0,5 g		B	
				ODER Piperacillin/Tazobactam	3x 4,5 g		B	
				Bei Verdacht auf MRSA/MR <i>S. pseud-intermedius</i> MRSA-wirksame Antibiotika (s.u.).				
		Bissverletzungen durch Menschen	Grampositive (meist <i>Streptococcus</i> spp. und <i>S. aureus</i>) und gram-negative Erreger (z. B. <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>Eikenella corrodens</i> (besonders bei Menschenbissen) und Anaerobier, darunter Fusobakterien, <i>Prevotella</i> - und <i>Porphyromonas</i> -Spezies	Zur Prophylaxe: Amoxicillin/Clavulansäure oral ODER Ampicillin/Sulbactam oral	3x 1 g p.o. 2–3x 0,75 g p.o.	3–5 Tage	B B	
				Prophylaxe bei Pencillin-Allergie Doxycyclin und Nachbeobachtung (für den Fall, dass gram-negative Erreger oder resistente Streptokokken vorliegen)	(2x 0,1 g p.o.)			
					ODER Ertapenem	1x 1 g		B
					Bei Infektion Amoxicillin/Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam ODER Ertapenem	3x 2,2 g 3x 3 g 1x 1 g	5–10 Tage	B B
	(v.a. bei immunsupprimierten Patienten) Piperacillin/Tazobactam			3–4x 4,5 g (bis 3x 9 g)				

Abbildung 9: Therapieempfehlungen der PEG S2k-Leitlinie zu Haut- und Weichgewebeanfektionen bei Bissverletzungen durch Katze oder Hund und Menschen (Bodmann 2019)

MRSA bei Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Tabelle 9.2: Tabellarische Therapieempfehlungen						
Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung *	Tagesdosis **	Therapie-dauer	EG	
MRSA Sofern in den obigen Empfehlungen nicht bereits ein MRSA-wirksames Antibiotikum aufgeführt wurde (z. B. Ceftarolin), können die unten genannten Substanzen zusätzlich oder als alternatives Präparat gegeben werden; als Monotherapie v.a. dann, wenn Infektion durch exklusiv. Staphylokokken angenommen wird.	V.a. HA-MRSA	1) Linezolid	2x 0,6 g	10 (7–14) Tage (s. Fachinfo.) (7–14 Tage in den meisten Studien)	A	
		2) Vancomycin	30 mg/kg	7–14 Tage	A	
		3) Daptomycin	1x 4 mg/kg	7–14 Tage	B	
		– bei V.a. MRSA Bakteriämie	1x 6 mg/kg bis 1x 10 mg/kg		B	
		4) Tedizolid	1x 0,2 g /d	5–14 Tage (Fachinfo. und Studien)	B	
	V.a. CA-MRSA (+ PVL) ohne die breite Resistenz der HA-MRSA in Furunkeln, Abszessen, ggf. auch begrenzten Phlegmonen (z. B. USA 300)	ODER				
		Tigecyclin	Initial 0,1 g, danach 2x 0,05 g (50 mg)	7–14 Tage	B	
		ODER				
		Dalbavancin	1 g an Tag 1, 0,5 g an Tag 8	8 Tage	B	
		Bei Furunkel, Abszess Monotherapie mit:				
	1) Cotrimoxazol (Trimethoprim/ Sulfamethoxazol)	2x 160 mg/800 mg oral (5–10 mg/kg i.v.)			B C	
	ODER					
	Clindamycin	3–4x 0,6 g			B	
	– bei phlegmonöser Ausbreitung	4x 0,6 g oder 3x 0,9–1,2 g			C	
	2) (Doxycyclin oral)	(2x 0,1 g p.o.)			C	

Abbildung 10: Therapieempfehlungen der PEG S2k Leitlinie zu MRSA bei Haut- und Weichgewebeeinfektionen (Bodmann 2019)

Prognose

Grundsätzlich ist die Prognose bei unkomplizierten leichteren Infektionen in der Regel sehr gut und eine vollständige Abheilung in einigen Tagen bis wenigen Wochen zu erwarten.

In einer europäischen internationalen Studie mit 750 hospitalisierten ABSSSI-Patienten wurde bei 46,5 % der Patienten nach der Erstbehandlung bzw. 34,5 % nach einer Therapieumstellung eine vollständige Heilung erreicht. Insgesamt hatten jedoch 22,7 % der Patienten mindestens einen zusätzlichen ABSSSI-bedingten Krankenhausaufenthalt nach der Ersthospitalisierung, 47,1 % der Patienten suchten die Notaufnahme auf, 19,3 % der Patienten besuchten Kliniken der Primärversorgung, und 34,8 % der Patienten suchten einen Spezialisten auf (Grossi et al. 2022).

Bei schweren bzw. nekrotisierenden Infektionen ist die Mortalität der Erkrankung mit mehr als 20 % deutlich erhöht (Rahmel 2021) und nimmt mit der Größe der betroffenen Körperoberfläche zu (Eckmann und Kujath 2014). Sind bis zu 10 % der Körperoberfläche in

den Infektionsprozess involviert, so liegt die Mortalität unter 5 %. Sind hingegen über 20 % der Körperoberfläche betroffen, versterben 73 % der Patienten (Eckmann und Kujath 2014). Die Prognose ist zudem insbesondere abhängig von der zeitlichen Latenz zwischen dem Auftreten der Erkrankung und der Initiierung einer geeigneten antibiotischen Therapie (<1 h) sowie der frühzeitigen chirurgischen Intervention zur Herdsanierung (Rahmel 2021; Kujath et al. 2007). Wird bei nekrotisierenden Infektionen sofort interveniert, liegt die Mortalität bei zirka 20–30 %. Ansonsten kann sie auf 70–100 % ansteigen (Kujath et al. 2007).

Pädiatrische Population

ABSSSI treten auch bei Kindern häufig auf, wobei Cellulitis und kutane Abszesse die von Kinderärzten vorwiegend diagnostizierten Arten an Hautinfektionen sind (Mistry 2013).

Der Krankheitsverlauf und die Auswirkungen einer ABSSSI-Therapie sind in den meisten Fällen in der erwachsenen und der pädiatrischen Bevölkerung ähnlich. So können die Ergebnisse der Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von ABSSSI bei Erwachsenen meist auf die pädiatrische Bevölkerungsgruppe extrapoliert werden (Food and Drug Administration 2013; European Medicines Agency 2017).

Ambulant erworbene MRSA machen dabei den Großteil der MRSA-Infektionen bei Kindern aus (Kaplan et al. 2005; Gorwitz 2008; Ochoa et al. 2005). So lag in einer US-amerikanischen Studie im Zeitraum 2000 bis 2003 der Anteil von CA-MRSA an den ambulant erworbenen *S. aureus*-Infektionen bei den hospitalisierten pädiatrischen Patienten bei 67 % (159/239; 56 % in den Jahren 2000-2001, 57 % in 2002 und 78 % in 2003, $p < 0,01$ für den Trend) (Ochoa et al. 2005).

Auch in Deutschland gewinnen CA-MRSA an Bedeutung: Die Mehrheit der Isolate, die beim MRSA-Screening von Kindern bei der Aufnahme in ein Münchner Krankenhaus der tertiären Versorgung im Zeitraum 2012-2018 isoliert wurden, waren CA-MRSA (80/102), und darunter befanden sich primär HWGI (70/80). Insgesamt trugen 61,8 % der MRSA das Gen für das Panton-Valentine-Leukozidin (Selb et al. 2022).

Risikofaktoren

Gemäß einer Analyse aus US-amerikanischen Datenbanken zu stationär behandelten Kindern aus den Jahren 2000, 2003 und 2006 haben die pädiatrischen Aufnahmen aufgrund einer HWGI in den USA sowohl zahlenmäßig als auch im Verhältnis zu allen Krankenhausaufnahmen zugenommen, wobei Kinder unter drei Jahren überproportional häufig betroffen sind (Lautz et al. 2011). In einer Querschnittsstudie in den USA zwischen 2006 und 2016 zu Patientenfällen mit Aufsuchen der Notaufnahme waren pädiatrische Patienten mit Cellulitis oder Erysipel mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für MRSA assoziiert, und diejenigen mit antibiotikaresistenten Infektionen waren mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für chronisch entzündliche Hauterkrankungen verbunden (Ren und Silverberg 2021).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der

Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Trotz der verfügbaren Therapieoptionen stellen akute bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen für die betroffenen Patienten eine erhebliche Belastung dar und sind mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden (Qualls et al. 2012; Pollack et al. 2015; Grossi et al. 2022; Badia et al. 2017; Gardner und Frantz 2008; Lautz et al. 2011; Martín-Torres et al. 2018; Potashman et al. 2016; Raff und Kroshinsky 2016; Ren und Silverberg 2021; Williams 2021).

Besondere Herausforderungen sind

- die hohen Resistenzraten bei *Staphylococcus aureus*,
- das ungünstige Sicherheitsprofil von Glykopeptiden der 1. Generation,
- die eingeschränkte Verfügbarkeit von zugelassenen Therapieoptionen für Kinder sowie
- die lange Therapiedauer unter herkömmlichen Therapien verbunden mit vielen Infusionen, einer langen Krankenhausverweildauer und hohen Kosten.

Hohe Resistenzraten bei *Staphylococcus aureus*

Multiresistente Erreger, einschließlich MRSA, sind eine zunehmend häufige Ursache für ABSSSI (Pollack et al. 2015). Dabei sind die klinischen Ergebnisse bei Infektionen mit MRSA schlechter als bei Infektionen mit Methicillin-empfindlichen Isolaten. Sie lassen sich meist schwieriger behandeln und können einen komplizierteren Verlauf nehmen (Engemann et al. 2003; Melzer et al. 2003; Jones et al. 2003; Moellering 2006; Abrahamian et al. 2008). So zeigte die EPIC-II-Studie, an der 75 Länder mit 1265 Intensivstationen teilnahmen, bei kritisch kranken Intensivpatienten mit MRSA-Infektion eine Krankenhaussterblichkeit von 36,4 % versus 27 % bei Patienten mit MSSA-Infektion [Odds Ratio (OR) 1,46; $p < 0,01$] (Hanberger et al. 2011).

Ein erhöhtes Risiko haben insbesondere Menschen mit einem schwachen Immunsystem, mit Autoimmunerkrankungen, Kinder mit einer unreifen Immunabwehr und ältere Menschen, bei denen das Immunsystem nachlässt. Weitere Risikogruppen sind Organtransplantierte, Krebspatienten bei einer Chemotherapie, Diabetiker und Patienten, bei denen ein invasiver Eingriff durchgeführt wird (Itani et al. 27.02.2006; Turina und Cheadle 2005; DiNubile und Lipsky 2004).

Der Anteil von MRSA an *S. aureus* aus Infektionen in Krankenhäusern stieg von 1998 bis 2004 von ~15 % auf über 20 % (Kacica et al. 2004). Gemäß einer überregionalen multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft im Herbst 2001 hatten die MRSA in Deutschland

seinerzeit einen mittleren Anteil von 20,7 % an allen untersuchten *S. aureus* aus klinisch relevantem Untersuchungsmaterial. Für die skandinavischen Länder und die Niederlande lag dieser Wert deutlich niedriger (<1 %) (Robert Koch-Institut 2016b).

Zwischenzeitlich ging der Anteil an MRSA in Deutschland auf 4,9 % zurück. Gemäß dem europäischen Zentrum zur Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) lag der Anteil an MRSA-Isolaten im Jahr 2021 je nach Land zwischen 0,9 % (Norwegen) und 42,9 % (Zypern) in Europa (European Centre for Disease Prevention and Control 2021) (Abbildung 11).

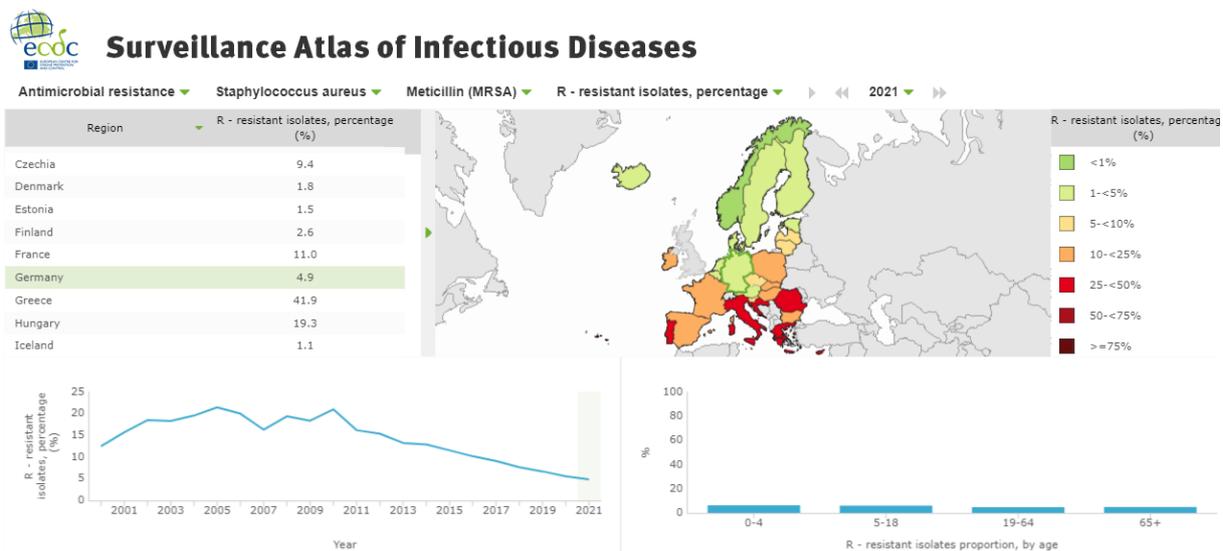


Abbildung 11: ECDC-Übersicht zum Auftreten antibiotikaresistenter MRSA-Isolate in Europa (European Centre for Disease Prevention and Control 2021)

Dennoch war 2019 in allen G7-Staaten zusammen Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* die häufigste Todesursache durch Arzneimittelresistenz (Antimicrobial Resistance Collaborators et al. 2022). Sieben Erreger verursachten auf Grund von Arzneimittelresistenzen jeweils mehr als 80.000 Todesfälle: *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Mycobacterium tuberculosis* und *Pseudomonas aeruginosa*. Mit Veröffentlichung der Situation zu antimikrobiellen Resistenzen und der Krankheitslast in den G7-Staaten (Abbildung 12) sowie weltweit erfolgte daher 2022 ein dringender Aufruf zum Handeln seitens des *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) der Universität Washington in Zusammenarbeit mit dem RKI (Antimicrobial Resistance Collaborators et al. 2022).

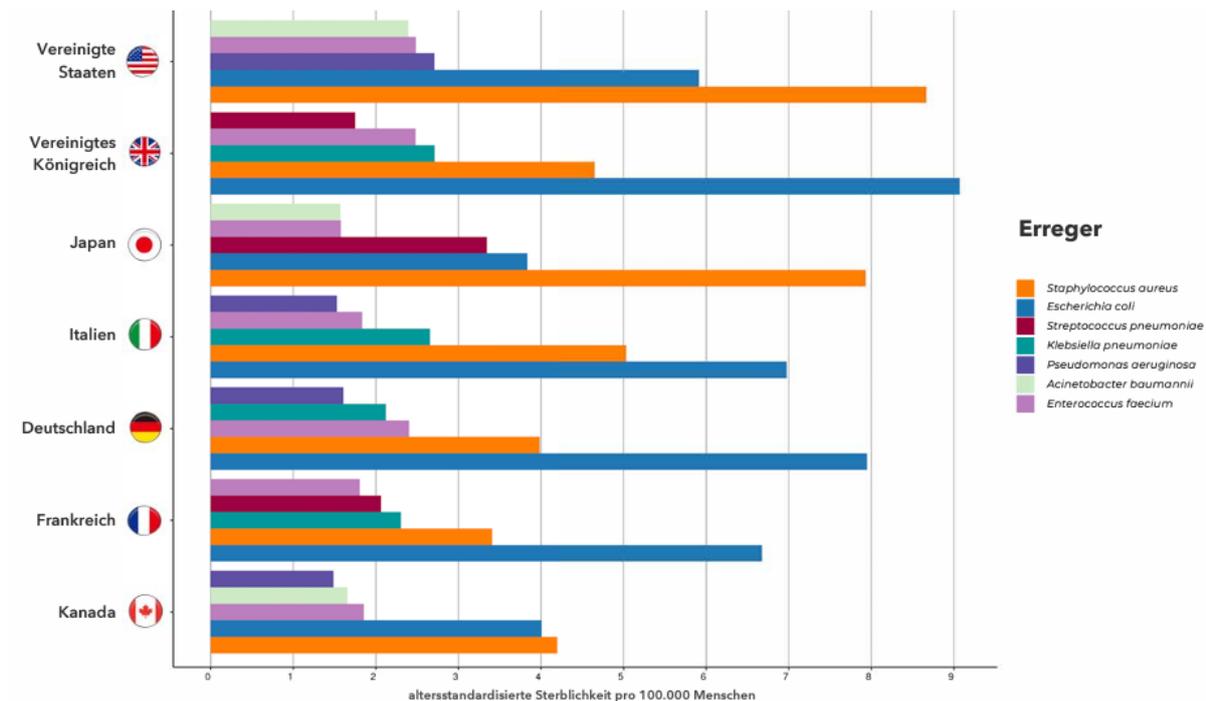


Abbildung 12: Die fünf wichtigsten Krankheitserreger im Zusammenhang mit Arzneimittelresistenz in den G7-Staaten im Jahr 2019; Übersicht aus (Antimicrobial Resistance Collaborators et al. 2022).

In Deutschland und Österreich ist bei MRSA-Verdacht in mehr als 80 % der Fälle von Infektionen durch HA-Stämme auszugehen. HA-MRSA sind fast immer gegen Fluorchinolone (85–90 %) und zu 50–70 % gegen Clindamycin und Erythromycin resistent. Bei Doxycyclin finden sich 5–7 % resistente Stämme und jeweils <2 % resistente Stämme bei Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Fosfomycin und Rifampicin. Isolate mit Resistenz gegen Daptomycin, Linezolid und Tigecyclin sind hingegen sehr selten (Bodmann 2019).

Dies gilt auch für MRSA mit Resistenz gegen Vancomycin (minimale Hemmkonzentration ([MHK] >2 mg/l gemäß EUCAST-Kriterien). Sporadisch kommen Stämme mit Vancomycin-MHK 4–8 mg/l (nach der CLSI Nomenklatur [*Clinical & Laboratory Standards Institute*] als VISA [*Vancomycin-intermediate S. aureus*; Vancomycin-intermediär-sensibler *S. aureus*] oder GISA [*Glycopeptide-intermediate S. aureus*; Glykopeptid-intermediär-sensibler *S. aureus*] bezeichnet) bzw. von Stämmen mit Subpopulationen mit diesen MHK-Werten (hetero-VISA) auch in Deutschland vor (genaue Häufigkeit unbekannt). Gesicherte Nachweise von Vancomycin-resistenten MRSA (VanA-Resistenzgen-basiert) mit einer Vancomycin-MHK ≥ 8 mg/l wurden bisher nur sehr selten und in wenigen Ländern, insbesondere in den USA, beschrieben (Bodmann 2019).

Daten der *Antibiotika Resistenz Surveillance* des RKI zeigen jedoch sowohl für den ambulanten (Abbildung 13) als auch stationären Bereich (Abbildung 14) einen Rückgang der Resistenzen von *Staphylococcus aureus* gegenüber den meisten Antibiotika.

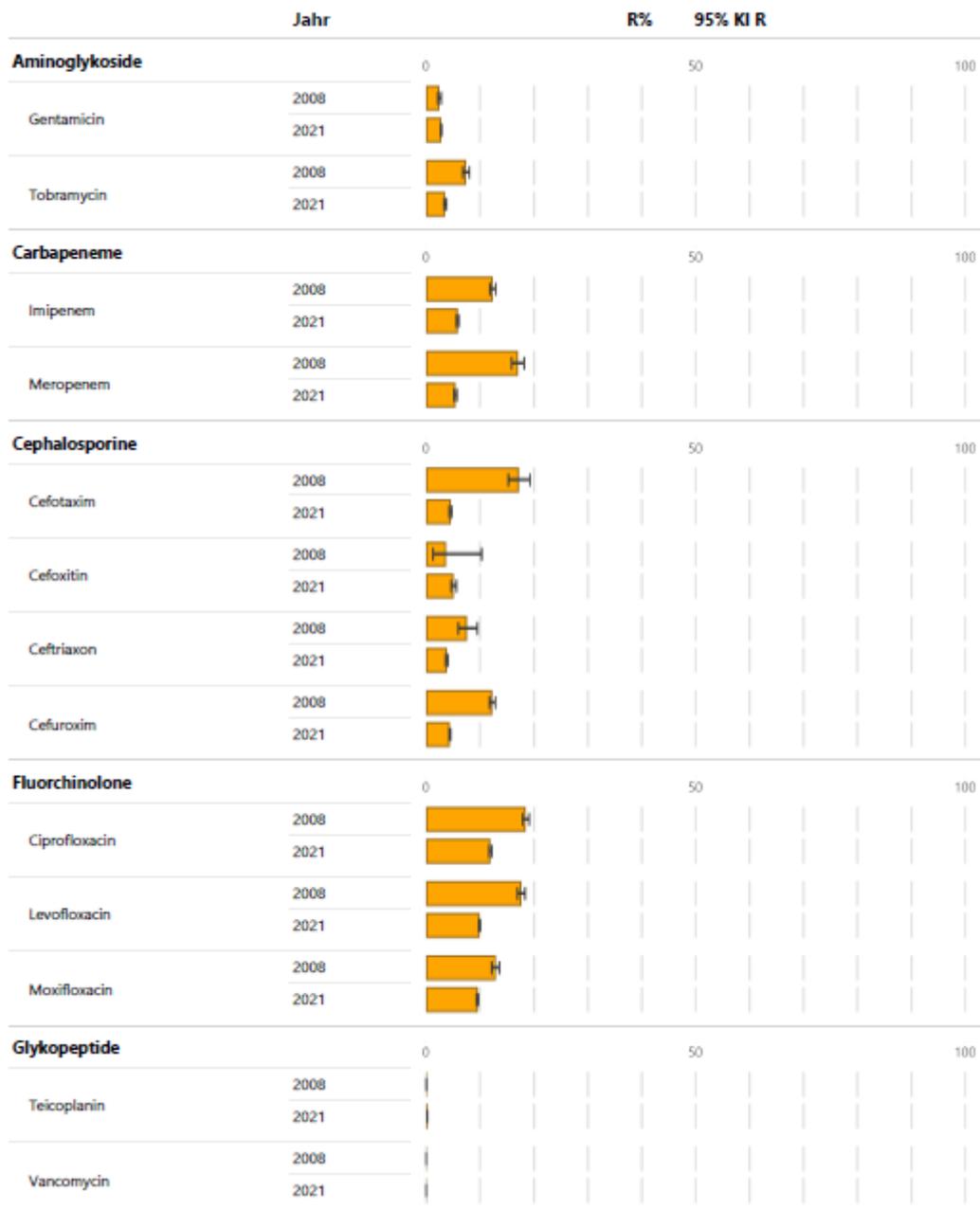
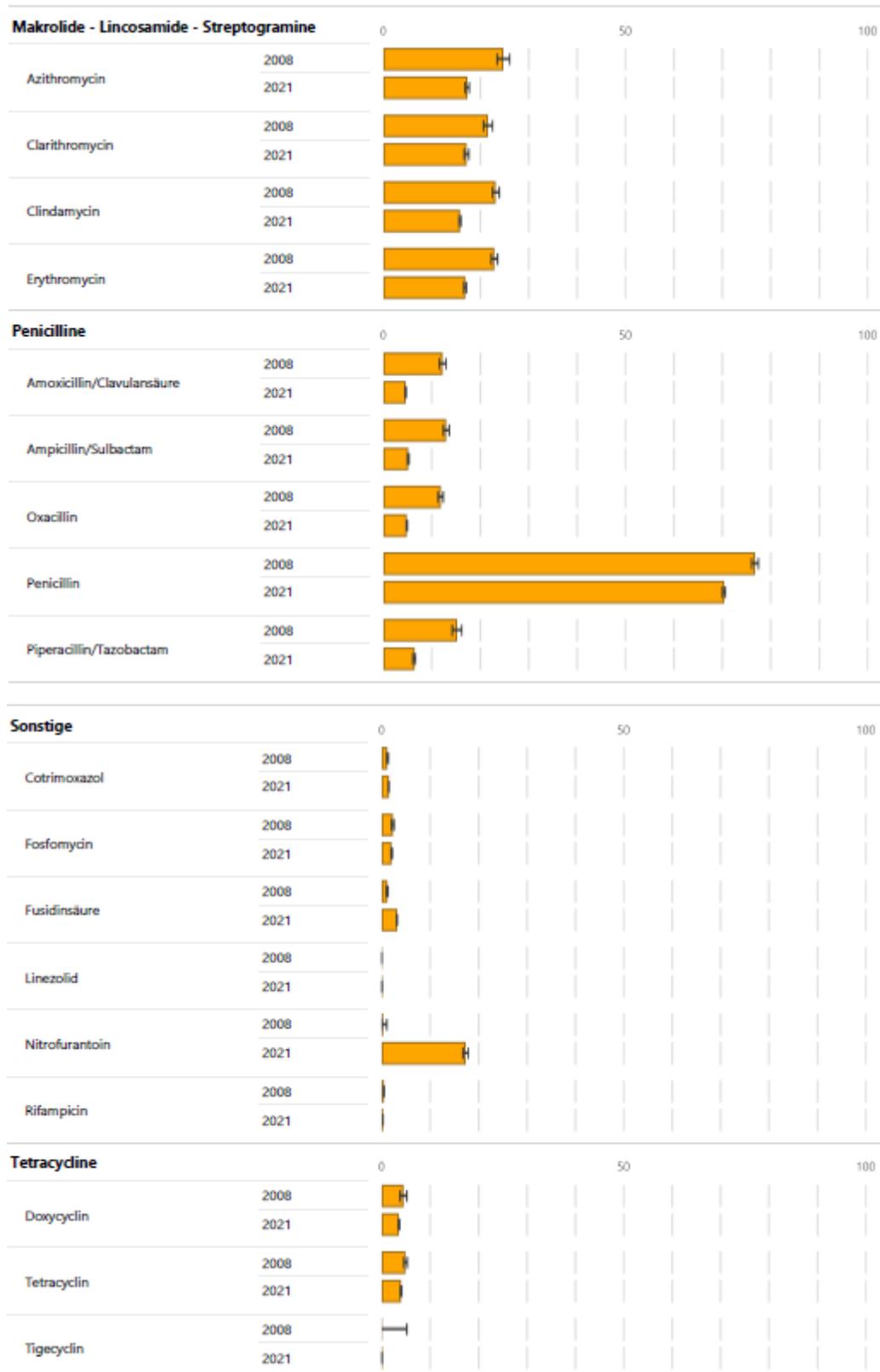


Abbildung 13: Resistenzstatistik *Staphylococcus aureus* – ambulant – 2008 und 2021 (Robert Koch-Institut 2023a)

(Fortsetzung Abbildung 13)



Es werden nur Antibiotika mit >=50 getesteten Isolaten angezeigt.

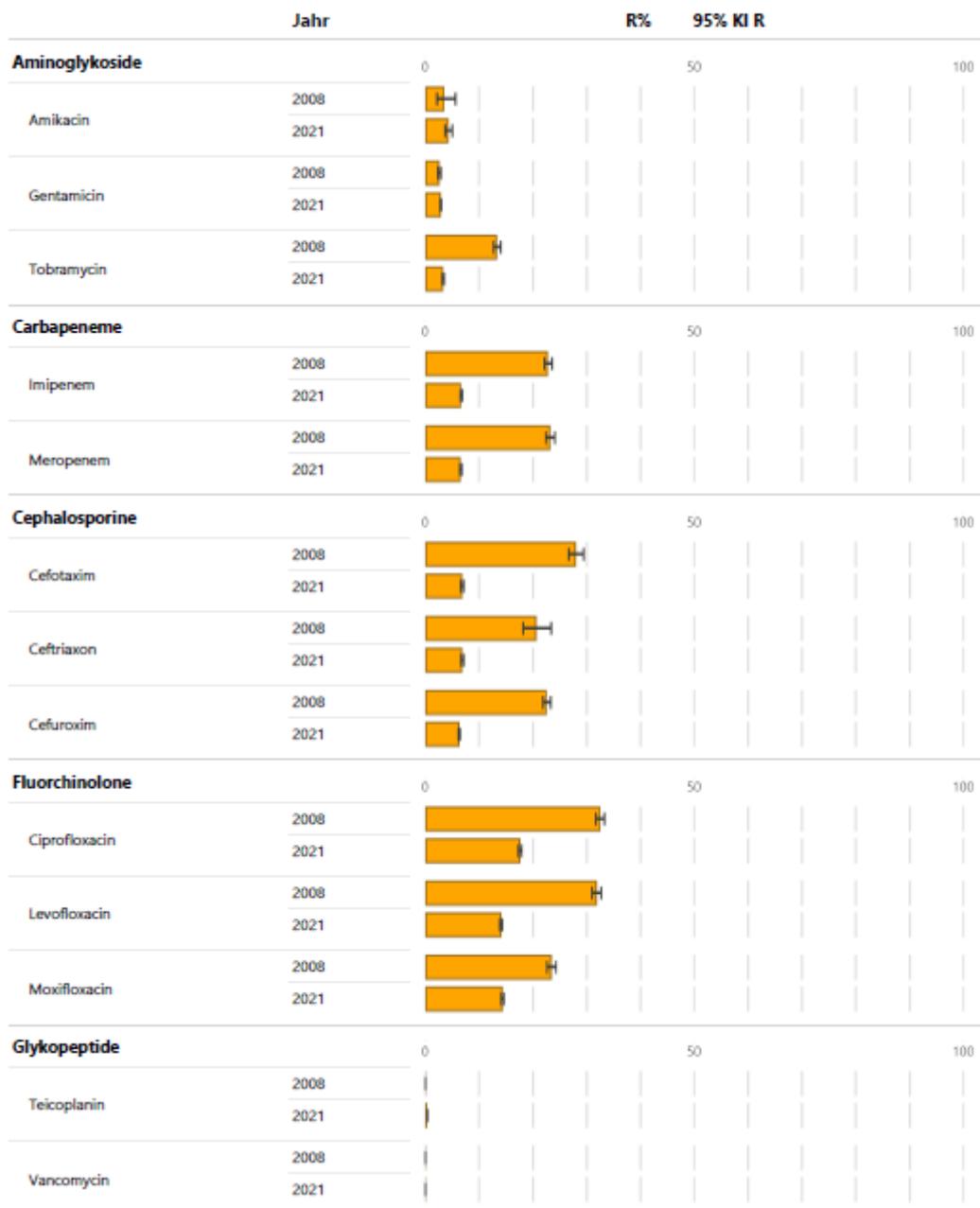
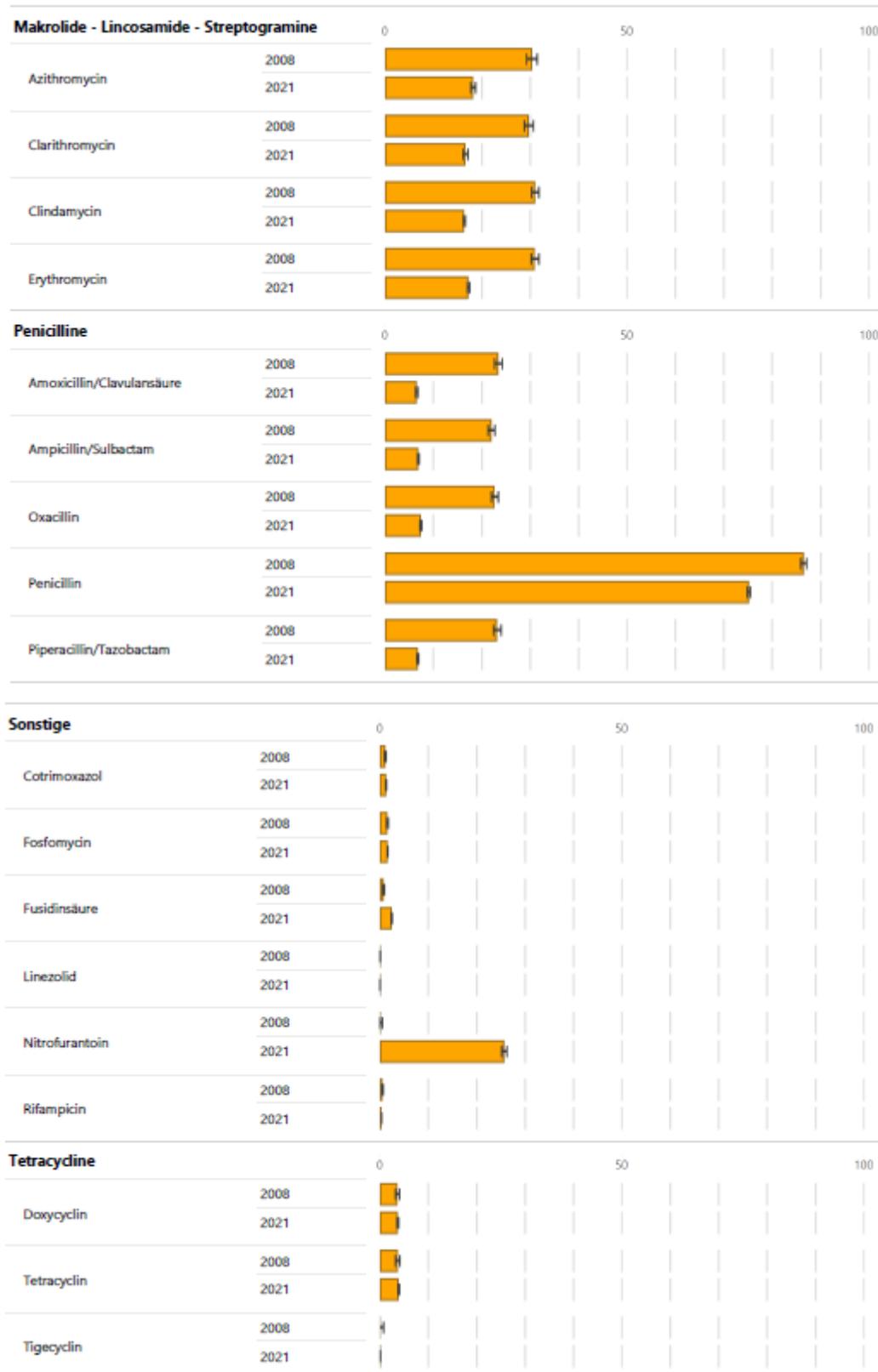


Abbildung 14: Resistenzstatistik *Staphylococcus aureus* – stationär – 2008 und 2021 (Robert Koch-Institut 2023b)

(Fortsetzung Abbildung 14)



Es werden nur Antibiotika mit >=50 getesteten Isolaten angezeigt.

Die Resistenzstatistiken zeigen, dass bei Verdacht auf eine MRSA-Infektion Penicilline, Cephalosporine der Gruppen 1 bis 4, Betalaktam-/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen sowie Carbapeneme keine Option zur kalkulierten Antibiotika-Therapie darstellen. Vielmehr finden Glykopeptide sowie – je nach Zulassung und Indikation – Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin und Ceftobiprol bzw. Ceftarolininsatz, je nach Empfindlichkeit auch weitere Substanzen (z. B. Clindamycin) (Bodmann 2019). Für die MRSA-wirksamen Cephalosporine der Gruppe 5 (Ceftobiprol, Ceftarolin) ist die klinische Studienlage jedoch gering (Giurazza et al. 2021).

Bei schweren Infektionen sind Kombinationen von Vancomycin mit Rifampicin, Fosfomycin oder Fusidinsäure in Erwägung zu ziehen (Bodmann 2019).

Resistenzen gegenüber Nicht-Betalaktam-Antibiotika kommen auch bei *Staphylococcus aureus*-Isolaten (vor allem MRSA) aus dem ambulanten Bereich vor. In Deutschland sind, anders als in den USA, aber HA-MRSA (in Gebieten mit intensiver Tierzucht auch sog. „Livestock-assoziierte MRSA [LA-MRSA]) und nicht CA-MRSA vorherrschend.

In der PEG-Resistenzstudie 2013 wurden für Isolate von Patienten aus dem ambulanten Versorgungsbereich folgende Resistenzraten ermittelt: Induzierbare und konstitutive Resistenz gegenüber Clindamycin, 7,3 % (MSSA, n=343) bzw. 43,3 % (MRSA, n=30); Clarithromycin, 13,1 % (MSSA) bzw. 56,7 % (MRSA) und Moxifloxacin, 7,6 % (MSSA) bzw. 76,7 % (MRSA) (Kresken et al. 2016).

Die Prävalenz von CA-MRSA liegt in Deutschland noch bei ca. 2–3 %, lokal auch höher. Stammabhängig bestehen Resistenzen gegen Tetracycline und Fusidinsäure, seltener gegen Makrolide, Fluorchinolone und/oder andere Non-Betalaktam-Antibiotika (Bodmann 2019).

Das RKI sah 2021 in seinen Daten keine signifikante Zunahme oder Verbreitung bestimmter CA-MRSA-Klone in Deutschland. Auffällig sei aber der gehäufte Nachweis bisher eher seltener klonaler Linien von CA-MRSA. MRSA-Klone, wie den multiresistenten PVL-positiven CA-MRSA ST772 (sog. „Bengal Bay Clone“¹¹) oder den PVL-positiven CA-MRSA CC398, die früher nur vereinzelt nachgewiesen wurden, würden nun regelmäßig detektiert (Robert Koch-Institut 2021a).

Ungünstiges Sicherheitsprofil von Glykopeptiden

Zu den therapeutischen Risiken einer Behandlung mit Vancomycin und Teicoplanin gehören vor allem die Nephro- und Ototoxizität, die besonders bei der Verwendung höherer Dosierungen sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen nephro- und ototoxischen Wirkstoffen auftreten (Abbildung 15). Auch die neueren Lipoglykopeptide, wie Telavancin, Dalbavancin und Oritavancin, weisen teilweise Sicherheitsrisiken auf.

UAW	Vancomycin	Teicoplanin	Telavancin	Dalbavancin	Oritavancin
Überempfindlichkeit/ Anaphylaktische Reaktionen	x	x	x	x	x
Gastrointestinal (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö)	x	x	x	x	x
Schwere Hautreaktionen (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom)	x	x			x
Juckreiz	x	x	x	x	x
Lokale Reaktionen an der Einstichstelle	x	x	x	x	x
Red-Neck-/Red-Man-Syndrom	x	x	x	x	
Nephrotoxizität	x	x	x		
Ototoxizität	x	x	x		
Pseudomembranöse Kolitis	x	x	x	x	x
QTc-Zeit-Verlängerung			x		

X: Unerwünschte Arzneimittelwirkung laut jeweiliger Fachinformation

Abbildung 15: Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Glykopeptide (Flaig und Stahlmann 2015)

Das Risiko der Nephrotoxizität wird bei Vancomycin durch hohe Blutkonzentrationen oder eine längere Therapie erhöht (Committee for Medicinal Products for Human Use 2017). Daher sollte Vancomycin nicht über längere Zeit gegeben werden. Die Möglichkeit, der abnehmenden Empfindlichkeit der Erreger gegenüber Vancomycin mit Dosissteigerungen zu begegnen, ist durch die Nephro- und Ototoxizität des Wirkstoffs limitiert, weshalb ein Bedarf an neuen, verträglicheren und wirksameren Alternativen besteht (Flaig und Stahlmann 2015).

Wenige Therapieoptionen für Kinder

Für Kinder unter 8 Jahren kommen neben Dalbavancin für die Behandlung einer ABSSSI verursacht durch MRSA lediglich Vancomycin, Daptomycin und Ceftarolin als zugelassene, klinisch gleichwertige Therapieoptionen in Frage (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023a) (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Antibiotika zur Behandlung von ABSSSI mit Zulassung für Kinder

Wirkstoff	Fertigarzneimittel	Zulassung
Vancomycin	z. B. Vancomycin Lederle (Esteve 2021)	<p><u>Intravenöse Anwendung</u></p> <p>Vancomycin ist in allen Altersgruppen zur Behandlung folgender Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen (cSSTI) – Infektionen der Knochen und Gelenke – ambulant erworbene Pneumonie (CAP) – im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (VAP) – infektiöse Endokarditis – Bakteriämie, die mit einer der oben genannten Infektionen assoziiert ist oder bei der eine Verbindung mit einer der oben genannten Infektionen vermutet wird. <p>Vancomycin ist auch in allen Altersgruppen für die perioperative antibakterielle Prophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung bakterieller Endokarditis bei großen chirurgischen Eingriffen indiziert.</p> <p><u>Orale Verabreichung</u></p> <p>Vancomycin ist in allen Altersgruppen für die Behandlung von Clostridium difficile Infektionen (CDI) (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.1) indiziert.</p> <p>Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.</p>
Daptomycin	z.B. Cubicin (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	<p>Cubicin ist für die Behandlung der folgenden Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Erwachsene und pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (complicated skin and soft-tissue infections, cSSTI). – Erwachsene Patienten mit rechtsseitiger infektiöser Endokarditis (RIE) aufgrund von Staphylococcus aureus. Es wird empfohlen, bei der Entscheidung über die Anwendung von Daptomycin die antibakterielle Empfindlichkeit des Erregers zu berücksichtigen. Die Entscheidung sollte von Fachleuten getroffen werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. – Erwachsene und pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit Staphylococcus-aureus-Bakteriämie (SAB). Während für die Behandlung Erwachsener die Bakteriämie mit einer RIE oder einer cSSTI assoziiert sein sollte, sollte sie bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer cSSTI assoziiert sein. <p>Daptomycin ist ausschließlich gegen Grampositive Bakterien aktiv (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Im Fall von Mischinfektionen, bei denen der Verdacht auf Gram-negative und/oder bestimmte Arten anaerober Bakterien besteht, sollte Cubicin gemeinsam mit (einem) geeigneten antibakteriellen Wirkstoff(en) angewendet werden.</p>

Wirkstoff	Fertigarzneimittel	Zulassung
		Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.
Ceftarolin	Zinforo (Pfizer Ireland Pharmaceuticals 2022)	Zinforo wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1): <ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen (complicated skin and soft tissue infections, cSSTI) • Ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP) Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

Lange Krankenhausverweildauer durch langwierige Therapie

Ein großer retrospektiver Chart-Review liefert einen guten Überblick über die Dauer der Therapie einer MRSA-bedingten ABSSSI in Europa. Eingeschlossen wurden Patienten aus 12 Ländern (Österreich, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Italien, Polen, Portugal, Slowakei, Spanien und Vereinigtes Königreich) im Alter von ≥ 18 Jahren mit ABSSSI und dokumentiertem MRSA, die zwischen dem 1. Juli 2010 und dem 30. Juni 2011 hospitalisiert und bis zum 31. Juli 2011 lebend entlassen wurden.

Von 1.502 Patienten erhielten 1.468 eine auf MRSA ausgerichtete Therapie. Die Raten für den Wechsel von der intravenösen zur oralen Therapie reichten europaweit von 2,0 % bis 20,2 %, die intravenöse (i. v.) Therapiedauer von 10,1 bis 18,6 Tagen und die Krankenhausverweildauer von 15,2 bis 25,0 Tagen (Abbildung 16). Von den 341 Standorten verfügten 82,9 % über *Antibiotic-Stewardship*-Lenkungsausschüsse, 23,7 % über Protokolle für die Umstellung von i. v.-Therapie auf orale Therapie und 12,9 % über Protokolle zur frühen Entlassung bei MRSA-ABSSSI. Die Kriterien für eine Umsetzung dieser Protokolle erfüllten 12,0 % (Slowakei) bis 56,3 % (Griechenland) bzw. 10 % (Slowakei) bis 48,2 % (Portugal) der Patienten. Die potenziellen Kosteneinsparungen pro Patient, der früh entlassen werden konnte, reichten von 414 € (Slowakei) bis 2.703 € (Frankreich) (Eckmann et al. 2014).

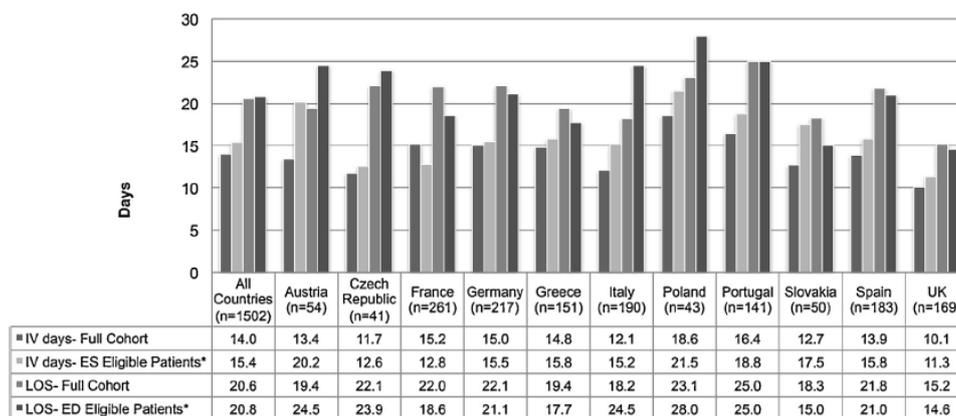


Fig. 1. Observed intravenous (i.v.) days and length of stay (LoS) from complicated skin and soft-tissue infection index date. * The number of early switch (ES)- and early discharge (ED)-eligible patients is a subset of the sample sizes listed by country. All countries (N= 1502) includes 2 patients from Ireland; however, data from Ireland were not reported separately owing to the small sample size.

Abbildung 16: Dauer der intravenösen Therapie und des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit ABSSTI (Eckmann et al. 2014)

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Dalbavancin

Gute Wirksamkeit gegen MRSA

Die aktuelle Version der S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen empfiehlt Dalbavancin als eine von sechs Substanzen bei durch MRSA verursachten Haut- und Weichgewebeeinfektionen (siehe Abbildung 10) (Bodmann 2019).

Aktuelle in-vitro-Daten zu Dalbavancin bei MRSA liegen aus zahlreichen Untersuchungen vor (Bongiorno et al. 2020; Liu et al. 2022; Sader et al. 2022a; Sader et al. 2022b).

Eine Meta-Analyse mit Stichtag 30.11.2020 schloss 11 Studien zu Dalbavancin ein (Liu et al. 2022). Die Daten zeigen eine Empfindlichkeit von Dalbavancin von im Median 100 % der 28.539 untersuchten MRSA. Die geringste Empfindlichkeit betrug 98,8 % in einer Untersuchung aus Korea. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Ergebnisse (Chi^2 8,22; Heterogenität $p=0,61$; I^2 0,00 %) zwischen den Studien aus den Jahren 2010-2015.

Aus vier weiteren Publikationen liegen noch aktuellere in-vitro-Daten zu Dalbavancin bei MRSA vor (Bongiorno et al. 2020; Sader et al. 2022a; Sader et al. 2022b; Sader et al. 2021). Generell zeigt sich bei nahezu 100 % der MRSA eine Empfindlichkeit gegenüber Dalbavancin. Selbst Erreger mit Resistenz auf andere MRSA-Antibiotika wie Vancomycin, Daptomycin oder Rifampicin sind überwiegend sensibel (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Empfindlichkeit von MRSA gegenüber Dalbavancin – weitere Studien (Bongiorno et al. 2020; Sader et al. 2022a; Sader et al. 2022b)

MRSA-Aktivität	Getestete Erreger	Empfindlichkeit n/N (%)
<i>Bongiorno et al.</i> (Bongiorno et al. 2020)	25 MRSA/VSSA 22 MRSA/hVISA 4 MRSA/DNS 50 MRSA/RIF-R	24/25 (96 %) 22/22 (100 %) 3/4 (75 %) 41/50 (82 %)
<i>Sader et al.</i> 2021 (Sader et al. 2021)	307 MRSA ^a	307/307 (100 %)
<i>Sader et al.</i> 2022 (Sader et al. 2022a)	320 MRSA	320/320 (100 %)
<i>Sader et al.</i> 2022 (Sader et al. 2022b)	1301 MRSA	1301/1301 (100 %)
DNS: <i>Daptomycin non-susceptible</i> , Daptomycin-unempfindlich; MRSA: Methicillin-resistenter <i>S. aureus</i> ; VSSA: <i>Vancomycin-susceptible S. aureus</i> , Vancomycin-empfindlicher <i>S. aureus</i> ; hVISA: <i>heteroresistant vancomycin-intermediate S. aureus</i> ; heteroresistenter Vancomycin-intermediär-sensibler <i>S. aureus</i> ; RIF-R: <i>rifampicin-resistant</i> , Rifampicin-resistent		
a: Pneumonie-Patienten mit und ohne zystische Fibrose		

Studiendaten zur klinischen Wirksamkeit von Dalbavancin bei ABSSSI

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Dalbavancin bei der Behandlung von Patienten mit akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen wurde in vier randomisierten, doppelblinden Studien untersucht:

- zwei randomisierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Zulassungsstudien versus Vancomycin/Linezolid (DISCOVER 1 und DISCOVER 2) (Boucher et al. 2014)
- eine randomisierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Zulassungsstudie mit einmaliger versus zweimaliger Gabe von Dalbavancin (Dunne et al. 2016a)
- eine randomisierte (2:1), doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie versus Linezolid (VER001-9) (Jauregui et al. 2005)

Eine weitere randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit einer einmaligen Gabe von Dalbavancin mit einer zweimaligen Gabe sowie einer antibiotischen Vergleichstherapie bei 191 Kindern. Allerdings wurden MRSA nur bei 6 Patienten identifiziert, sodass die Ergebnisse im Folgenden nicht dargestellt werden (Giorgobiani et al. 2022).

Aus einer älteren randomisierten, kontrollierten, offenen, Phase-II-*Proof-of-Concept*-Studie, in der 62 Patienten mit Haut- und Weichgewebeeinfektionen mit einer einmaligen Gabe von

Dalbavancin, einer zweimaligen Gabe oder einer antibiotischen Vergleichstherapie behandelt wurden, liegen für die 11 Patienten mit MRSA keine Auswertungen der Wirksamkeit vor (Seltzer et al. 2003).

DISCOVER 1 und 2

In den DISCOVER-Studien (NCT01339091 und NCT01431339) wurden 1.312 Patienten randomisiert auf

- 1.000 mg Dalbavancin an Tag 1 gefolgt von 500 mg an Tag 8 oder
- 1.000 mg Vancomycin (oder 15 mg pro Kilogramm Körpergewicht) zweimal täglich über drei Tage mit der Option, auf 600 mg orales Linezolid zweimal täglich umzusteigen, um die 10- bis 14-tägige Therapie zu beenden.

Der primäre Endpunkt wurde 48 bis 72 Stunden nach Beginn der Behandlung erhoben. Ein erfolgreiches Behandlungsergebnis (d. h. ein frühes klinisches Ansprechen, das auf einen Behandlungserfolg hindeutet) wurde definiert als Stopp der Ausbreitung des mit der Infektion verbundenen Erythems (d. h. keine Zunahme der Oberfläche im Vergleich zum Ausgangswert) bei einer Körpertemperatur von 37,6 °C oder weniger bei drei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von sechs Stunden.

Das Therapieergebnis wurde anhand derselben Kriterien nach Abschluss der Behandlung erhoben. Patienten, bei denen Daten zur Infektionsfläche oder Temperatur fehlten (d. h. bei denen der Behandlungserfolg nicht festgestellt werden konnte), wurden in der primären Intention-to-treat-Analyse als Therapieversager betrachtet.

MRSA wurden bei 157 Patienten nachgewiesen.

Bei 92,9 % der Patienten mit MRSA (Per-protocol-Population) wurde ein klinischer Erfolg zu Behandlungsende erzielt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieerfolg“ aus den Studien DISCOVER 1 und DISCOVER 2 (Boucher et al. 2014)

	Dalbavancin		Vancomycin/ Linezolid		Dalbavancin vs. Vancomycin/Linezolid
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	absolute Differenz [95 %-KI]
Frühe Bewertung					
Alle Patienten ^a	659	525 (79,7)	653	521 (79,8)	-0,1 [-4,5; 4,2]
Klinischer Status bei Behandlungsende					
Alle Patienten ^b	570	517 (90,7)	545	502 (92,1)	-1,5 [-4,8; 1,9]
Patienten mit MRSA ^b	74	66 (89,2)	50	48 (96,0)	n. v.
ITT: Intention-to-treat; MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus; n. v.: nicht verfügbar; PP: Per protocol a: ITT-Population (randomisierte Patienten) b: PP-Population (Die Patienten in der klinischen PP-Population erfüllten alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien, erhielten das richtige Studienmedikament und erfüllten die Mindestanforderungen an die Dosierung.) c: mikrobiologische PP-Population (Die Patienten in der mikrobiologischen PP-Population waren die Untergruppe der Patienten in der klinischen PP-Population, bei denen zu Studienbeginn mindestens ein grampositiver Erreger isoliert wurde.)					

Einmalige vs. zweimalige Gabe

In der Studie von *Dunne et al.* 2016 (NCT02127970) wurde die Gleichwertigkeit der

- einmaligen Gabe von 1.500 mg Dalbavancin an Tag 1 der Behandlung mit der
- zweimaligen Gabe (1.000 mg an Tag 1, 500 mg an Tag 8)

an 698 Patienten, davon 71 mit MRSA, evaluiert.

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten in der ITT-Population, die 48 bis 72 Stunden (± 3 Stunden) nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament eine Verringerung der Größe des Erythems um ≥ 20 % erreichten und keine antibakterielle Notfalltherapie erhielten.

Der klinische Status, definiert als Abnahme der Läsionsgröße sowie Verschwinden oder Abklingen der klinischen Zeichen und Symptome, wurde an Tag 14 und Tag 28 ermittelt.

Die Studie bestätigte die Nicht-Unterlegenheit von Dalbavancin mit einmaliger Gabe gegenüber der zweimaligen Gabe.

Bei 89,2 % (einmalige Gabe) bzw. 96,0 % (zweimalige Gabe) der Patienten mit MRSA wurde ein klinischer Erfolg zu Behandlungsende erzielt (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieerfolg“ aus der Studie *Dunne et al.* 2016 (NCT02127970) (Dunne et al. 2016a)

	Dalbavancin einmalige Gabe		Dalbavancin zweimalige Gabe		Einmalige vs. zweimalige Gabe
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Absolute Differenz [95 %-KI]
Frühe Bewertung					
Alle Patienten ^a	349	284 (81,4)	349	294 (84,2)	-2,9 [-8,5; 2,8]
Klinischer Status bei Behandlungsende					
Alle Patienten ^a	349	293 (84,0)	349	296 (84,8)	-0,9 [-6,3; 4,6]
Patienten mit MRSA ^b	28	26 (92,9)	43	41 (95,3)	n. v.
CE: Clinically evaluable; ITT: Intention to treat; MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus; n. v.: nicht verfügbar; PP: Per protocol a: ITT-Population (randomisierte Patienten) b: mikrobiologische CE-Population (Die klinisch auswertbare Population umfasst Patienten, die alle erforderlichen Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, bei Studienbeginn keine Bakteriämie mit einem gramnegativen Erreger aufwiesen, Dalbavancin wie randomisiert erhalten hatten, für eine Nicht-ABSSSI-Indikation nicht mehr als eine Dosis eines anderen systemischen Antibiotikums erhalten haben, das nachweislich gegen den verursachenden Organismus wirksam ist, eine Beurteilung im Zeitfenster erhalten haben und eine angemessene ergänzende antibakterielle Behandlung erhalten haben, wenn der Patient eine durch Kultur dokumentierte ABSSSI mit einem oder mehreren gramnegativen aeroben oder anaeroben Organismen hatte.)					

VER001-9

In der Phase-III-Studie von *Jauregui et al.* 2005 wurden 854 Patienten mit Hautinfektionen (SSSI; *Skin and Skin Structure Snfctions*) in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert auf

- 1.000 mg Dalbavancin an Tag 1 gefolgt von 500 mg an Tag 8 mit der Option, auf ein orales Placebo umzustellen, wenn die Kriterien für eine Umstellung von intravenöser auf orale Therapie erfüllt waren (d. h. Abklingen oder klinische Verbesserung an der betroffenen Stelle 24 Stunden nach Beginn der parenteralen Therapie) oder
- 600 mg Linezolid i. v. zweimal täglich, wobei ein Wechsel zu 600 mg oral verabreichtem Linezolid zweimal täglich 24 Stunden nach Beginn der parenteralen Therapie möglich war.

Eine erfolgreiche klinische Behandlung war dann gegeben, wenn sich die Anzeichen und Symptome der SSSI so verbessert hatten, dass keine weitere antibakterielle Therapie erforderlich war.

Bei 51 % der Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Erreger isoliert worden war, wurden MRSA nachgewiesen. Dalbavancin und Linezolid zeigten 14±2 Tage nach Ende der Therapie eine vergleichbare klinische Wirksamkeit (88,9 % bzw. 91,2 % Therapieerfolg). Die MRSA-Eradikationsraten (eradiziert oder vermutlich eradiziert) betragen zu diesem Zeitpunkt 91 % bzw. 89 % für die Dalbavancin- und Linezolid-Gruppe (Jauregui et al. 2005).

Gute Verträglichkeit

Dalbavancin zeigte in den Studien zudem eine gute Verträglichkeit. Lediglich Übelkeit, Durchfall und Kopfschmerzen wurden in klinischen Studien bei ABSSSI bei mehr als 1 % der Patienten beobachtet und somit als häufig eingestuft. Trotz der langen Halbwertszeit traten diese Nebenwirkungen nicht verspätet auf und dauerten auch nicht länger als bei den kurzwirksamen Vergleichssubstanzen (Dunne et al. 2016b).

Minimale Therapiedauer

Durch die lange Halbwertszeit von ca. 15 Tagen ist eine einzige 30-minütige Infusion für eine 2-wöchige Behandlung ausreichend, und es wirkt bakterizid mit signifikanter Wirksamkeit schon nach 48-72 Stunden (Boucher et al. 2014). Der Patient kann somit ggf. früher aus dem Krankenhaus entlassen werden (Schuler 2020). Deutsche Autoren berechneten, dass die Weiterbehandlung der betroffenen Patienten im ambulanten Bereich vor Überschreiten der oberen Grenzverweildauer zu einem Kosteneinsparungspotenzial von etwa 581 € pro Fall führen könnte (Baltin et al. 2023). Eine weitere Studie berechnete für geeignete Patienten sogar Einsparungen von 2.865 € (Wilke et al. 2019).

Auch ist eine komplett ambulante intravenöse Verabreichung grundsätzlich möglich (*Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy*; OPAT), was von den Patienten sehr positiv aufgenommen wird (Rappo et al. 2019).

Die OPAT gehört zum internationalen Standard der antimikrobiellen Therapieoptionen und ermöglicht den Patienten eine frühzeitige Rückkehr in das häusliche Umfeld (Barr und Seaton 2013). Dies führt zu einer verkürzten Hospitalisationsdauer der Patienten und vermindert gleichzeitig das Risiko, an einer Krankenhaus-assoziierten Infektion zu erkranken.

Zugelassen für Kinder

Dalbavancin besitzt die Zulassung für Kinder und Jugendliche zwischen 3 Monaten und 18 Jahren und wurde an insgesamt 168 jungen Patienten untersucht. Das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) hat keine relevanten Sicherheitsrisiken beobachtet, die der Zulassung auch für sehr kleine Kinder entgegenstehen (Committee for Medicinal Products for Human Use 23.07.2020).

Fazit zu Dalbavancin für die Therapie in der klinischen Praxis

Die Auswahl des Antibiotikums zu Beginn der Therapie entscheidet insbesondere bei kritisch kranken Patienten zu einem hohen Maße über das klinische und ökonomische Outcome (Bodmann 2019). Ziel ist es, eine kalkulierte initiale Breitspektrum-Antibiotika-Therapie durch eine gezieltere Therapie mit einer Substanz zu ersetzen, die gleich wirksam ist aber ein

schmaleres Spektrum aufweist. Damit Ärzten wirksame Behandlungsoptionen bei ABSSSI zur Verfügung stehen, müssen sie zwischen verschiedenen Antibiotika wählen können. Die S2k-Leitlinien für eine kalkulierte Antibiotika-Therapie empfehlen zur Behandlung von Haut- und Weichgewebeeinfektionen mit MRSA als vermutetem Erreger vorrangig Linezolid, Daptomycin oder Vancomycin und alternativ Dalbavancin, Tedizolid (derzeit in Deutschland nicht in Vertrieb) oder Tigecyclin (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023c).

Damit stellt Dalbavancin insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen von Resistenzen gegenüber Linezolid und/oder Vancomycin eine bedeutende Therapieoption dar (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023c).

Viele der derzeit verfügbaren therapeutischen Optionen sind allerdings gekennzeichnet durch die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts oder wiederholter intravenöser Infusionen, durch Sicherheitsprobleme, mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und eine verminderte Wirksamkeit bei multiresistenten Erregern (Volpicelli et al. 2023).

Durch seine lange Halbwertszeit und die schnelle Wirksamkeit ermöglicht Dalbavancin eine kürzere Krankenhausverweildauer oder sogar den gänzlichen Verzicht auf eine Hospitalisierung.

Dalbavancin weist ein günstigeres Sicherheitsprofil als Vancomycin auf (Jame et al. 2021; Guest et al. 2017).

Und nicht zuletzt stellt es bei Kindern unter 8 Jahren neben Vancomycin, Daptomycin und Ceftarolin eine weitere Therapieoption dar (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023c).

Dalbavancin ist damit eine bedeutende Option zur Erweiterung des Therapiespektrums und Deckung des therapeutischen Bedarfs.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Xydalba ist für die Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Monaten indiziert und verfügt über eine nachgewiesene Wirksamkeit gegen MRSA, der von RKI und BfArM auf die

Erregerliste gemäß § 35a Abs. 1c Satz 6 SGB V aufgenommen wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023c).

ABSSSI

Haut- und Weichteilinfektionen gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionserkrankungen in der niedergelassenen Praxis (Esser et al. 2016; Kamp et al. 2013; Hassler 2023).

Im Krankenhaus machten sie in den Jahren 2011/2012 europaweit 4,0 % aller nosokomialen Infektionen aus. Hinzu kommen postoperative Wundinfektionen mit einem Anteil von 19,6 % in Europa und 24,7 % in Deutschland (Robert Koch-Institut 2012; European Centre for Disease Prevention and Control 2013).

Die Daten des InEK DatenBrowsers liefern ein gutes Bild von der Häufigkeit von ABSSSI in deutschen Krankenhäusern (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl Fälle in 2020 bis 2022 für die häufigsten ABSSSI in deutschen Kliniken

	Fälle 2020	Fälle 2021	Fälle 2022
A46 - Erysipel	HD 63.197 ND 47.390	HD 59.077 ND 45.712	HD 62.139 ND 44.191
L02.X – Hautabszess, Furunkel und Karbunkel	HD 44.385 ND 45.260	HD 42.011 ND 44.482	HD 41.861 ND 44.566
L03 – Phlegmone	HD 41.046 ND 77.980	HD 38.919 ND 76.175	HD 40.668 ND 76.707
T81.4 – Infektion nach einem Eingriff	HD 20.208 ND 75.912	HD 19.910 ND 73.479	HD 19.240 ND 66.527
HD: Hauptdiagnose; ND: Nebendiagnose			
Quellen: (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2020a; Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2020b; Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2021a; Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2021b; Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022a; Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022j)			

Aus dem niedergelassenen Bereich konnten keine Daten identifiziert werden.

Daten zu MRSA

Daten zur Häufigkeit von MRSA liegen aus verschiedenen Quellen vor.

Seit dem Jahr 2000 werden in Deutschland die Resistenzraten auf deutschen Intensivstationen erfasst (Robert Koch-Institut 2021a). Zur Überwachung von MRSA-Infektionen besteht zudem seit 2009 eine Meldepflicht im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes (IfSG). Nach § 7 Abs. 1 Satz 1 Nr. 52a IfSG ist der direkte Nachweis von Methicillin-resistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus* für den Nachweis aus Blut oder Liquor meldepflichtig. Zudem besteht nach § 6 Abs. 3 IfSG eine Melde- und Übermittlungspflicht für nosokomiale Ausbrüche. Die Meldedaten zu MRSA-Fällen können in einer interaktiven Datenbank, SurvStat@RKI 2.0, öffentlich zugänglich abgerufen werden.

Weiterhin wurde mit der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) seitens des RKI die Infrastruktur für eine flächendeckende Überwachung antibiotikaresistenter Erreger mit dem Ziel implementiert, Daten zu Vorkommen und Ausbreitung der Antibiotikaresistenz in Deutschland für den ambulanten und stationären Bereich zu erheben (Robert Koch-Institut 2019). Das Überwachungssystem ARS ist konzipiert als laborgestütztes Surveillance-System zur kontinuierlichen Erhebung von Resistenzdaten für das gesamte Spektrum klinisch relevanter bakterieller Erreger. Da Wissenschaftler davon ausgehen, dass die Resistenzlage wesentlich vom Einsatz der Antibiotika abhängt, beobachtet das RKI auch den Verbrauch von Antibiotika (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance [AVS]) in Kliniken. Die Daten von Antibiotikaverbrauch und aufgetretenen Resistenzen in Krankenhäusern werden in einem RKI-Projekt („Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch - Integrierte Analyse“, kurz ARVIA) in Bezug zueinander ausgewertet.

Und schließlich berichten die Nationalen Referenzzentren (NRZ), die vom RKI in Abstimmung mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) berufen und finanziell gefördert werden, regelmäßig zur Epidemiologie von resistenten Erregern und nosokomialen Infektionen. Hier sind insbesondere das „NRZ für die Surveillance nosokomialer Infektionen“, das „NRZ für Staphylokokken und Enterokokken“ und das „NRZ für gramnegative Krankenhauserreger“ zu nennen.

Das RKI weist darauf hin, dass eine Untererfassung von MRSA-Infektionen möglich ist, wenn z. B. keine adäquate Blutkultur-Diagnostik erfolgt oder bedingt durch eine empirisch durchgeführte antibiotische Therapie die kulturelle Isolierung des Erregers nicht gelingt. Hierbei ist zu beachten, dass die Anzahl der durchgeführten Blutkulturen pro Patiententage in Deutschland in den letzten Jahren angestiegen ist. Aber auch eine Überschätzung von MRSA-Infektionen muss in Betracht gezogen werden, da bei der Entnahme von Blutkulturen Kontaminationen vorkommen können (Robert Koch-Institut 2021b).

Nach der Entscheidung des Schlichtungsausschusses zur Kodierempfehlung 17, veröffentlicht am 19.08.2020, die aus Abrechnungsperspektive des Krankenhauses günstig ist, ist ein Underreporting positiver MRSA-Befunde in Krankenhäusern als eher unwahrscheinlich anzusehen (Geschäftsstelle des Schlichtungsausschusses nach § 19 KHG 2020).

Eine andere Sachlage findet sich im niedergelassenen Bereich, wo traditionell selten Erregernachweise durchgeführt werden.

Im Rahmen der Qualitätssicherungsvereinbarung MRSA haben Diagnostik und ambulante Eradikationstherapie von Risikopatientinnen und -patienten mit MRSA entsprechend der Inhalte der MRSA-Fortbildung und der Vorgaben des Robert Koch-Instituts zu erfolgen (Kassenärztliche Bundesvereinigung und GKV-Spitzenverband 2016).

Eine Diagnostik und gegebenenfalls ambulante Eradikationstherapie werden empfohlen für:

- Risikopatientinnen und Risikopatienten; hier werden u. a. Patienten mit Hautulkus, Gangrän, chronischer Wunde und/oder tiefer Weichteilinfektion genannt;
- MRSA-besiedelte Patientinnen und Patienten;
- MRSA-infizierte Patientinnen und Patienten;
- Kontakt-/Bezugspersonen (soweit erforderlich).

Lediglich Vertragsärztinnen und Vertragsärzte mit einer entsprechenden Genehmigung ihrer Kassenärztlichen Vereinigung können jedoch die Leistungen für die Diagnostik und die ambulante Eradikationstherapie von MRSA nach den Gebührenordnungspositionen (GOP) 30940 bis 30956 abrechnen (EBM-Abschnitt 30.12) (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2023).

In den ersten beiden Jahren rechneten in Deutschland 5.627 Ärzte Leistungen im Zusammenhang mit MRSA ab (Schwendler et al. 2017).

MRSA in Deutschland

Nach dem letzten infektionsepidemiologischen Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten wurden im Jahr 2020 dem RKI 1.126 labordiagnostisch bestätigte MRSA-Fälle (unabhängig vom klinischen Bild) gemeldet. Die Inzidenz in Deutschland betrug 1,4 Fälle pro 100.000 Einwohner. Sinkende Fallzahlen sind seit 2012 zu beobachten, im Jahr 2020 war dies jedoch besonders ausgeprägt (Robert Koch-Institut 2021b).

Die regionalen Inzidenzen lagen zwischen 0,5 (Baden-Württemberg) und 2,6 (Sachsen-Anhalt) Infektionen/100.000 Einwohnern (Abbildung 17). Die Gründe für die regionalen Unterschiede können durch die im Meldesystem erhobenen Daten nicht geklärt werden (Robert Koch-Institut 2021b).

Die Inzidenz übermittelter invasiver MRSA-Infektionen steigt nach RKI mit zunehmendem Alter an. Die altersspezifische Inzidenz erreichte mit 6,1 Fällen/100.000 Einwohner ihren Gipfel in der Altersgruppe der über 79-Jährigen. In der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen lag sie bei 4,1. Insgesamt 78 % der Betroffenen waren 60 Jahre oder älter. In der Altersgruppe der unter 15-Jährigen wiesen Kinder im ersten Lebensjahr die höchste Inzidenz (0,9) auf. Mit einer Inzidenz von 1,8 Fällen/100.000 Einwohnern waren Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen (0,9) (Robert Koch-Institut 2021b).

Die MRSA-Nachweise stammten zu 99 % aus Blutkulturen. Zu 914 der übermittelten Infektionen lagen klinische Angaben vor. Als häufigster Risikofaktor bzw. Ursache einer MRSA-Bakteriämie wurde bei 25 % der übermittelten MRSA-Infektionen mit klinischen Angaben ein Zusammenhang mit zentralvenösen Kathetern oder invasiven Zugängen anderer Art übermittelt (Robert Koch-Institut 2021b).

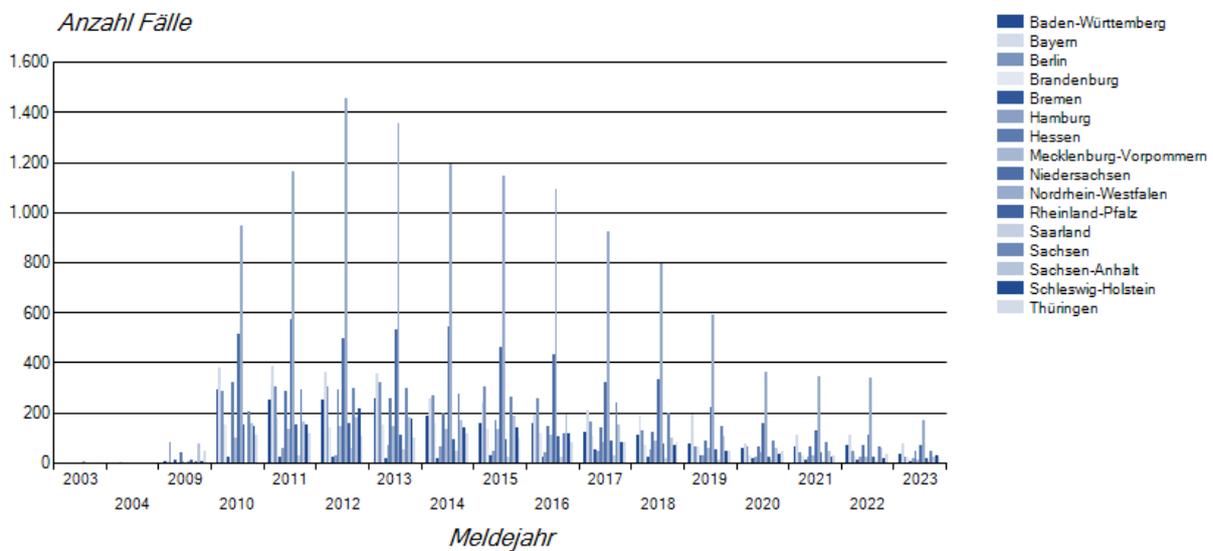


Abbildung 17: MRSA-Fälle nach Bundesland (Robert Koch-Institut 2023c)

Eine Besiedlung mit MRSA betrifft auch Bewohner von Alten- und Pflegeheimen, wenngleich vergleichsweise geringer im Vergleich zu hospitalisierten Patienten. So werden in den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim RKI mittlere MRSA-Prävalenzen von 7,6 % (Raum Braunschweig 2011) und 9,2 % (Frankfurt am Main 2012) aus in verschiedenen Bundesländern durchgeführten Studien beschrieben (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention 2014). Eine bereichsübergreifende Untersuchung im Kreis Höxter erbrachte eine MRSA-Prävalenz von 3,4 % in Kliniken, 1,2 % in Rehabilitationseinrichtungen und 2,3 % in Altenpflegeheimen.

Für Reha-Einrichtungen ermittelte das Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) 2019 auf Basis verschiedener Quellen eine Spanne von 15.078 bis 41.664 MRSA-positiven Fällen pro Jahr und für die stationäre Pflege zwischen 18.019 und 72.074 jährliche MRSA-Fälle (Schwarz und Stutzer 2019).

Für die Versorgung im niedergelassenen Bereich sind wenige Daten öffentlich verfügbar. Zwischen 2. Quartal 2012 und 2. Quartal 2014 wurden gemäß Honorarbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung pro Quartal 5.448 bis 6.058 Eradikationstherapien durchgeführt (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014).

MRSA bei ABSSSI

Einen Eindruck von der Prävalenz von MRSA bei ambulant erworbenen ABSSSI liefert eine Studie, die in sieben europäischen Notaufnahmen durchgeführt wurde. Von April bis Juni 2015 wurden Patienten, die sich mit einer ambulant erworbenen HWGI mit *Staphylococcus aureus* in der Notaufnahme eines Tertiärkrankenhauses vorstellten, prospektiv erfasst. 205 Fälle wurden eingeschlossen, darunter Patienten mit Follikulitis, Furunkeln, Abszessen, Paronychie, Impetigo, Karbunkeln und Zellulitis. Von den 205 Fällen wiesen 15,1 %, einen MRSA auf, wobei die Prävalenzrate ein Nord-Süd-Gefälle aufwies mit 0 % im Norden und 29 % im Süden. 24,9 % der Isolate waren Panton-Valentine-Leukozidin-positiv (unabhängig davon, ob es sich um MSSA oder MRSA handelte, mit einer heterogenen Verteilung zwischen den Ländern (Bouchiat et al. 2017).

Eine weitere internationale nicht-interventionelle, retrospektive Studie analysierte Daten von erwachsenen Patienten, die zwischen Januar 2014 und Juni 2016 wegen Hautinfektionen in sechs europäischen Ländern (Tschechische Republik, Griechenland, Italien, Portugal, Russland und Spanien) ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Die Gesamtkrankenhausinzidenz von ABSSSI betrug 1,8 pro 1.000 Patiententage. Bei 24,9 % der 750 Patienten mit ABSSSI wurden Gram-positive Bakterien isoliert, am häufigsten MSSA (11,5 %). Der Anteil von MRSA lag bei lediglich 2,8 %, was die Autoren auf die geringe Zahl mikrobiologischer Tests zurückführen (Grossi et al. 2022).

Beide Untersuchungen machen die hohe Heterogenität der Inzidenzen und Relevanz von Verzerrungsfaktoren deutlich.

Für deutsche Krankenhäuser liefert der InEK DatenBrowser umfassende Daten zur Häufigkeit von MRSA in den einzelnen Entitäten der ABSSSI sowie der Mortalität.

So betrug in 2022 die Anzahl gemeldeter Fälle mit ABSSSI-Hauptdiagnose 283.746. Davon wiesen 1,67 % einen MRSA auf (4.748Fälle) (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022c). Etwa 181 Patienten mit ABSSSI und MRSA verstarben (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022i).

Für den niedergelassenen Bereich konnten keine validen Werte identifiziert werden, da die Abrechnungsdaten der Vertragsärzte zum einen nicht öffentlich sind und zum anderen ein Großteil der internationalen Studien zu ABSSSI in den USA durchgeführt wurde. Wie oben ausgeführt sind die Daten aus den USA aufgrund unterschiedlicher epidemiologischer Muster jedoch nicht auf Deutschland übertragbar.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-11 zeigt die Entwicklung der ABSSSI-Diagnosen in deutschen Krankenhäusern in den vergangenen drei Jahren. Nach leichten Rückgängen in 2021 blieben die Zahlen in 2022 weitgehend konstant.

Aufgrund des stetigen Rückgangs der MRSA-Zahlen in den letzten Jahren kann mit einem weiteren Rückgang der MRSA-Infektionen gerechnet werden. Daher wird insgesamt keine Zunahme der ABSSSI-Fälle mit MRSA erwartet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dalbavancin	294–9.738	257–8.500

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnung der Zielpopulation beruht auf der Annahme, dass gegenwärtig nur ein sehr geringer Anteil der Patienten mit ABSSSI und MRSA (im Folgenden: ABSSSI-MRSA-Patienten) ambulant therapiert wird (Wissenschaftliches Institut der AOK 2023).

Zwar werden etwa 15 % der Xydalba-Packungen aktuell an niedergelassene Apotheken ausgeliefert, doch sind diese dem Kreis der krankenhausversorgenden Apotheken nach § 1a Abs. 1 ApBetrO zuzurechnen. Im Jahr 2021 wies die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA) 159 krankenhausversorgende Apotheken und 366 Krankenhausapotheken aus (Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände 2022).

Darüber hinaus ist bei Kindern grundsätzlich von einer stationären Aufnahme auszugehen, sofern eine intravenöse Therapie erforderlich ist.

Für die Größe der Zielpopulation wurde eine Spanne berechnet (Advanz Pharma Germany GmbH 28.07.2023).

Hierzu erfolgten am 25. und 28.7.2023 Datenabfragen im InEK DatenBrowser. Die Fallzahlen entstammen der Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023.

Die Berechnung berücksichtigt, dass

- ABSSSI-MRSA sowohl als Haupt- als auch als Nebendiagnose kodiert sein können und
- Patienten mit ABSSSI-MRSA als Nebendiagnose (ND) auch ABSSSI als Hauptdiagnose (HD) aufweisen können.

Um Doppelzählungen zu vermeiden, wurden daher zuerst die Fallzahlen für ABSSSI als Hauptdiagnose mit MRSA als Nebendiagnose ermittelt. In der Folge wurden die Fallzahlen für ABSSSI-MRSA als Nebendiagnose abgefragt und dabei die Fälle mit ABSSSI als Hauptdiagnose abgezogen. Die Schritte der Berechnung sind in Tabelle 3-14 in der Übersicht dargestellt und als Excel-Tabelle und PDF in Modul 5 hinterlegt (Advanz Pharma Germany GmbH 28.07.2023).

Hauptdiagnose ABSSSI

Schritt 1

Im ersten Schritt wurden im InEK DatenBrowser alle in Tabelle 3-4 aufgelisteten Hauptdiagnosen für Erwachsene und Kinder im Alter ab ≥ 28 Tagen abgefragt. Mit der Datenlieferung DRG 2022 (gruppiert nach 2023) waren 283.382 Fälle gemeldet worden (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022b). Sie umfassen auch Kinder im 2. und 3. Lebensmonat, während Dalbavancin eine Zulassung für Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Monaten besitzt (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

Schritt 2

Für alle ICD-10-Codes wurden die Fälle mit der Nebendiagnose U80.00! - *Staphylococcus aureus* mit Resistenz gegen Oxacillin oder Methicillin [MRSA] abgefragt. Hieraus ergaben sich 4.733 Fälle, wobei 85 % der Fälle den in Tabelle 3-13 genannten 13 Codes zuzuordnen waren (Codes mit ≥ 100 Fällen in 2022). Die restlichen 15 % entfielen auf weitere 33 Codes für ABSSSI-Subentitäten.

Tabelle 3-13: ABSSSI-Fälle mit Nebendiagnose MRSA (N \geq 100)^a

ICD-10-Code	Hauptdiagnose	Fallzahl ^b	Fälle mit U80.00 ^b
I70.25	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Gangrän	37.525	823
A46	Erysipel [Wundrose]	62.138	644
I70.24	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration	36.768	562
L02.4	Hautabszess, Furunkel und Karbunkel an Extremitäten	16.598	477
T81.4	Infektion nach einem Eingriff, anderenorts nicht klassifiziert	19.234	314
L02.2	Hautabszess, Furunkel und Karbunkel am Rumpf	14.574	293
L03.11	Phlegmone an der unteren Extremität	15.101	209
L02.3	Hautabszess, Furunkel und Karbunkel am Gesäß	6.198	165
L97	Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert	6.774	160
T87.4	Infektion des Amputationsstumpfes	3.021	135
I83.2	Varizen der unteren Extremitäten mit Ulzeration und Entzündung	5.558	134
L03.10	Phlegmone an der oberen Extremität	11.007	104

a: Hier aufgelistet sind ABSSSI-Fälle mit MRSA mit N \geq 100.
b: Altersklasse \geq 28 Tage
U80.00: *Staphylococcus aureus* mit Resistenz gegen Oxacillin oder Methicillin [MRSA]
Quelle: InEK DatenBrowser Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022g)

Auch hier sind noch Kinder im 2. und 3. Lebensmonat enthalten. In den nächsten Schritten erfolgte daher eine Eingrenzung der Fallzahlen auf ABSSSI-MRSA-Patienten ab 3 Monaten.

Schritt 3

Der InEK DatenBrowser ermöglicht für Patienten in den ersten zwei Lebensjahren Analysen für die Altersklassen <28 Tage, 28 Tage-1. Jahr und 1-2 Jahre.

Daher wurden in Schritt 3 zuerst ABSSSI-MRSA-Fälle für die Altersklassen \geq 1 Jahr abgefragt, wobei 4.686 Fälle identifiziert werden konnten (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022d).

Schritt 4

Im nächsten Schritt erfolgte eine Abfrage der Fallzahlen für Patienten mit ABSSSI-MRSA im Alter von 28 Tagen bis 1. Jahr. Hier wurden 47 Fälle gemeldet (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022f).

Schritt 5

Da keine Angaben zur Anzahl der Patienten innerhalb der Altersklasse 3 Monate bis 1. Jahr vorlagen, wurde als Annäherung für jeden Lebensmonat ein identischer Anteil angenommen. Daraus ergeben sich für Patienten mit Lebensalter 3 Monate bis 1. Jahr 38 Fälle.

Schritt 6

Zur Ermittlung des oberen Wertes der Spanne der Zielpopulation (ausschließlich Hauptdiagnosen) wurden die Werte aus den Schritten 3 und 5 addiert. Hieraus ergibt sich ein Wert von 4.724 Fällen mit ABSSSI und MRSA innerhalb der Zulassungsindikation von Dalbavancin.

Für den unteren Wert wurde die Zielpopulation auf pädiatrische Patienten eingeschränkt: Der G-BA führte in den Tragenden Gründen vom 20.04.2023 aus, dass für Kinder unter 8 Jahren neben Dalbavancin für die Behandlung einer ABSSSI verursacht durch MRSA lediglich Vancomycin, Daptomycin und Ceftarolin als zugelassene, klinisch gleichwertige Therapieoptionen in Frage kommen (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023c). Dies ergibt sich maßgeblich aus der Altersgrenze von 8 Jahren für den Einsatz von Tigecyclin, das in der deutschen Leitlinie als Therapieoption genannt ist (Abbildung 10; Empfehlungsgrad B) (Ratiopharm GmbH 2023b).

Für Linezolid ist die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (<18 Jahren) nicht erwiesen (Ratiopharm GmbH 2023a). Tedizolid ist bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren indiziert, davon unabhängig jedoch in Deutschland derzeit nicht im Vertrieb (Committee for Medicinal Products for Human Use 2023; Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023c).

Der InEK DatenBrowser ermöglicht bei Kindern keine spezifischen Auswertungen für die Altersklasse bis 8 Jahre. Vielmehr kann nach den Altersklassen <28 Tage, 28 Tage - 1. Jahr, 1-2 Jahre, 3-5 Jahre und 6-9 Jahre analysiert werden.

Schritt 7

Daher erfolgte zuerst eine Abfrage der ABSSSI-MRSA-Fälle in der Altersklasse 1-5 Jahre. Hieraus ergaben sich 127 Fälle (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022e).

Schritt 8

Für die Altersklasse 6-9 Jahre wies der InEK DatenBrowser 52 ABSSSI-MRSA-Fälle aus (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022h)

Schritt 9

Da auch hier keine Angaben zur Verteilung der Patienten innerhalb dieser Altersklasse vorlagen, wurde als Annäherung für jedes Lebensalter ein identischer Anteil angenommen. Daraus ergeben sich für Patienten mit Lebensalter 6-7 Jahren 26 Fälle.

Schritt 10

Zur Ermittlung des unteren Wertes der Spanne der Zielpopulation (ausschließlich Hauptdiagnosen) wurden die Werte aus den Schritten 5, 7 und 9 addiert. Es ergab sich somit ein Wert von 191 Fällen mit ABSSSI und MRSA in der Altersklasse 3 Monate bis 7 Jahre.

Dieser Untergrenze der Spanne liegt die sehr konservative Annahme zugrunde, dass Dalbavancin in der Praxis lediglich bei ABSSSI-MRSA-Patienten bis zum 8. Lebensjahr zum Einsatz kommt.

Zusätzliche Fälle mit Nebendiagnose ABSSSI

In den Folgeschritten erfolgte die Ermittlung der Fälle mit Nebendiagnose ABSSSI und MRSA, die in den Fällen mit Hauptdiagnose ABSSSI und Nebendiagnose MRSA (Schritte 1-10) nicht abgebildet sind.

Schritt 11

Im ersten Schritt wurden im InEK DatenBrowser alle in Tabelle 3-4 aufgelisteten Nebendiagnosen für Erwachsene und Kinder im Alter ab 28 Tagen abgefragt. Mit der Datenlieferung DRG 2022 (gruppiert nach 2023) waren 430.620 Fälle gemeldet worden (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022k). Sie umfassen auch Kinder im 2. und 3. Lebensmonat, während Dalbavancin eine Zulassung für Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Monaten besitzt (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

117.734 Fälle wiesen gleichzeitig eine HD ABSSSI auf.

307.827 Fälle wiesen keine HD ABSSSI auf.

Für 5.059 Fälle lagen keine weiteren Informationen zur Hauptdiagnose vor.

Unter den Fällen mit HD ABSSSI fanden sich 45 der 46 zugrunde gelegten ABSSSI-Codes.

Unter den 5.059 Fällen mit nicht aufgeführter HD konnte sich daher lediglich eine weitere ABSSSI-Subentität befinden. Da das InEK Codes bis 5 Fällen aufführt, konnte sich die Anzahl weiterer Fälle auf maximal 4 belaufen (1 Code à 4 Fälle).

Diese Zahl wurde zur Zahl der 307.827 Fälle ohne HD ABSSSI addiert, sodass sich hieraus 307.831 zusätzliche ABSSSI-Fälle in der Altersklasse ≥ 28 Tagen ergaben.

Schritt 12

Für alle ICD-10-Codes wurden die Fälle mit der Nebendiagnose U80.00! - *Staphylococcus aureus* mit Resistenz gegen Oxacillin oder Methicillin [MRSA] abgefragt. Mit der Datenlieferung DRG 2022 (gruppiert nach 2023) waren 9.752 Fälle gemeldet worden (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022n).

3.232 Fälle wiesen gleichzeitig eine HD ABSSSI auf.

4.930 Fälle wiesen keine HD ABSSSI auf.

Für 1.590 Fälle lagen keine weiteren Informationen zur Hauptdiagnose vor.

Unter den Fällen mit HD ABSSSI fanden sich 30 der 46 zugrunde gelegten ABSSSI-Codes.

Unter den 1.590 Fällen mit nicht aufgeführter HD konnten sich daher lediglich 16 weitere ABSSSI-Subentitäten befinden. Da das InEK Codes bis 5 Fällen aufführt, konnte sich die Anzahl weiterer Fälle auf maximal 64 belaufen (16 Codes à 4 Fälle).

Diese Zahl wurde zur Zahl der 4.930 Fälle ohne HD ABSSSI addiert, sodass sich hieraus 4.994 zusätzliche ABSSSI-MRSA-Fälle in der Altersklasse ≥ 28 Tagen ergaben.

Auch hier sind noch Kinder im 2. und 3. Lebensmonat enthalten. In den nächsten Schritten erfolgte daher eine Eingrenzung der Fallzahlen auf ABSSSI-MRSA-Patienten ab 3 Monaten.

Schritt 13

Der InEK DatenBrowser ermöglicht für Patienten in den ersten zwei Lebensjahren Analysen für die Altersklassen < 28 Tage, 28 Tage-1. Jahr und 1-2 Jahre.

Daher wurden im Schritt 13 zuerst Fälle mit ND ABSSSI-MRSA für die Altersklassen ≥ 1 Jahr abgefragt, wobei 9.713 Fälle identifiziert werden konnten (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022i).

3.209 Fälle wiesen gleichzeitig eine HD ABSSSI auf.

4.922 Fälle wiesen keine HD ABSSSI auf.

Für 1.582 Fälle lagen keine weiteren Informationen zur Hauptdiagnose vor.

Unter den Fällen mit HD ABSSSI fanden sich 30 der 46 zugrunde gelegten ABSSSI-Codes.

Unter den 1.582 Fällen mit nicht aufgeführter HD konnten sich daher lediglich 16 weitere ABSSSI-Subentitäten befinden. Da das InEK Codes bis 5 Fällen aufführt, konnte sich die Anzahl weiterer Fälle auf maximal 64 belaufen (16 Codes à 4 Fälle).

Diese Zahl wurde zur Zahl der 4.922 Fälle ohne HD ABSSSI addiert, sodass sich hieraus 4.986 zusätzliche ABSSSI-MRSA-Fälle in der Altersklasse ≥ 1 Jahr ergaben.

Schritt 14

Im nächsten Schritt erfolgte eine Abfrage der Fallzahlen für Patienten mit ABSSSI-MRSA im Alter von 28 Tagen bis 1. Jahr. Hier wurden 39 Fälle gemeldet (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022o).

5 Fälle wiesen gleichzeitig eine HD ABSSSI auf.

Es gab keine Fälle ohne HD ABSSSI.

Für 34 Fälle lagen keine weiteren Informationen zur Hauptdiagnose vor.

Unter den Fällen mit HD ABSSSI fand sich 1 der 46 zugrunde gelegten ABSSSI-Codes.

Unter den 34 Fällen mit nicht aufgeführter HD konnten sich daher maximal 34 weitere ABSSSI-Subentitäten befinden.

Da sonst keine Fälle ohne HD ABSSSI auftraten, ergaben sich hieraus maximal 34 zusätzliche ABSSSI-MRSA-Fälle in der Altersklasse 28 Tage bis 1. Jahr.

Schritt 15

Da keine Angaben zur Zahl der Patienten innerhalb der Altersklasse 3 Monate bis 1 Jahr vorlagen, wurde als Annäherung für jeden Lebensmonat ein identischer Anteil angenommen. Daraus ergeben sich für Patienten mit Lebensalter 3 Monate bis 1. Jahr 28 zusätzliche Fälle mit ND ABSSSI-MRSA.

Schritt 16

Zur Ermittlung des oberen Wertes der Spanne der Zielpopulation (ausschließlich zusätzliche Fälle auf Basis der Nebendiagnosen) wurden die Werte aus den Schritten 13g und 15 addiert. Hieraus ergibt sich auf Basis der Nebendiagnosen ein Wert von 5.014 zusätzlichen Fällen mit ABSSSI und MRSA innerhalb der Zulassungsindikation von Dalbavancin.

Für den unteren Wert wurde analog zu den Hauptdiagnosen die Zielpopulation auf pädiatrische Patienten eingeschränkt.

Der InEK DatenBrowser ermöglicht bei Kindern keine spezifischen Auswertungen für die Altersklasse bis 8 Jahre. Vielmehr kann nach den Altersklassen <28 Tage, 28 Tage-1. Jahr, 1-2 Jahre, 3-5 Jahre und 6-9 Jahre analysiert werden.

Schritt 17

Daher erfolgte zuerst eine Abfrage der Fälle mit ND ABSSSI-MRSA in der Altersklasse 1-5 Jahre. Hieraus ergaben sich 113 Fälle (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022m).

56 Fälle wiesen gleichzeitig eine HD ABSSSI auf.

Es gab keine Fälle ohne HD ABSSSI.

Für 57 Fälle lagen keine weiteren Informationen zur Hauptdiagnose vor.

Unter den Fällen mit HD ABSSSI fanden sich 4 der 46 zugrunde gelegten ABSSSI-Codes.

Unter den 57 Fällen mit nicht aufgeführter HD konnten sich daher bis zu 42 weitere ABSSSI-Codes befinden, jedoch maximal 57 weitere Fälle mit ABSSSI-Subentitäten.

Da sonst keine Fälle ohne HD ABSSSI auftraten, ergaben sich hieraus maximal 57 zusätzliche ABSSSI-MRSA-Fälle in der Altersklasse 1-5 Jahre.

Schritt 18

Für die Altersklasse 6-9 Jahre wies der InEK DatenBrowser 56 Fälle mit ND ABSSSI-MRSA aus (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022p).

20 Fälle wiesen gleichzeitig eine HD ABSSSI auf.

Es gab keine Fälle ohne HD ABSSSI.

Für 36 Fälle lagen keine weiteren Informationen zur Hauptdiagnose vor.

Unter den Fällen mit HD ABSSSI fanden sich 2 der 46 zugrunde gelegten ABSSSI-Codes.

Unter den 36 Fällen mit nicht aufgeführter HD konnten sich daher zahlreiche weitere ABSSSI-Codes befinden, jedoch maximal 36 weitere Fälle mit ABSSSI-Subentitäten.

Da sonst keine Fälle ohne HD ABSSSI auftraten, ergaben sich hieraus maximal 36 zusätzliche ABSSSI-MRSA-Fälle in der Altersklasse 6-9 Jahre.

Schritt 19

Da auch hier keine Angaben zur Zahl der Patienten innerhalb der Altersklasse 6-7 Jahre vorlagen, wurde als Annäherung für jedes Lebensalter ein identischer Anteil angenommen. Daraus ergeben sich für Patienten mit Lebensalter 6-7 Jahren 18 Fälle.

Schritt 20

Zur Ermittlung des unteren Wertes der Spanne der Zielpopulation (ausschließlich zusätzliche Fälle auf Basis der Nebendiagnosen) wurden die Werte aus den Schritten 15, 17g und 19 addiert. Es ergab sich somit ein Wert von 103 zusätzlichen Fällen mit ND ABSSSI-MRSA in der Altersklasse 3 Monate bis 7 Jahre.

Dieser Untergrenze der Spanne liegt die sehr konservative Annahme zugrunde, dass Dalbavancin in der Praxis lediglich bei ABSSSI-MRSA-Patienten bis zum 8. Lebensjahr zum Einsatz kommt.

Alle Patienten mit ABSSSI-MRSA**Schritt 21**

Im Folgeschritt wurden die Werte aus den Analysen der Haupt- und Nebendiagnosen addiert.

Hieraus ergab sich eine Spanne von 294 bis 9.738 Fällen, wobei die untere Grenze auf Fällen mit ABSSSI-MRSA in der Altersklasse 3 Monate bis 7 Jahren basiert und die obere Grenze auf Patienten mit ABSSSI-MRSA in der Altersklasse ≥ 3 Monaten.

GKV-Patienten mit ABSSSI-MRSA**Schritt 22**

Zum Stichtag 31.12.2022 zählte die Bevölkerung Deutschlands 84.358.845 Personen (DESTATIS 2023).

Schritt 23

73.629.888 Personen waren GKV-versichert (Bundesministerium für Gesundheit 2023).

Schritt 24

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung beträgt damit 87,28 %.

Schritt 25

Durch die Multiplikation des Wertes aus Schritt 21a mit dem Prozentanteil aus Schritt 24 ergibt sich ein oberer Wert für die Spanne der GKV-Zielpopulation von 8.500 Fällen.

Durch die Multiplikation des Wertes aus Schritt 21b mit dem Prozentanteil aus Schritt 24 ergibt sich ein unterer Wert für die Spanne der GKV-Zielpopulation von 257 Fällen.

Aufgrund der Unsicherheiten bei ICD-10-Codes mit unter 5 Fällen und den oben beschriebenen Annahmen ist der untere Wert der Spanne ggf. überschätzt.

Tabelle 3-14: Berechnung der Zielpopulation

Schritt	Beschreibung	Anzahl	Erläuterung/Quelle
Hauptdiagnose ABSSSI			
1	Fälle mit selektierten Codes (im Folgenden: ABSSSI) in Altersklasse ≥ 28 Tage	283.382	ICD-10-Codes: siehe Tabelle 3-4 Der Wert umfasst auch Kinder im 2. und 3. Lebensmonat. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022b)
2	Fälle mit HD ABSSSI und ND MRSA in Altersklasse ≥ 28 Tage	4.733	Der Wert umfasst auch Kinder im 2. und 3. Lebensmonat. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022g)
3	Fälle mit HD ABSSSI und ND MRSA in Altersklasse ≥ 1 Jahr	4.686	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022d)
4	Fälle mit HD ABSSSI und ND MRSA in Altersklasse 28 Tage bis 1. Jahr	47	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022f)
5	Fälle mit HD ABSSSI und ND MRSA in Altersklasse 3 Monate bis 1. Jahr	38	arithmetischer Schätzwert: Wert aus 4 geteilt durch 11 Monate (28 Tage bis 1. Jahr) multipliziert mit 9 Monaten (3 Monate bis 1. Jahr)

Schritt	Beschreibung	Anzahl	Erläuterung/Quelle
6	Fälle mit HD ABSSSI und ND MRSA in Altersklasse ≥ 3 Monate	4.724	Addition der Werte aus 3 und 5 oberer Wert der Spanne der Zielpopulation (nur: Hauptdiagnosen)
7	Fälle mit HD ABSSSI und ND MRSA in Altersklasse 1-5 Jahre	127	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022e)
8	Fälle mit HD ABSSSI und ND MRSA in Altersklasse 6-9 Jahre	52	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022h)
9	Fälle mit HD ABSSSI und ND MRSA in Altersklasse 6-7 Jahre	26	arithmetischer Schätzwert: Wert aus 8 geteilt durch 4 (6-9jährige) multipliziert mit 2 (6-7jährige)
10	Fälle mit HD ABSSSI und ND MRSA in Altersklasse 3 Monate bis 7 Jahre	191	Addition der Werte aus 5, 7 und 9 unterer Wert der Spanne der Zielpopulation (nur Hauptdiagnosen)
Zusätzliche Fälle mit Nebendiagnose ABSSSI			
11a	Fälle mit selektierten Codes (im Folgenden: ABSSSI) in Altersklasse ≥ 28 Tage	430.620	ICD-10-Codes: siehe Tabelle 3-4 Der Wert umfasst auch Kinder im 2. und 3. Lebensmonat. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022k)
11b	Fälle mit ND ABSSSI und mit HD ABSSSI in Altersklasse ≥ 28 Tage	117.734	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022k)
11c	Fälle mit ND ABSSSI und ohne HD ABSSSI in Altersklasse ≥ 28 Tage	307.827	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022k)
11d	Fälle mit ND ABSSSI und ohne Angabe zur HD in Altersklasse ≥ 28 Tage	5.059	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022k)
11e	Anzahl nicht aufgeführter ABSSSI-Codes bei Fällen mit ND ABSSSI und mit HD ABSSSI in Altersklasse ≥ 28 Tage	1	Insgesamt fallen 46 ICD-10-Codes unter die ABSSSI-Definition. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022k)
11f	Maximale Anzahl von ABSSSI-Fällen unter Fällen mit ND ABSSSI und ohne Angabe zur HD in Altersklasse ≥ 28 Tage	4	Codes mit ≥ 5 Fällen werden in InEK-Auswertungen einzeln aufgelistet
11g	Zusätzliche Fälle mit Nebendiagnose ABSSSI in Altersklasse ≥ 28 Tage	307.831	Addition der Werte aus 11c und 11f
12a	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA in Altersklasse ≥ 28 Tage	9.752	Der Wert umfasst auch Kinder im 2. und 3. Lebensmonat. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022n)
12b	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und mit HD ABSSSI in Altersklasse ≥ 28 Tage	3.232	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022n)
12c	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und ohne HD ABSSSI in Altersklasse ≥ 28 Tage	4.930	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022n)

Schritt	Beschreibung	Anzahl	Erläuterung/Quelle
12d	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und ohne Angabe zur HD in Altersklasse ≥ 28 Tage	1.590	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022n)
12e	Anzahl nicht aufgeführter ABSSSI-Codes bei Fällen mit ND ABSSSI-MRSA und mit HD ABSSSI in Altersklasse ≥ 28 Tage	16	Insgesamt fallen 46 ICD-10-Codes unter die ABSSSI-Definition. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022n)
12f	Maximale Anzahl von ABSSSI-Fällen unter Fällen mit ND ABSSSI-MRSA und ohne Angabe zur HD in Altersklasse ≥ 28 Tage	64	Codes mit ≥ 5 Fällen werden in InEK-Auswertungen einzeln aufgelistet
12g	Zusätzliche Fälle mit Nebendiagnose ABSSSI-MRSA in Altersklasse ≥ 28 Tage	4.994	Addition der Werte aus 12c und 12f
13a	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA in Altersklasse ≥ 1 Jahr	9.713	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022l)
13b	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und mit HD ABSSSI in Altersklasse ≥ 1 Jahr	3.209	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022l)
13c	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und ohne HD ABSSSI in Altersklasse ≥ 1 Jahr	4.922	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022l)
13d	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und ohne Angabe zur HD in Altersklasse ≥ 1 Jahr	1.582	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022l)
13e	Anzahl nicht aufgeführter ABSSSI-Codes bei Fällen mit ND ABSSSI-MRSA und mit HD ABSSSI in Altersklasse ≥ 1 Jahr	16	Insgesamt fallen 46 ICD-10-Codes unter die ABSSSI-Definition. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022l)
13f	Maximale Anzahl von ABSSSI-Fällen unter Fällen mit ND ABSSSI-MRSA und ohne Angabe zur HD in Altersklasse ≥ 1 Jahr	64	Codes mit ≥ 5 Fällen werden in InEK-Auswertungen einzeln aufgelistet
13g	Zusätzliche Fälle mit Nebendiagnose ABSSSI-MRSA in Altersklasse ≥ 1 Jahr	4.986	Addition der Werte aus 13c und 13f
14a	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA in Altersklasse 28 Tage bis 1. Jahr	39	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022o)
14b	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und mit HD ABSSSI in Altersklasse 28 Tage bis 1. Jahr	5	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022o)
14c	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und ohne HD ABSSSI in Altersklasse 28 Tage bis 1. Jahr	0	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022o)
14d	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und ohne Angabe zur HD in Altersklasse 28 Tage bis 1. Jahr	34	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022o)
14e	Anzahl nicht aufgeführter ABSSSI-Codes bei Fällen mit ND ABSSSI-MRSA und mit HD ABSSSI in Altersklasse 28 Tage bis 1. Jahr	45	Insgesamt fallen 46 ICD-10-Codes unter die ABSSSI-Definition. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022o)
14f	Maximale Anzahl von ABSSSI-Fällen unter Fällen mit ND ABSSSI-MRSA und ohne Angabe zur HD in Altersklasse 28 Tage bis 1. Jahr	34	Codes mit ≥ 5 Fällen werden in InEK-Auswertungen einzeln aufgelistet

Schritt	Beschreibung	Anzahl	Erläuterung/Quelle
14g	Zusätzliche Fälle mit Nebendiagnose ABSSSI-MRSA in Altersklasse 28 Tage bis 1. Jahr	34	Addition der Werte aus 14c und 14f
15	Zusätzliche Fälle mit Nebendiagnose ABSSSI-MRSA in Altersklasse 3 Monate bis 1. Jahr mit MRSA	28	arithmetischer Schätzwert: Wert aus 14g geteilt durch 11 Monate (28 Tage bis 1. Jahr) multipliziert mit 9 Monaten (3 Monate bis 1. Jahr)
16	Zusätzliche Fälle mit Nebendiagnose ABSSSI-MRSA in Altersklasse ≥ 3 Monate mit MRSA	5.014	Addition der Werte aus 13g und 15 oberer Wert der Spanne der Zielpopulation (nur zusätzliche Nebendiagnosen)
17a	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA in Altersklasse 1-5 Jahre	113	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022m)
17b	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und mit HD ABSSSI in Altersklasse 1-5 Jahre	56	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022m)
17c	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und ohne HD ABSSSI in Altersklasse 1-5 Jahre	0	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022m)
17d	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und ohne Angabe zur HD in Altersklasse 1-5 Jahre	57	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022m)
17e	Anzahl nicht aufgeführter ABSSSI-Codes bei Fällen mit ND ABSSSI-MRSA und mit HD ABSSSI in Altersklasse 1-5 Jahre	42	Insgesamt fallen 46 ICD-10-Codes unter die ABSSSI-Definition. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022m)
17f	Maximale Anzahl von ABSSSI-Fällen unter Fällen mit ND ABSSSI-MRSA und ohne Angabe zur HD in Altersklasse 1-5 Jahre	57	Codes mit ≥ 5 Fällen werden in InEK-Auswertungen einzeln aufgelistet
17g	Zusätzliche Fälle mit Nebendiagnose ABSSSI-MRSA in Altersklasse 1-5 Jahre	57	Addition der Werte aus 17c und 17f
18a	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA in Altersklasse 6-9 Jahre	56	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022p)
18b	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und mit HD ABSSSI in Altersklasse 6-9 Jahre	20	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022p)
18c	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und ohne HD ABSSSI in Altersklasse 6-9 Jahre	0	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022p)
18d	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA und ohne Angabe zur HD in Altersklasse 6-9 Jahre	36	(Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022p)
18e	Anzahl nicht aufgeführter ABSSSI-Codes bei Fällen mit ND ABSSSI-MRSA und mit HD ABSSSI in Altersklasse 6-9 Jahre	44	Insgesamt fallen 46 ICD-10-Codes unter die ABSSSI-Definition. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH 2022p)
18f	Maximale Anzahl von ABSSSI-Fällen unter Fällen mit ND ABSSSI-MRSA und ohne Angabe zur HD in Altersklasse 6-9 Jahre	36	Codes mit ≥ 5 Fällen werden in InEK-Auswertungen einzeln aufgelistet
18g	Zusätzliche Fälle mit Nebendiagnose ABSSSI-MRSA in Altersklasse 6-9 Jahre	36	Addition der Werte aus 18c und 18f

Schritt	Beschreibung	Anzahl	Erläuterung/Quelle
19	Fälle mit ND ABSSSI-MRSA in Altersklasse 6-7 Jahre mit MRSA	18	arithmetischer Schätzwert: Wert aus 18g geteilt durch 4 (6-9jährige) multipliziert mit 2 (6-7jährige)
20	Zusätzliche Fälle mit ND ABSSSI-MRSA in Altersklasse 3 Monate bis 7 Jahre	103	Addition der Werte aus 15, 17g und 19 unterer Wert der Spanne der Zielpopulation (nur zusätzliche Nebendiagnosen)
Alle Patienten mit ABSSSI-MRSA			
21a	Fälle mit ABSSSI-MRSA in Altersklasse ≥ 3 Monate	9.738	Addition der Werte aus 6 und 16 oberer Wert der Spanne der Zielpopulation
21b	Fälle mit ABSSSI-MRSA in Altersklasse 3 Monate bis 7 Jahre	294	Addition der Werte aus 10 und 20 unterer Wert der Spanne der Zielpopulation
GKV-Patienten mit ABSSSI-MRSA			
22	Gesamtbevölkerung in Deutschland	84.358.845	DESTATIS Bevölkerung Deutschland (12411-0001) Stichtag 31.12.2022 (DESTATIS 2023)
23	GKV-Versicherte insgesamt	73.629.888	KM1 Jahresdurchschnitt 2022 (Bundesministerium für Gesundheit 2023)
24	Anteil GKV-Versicherter an Gesamtbevölkerung	87,28%	Wert aus 23 geteilt durch Wert aus 22
25a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation - oberer Wert	8.500	Wert aus 21a multipliziert mit Wert aus 24 oberer Wert der Spanne der GKV-Zielpopulation
25b	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation - unterer Wert	257	Wert aus 21b multipliziert mit Wert aus 24 unterer Wert der Spanne der GKV-Zielpopulation

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dalbavancin	Akute bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Monaten	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.	257–8.500

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Mit dem Beschluss vom 20.04.2023 hat der G-BA die Einstufung von Dalbavancin als Reserveantibiotikum bestätigt. Somit gilt der Zusatznutzen für alle Patienten in der Zielpopulation als belegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023b).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zu 3.2.1 und 3.2.2

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgten anhand der aktuell gültigen Leitlinien, Fachinformationen, sowie anhand von Büchern und relevanten Publikationen in entsprechenden Fachzeitschriften. Zudem erfolgten Recherchen bei einschlägigen Institutionen wie RKI und IQWiG, um weitere relevante Informationen und Publikationen zu identifizieren.

Die Beschreibung der Resistenzsituation erfolgte auf Basis der Ergebnisse verschiedener Surveillance-Programme, einschließlich der PEG-Resistenzstudie 2013 und dem Surveillance-Programm des RKI (2008/2021) und somit mit Fokus auf die deutsche Versorgungsstruktur.

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation orientierten sich an den Angaben in der Fachinformation von Dalbavancin sowie der nicht abschließenden Liste des RKI für multiresistente Erreger.

Zu 3.2.3 und 3.2.4

Die Quantifizierung der Zielpopulation erfolgte ausschließlich auf Grundlage der InEK-Daten. Zur Beschreibung der Epidemiologie wurden ergänzend Publikationen aus entsprechenden Fachzeitschriften herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abbvie (2022). Risk Management Plan - EU - Xydalba (Dalbavancin). v7.1 Aug 2022. (abgerufen am 04.07.2023).
2. Abbvie Deutschland GmbH Co. KG (2022). Xydalba 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember 2022. (abgerufen am 03.07.2023).
3. Abrahamian, Fredrick M./Talan, David A./Moran, Gregory J. (2008). Management of skin and soft-tissue infections in the emergency department. *Infectious disease clinics of North America* 22 (1), 89-116, vi. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.12.001>.
4. Advanz Pharma Germany GmbH (2023). Zielpopulation.
5. Antimicrobial Resistance Collaborators/Institute for Health Metrics and Evaluation/Robert Koch-Institut (2022). Antimikrobielle Resistenzen: Krankheitslast in G7-Staaten und weltweit EIN DRINGENDER AUFRUF ZUM HANDELN. <https://doi.org/10.25646/10217>.
6. Badia, J. M./Casey, A. L./Petrosillo, N./Hudson, P. M./Mitchell, S. A./Crosby, C. (2017). Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a

- systematic review in six European countries. *The Journal of hospital infection* 96 (1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.03.004>.
7. Bailey, Jennifer/Summers, Kelly M. (2008). Dalbavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 65 (7), 599–610. <https://doi.org/10.2146/ajhp070255>.
 8. Baltin, Christoph T./Wulf, Carolin/Rongisch, Robert/Lehmann, Clara/Wingen-Heimann, Sebastian/Eisenmenger, Nicole/Bonn, Jennifer/Fabri, Mario/Stebut, Esther von/Cornely, Oliver A./Kron, Florian (2023). Outpatient care concept and potential inpatient cost savings associated with the administration of dalbavancin - A real-world data and retrospective cost analysis. *Journal of infection and public health* 16 (6), 955–963. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.04.015>.
 9. Barr, D. A./Seaton, R. A. (2013). Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) and the general physician. *Clinical medicine (London, England)* 13 (5), 495–499. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-5-495>.
 10. Barrett, Christopher D./Celestin, Arthur/Fish, Emily/Glass, Charity C./Eskander, Mariam F./Murillo, Rudy/Gospodinov, Georgi/Gupta, Alok/Hausser, Carl J. (2016). Surgical wound assessment by sonography in the prediction of surgical wound infections. *The journal of trauma and acute care surgery* 80 (2), 229–236. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000908>.
 11. Becker, K./Podbielski, A./Sunderkötter, C./Berner, R./Eckmann, C./Eiff, C. von/Harteringer, A./Kempf, V. A. j./Kühn, J./Vogel, U. (2013a). Infektionen der Haut und der subkutanen Weichgewebe: Teil 1. In: A. Podbielski/M. Herrmann/E. Kniehl et al. (Hg.). *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ). Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik*. 2. Aufl. München, Urban & Fischer, 1–108.
 12. Becker, K./Podbielski, A./Sunderkötter, C./Berner, R./Eckmann, C./Eiff, C. von/Harteringer, A./Kempf, V. A. j./Kühn, J./Vogel, U. (2013b). Infektionen der Haut und der subkutanen Weichgewebe: Teil 2. In: A. Podbielski/M. Herrmann/E. Kniehl et al. (Hg.). *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ). Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik*. 2. Aufl. München, Urban & Fischer, 109–192.
 13. Bernard, P./Bedane, C./Mounier, M./Denis, F./Catanzano, G./Bonnetblanc, J. M. (1989). Streptococcal cause of erysipelas and cellulitis in adults. A microbiologic study using a direct immunofluorescence technique. *Archives of dermatology* 125 (6), 779–782.
 14. Bodmann, Klaus-Friedrich (2019). Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018. PEG S2k Leitlinie (AWMF-Registernummer 082-006). *Deutsche medizinische Wochenschrift* 144 (11), 729–733. <https://doi.org/10.1055/s-0043-114874>.
 15. Bodmann, Klaus-Friedrich/Grabein, Béatrice/die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (2010). Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010.
 16. Bongiorno, Dafne/Lazzaro, Lorenzo Mattia/Stefani, Stefania/Campanile, Floriana (2020). In Vitro Activity of Dalbavancin against Refractory Multidrug-Resistant (MDR)

- Staphylococcus aureus Isolates. *Antibiotics* (Basel, Switzerland) 9 (12).
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9120865>.
17. Boucher, Helen W./Corey, G. Ralph (2008). Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* 46 Suppl 5, S344-9.
<https://doi.org/10.1086/533590>.
 18. Boucher, Helen W./Wilcox, Mark/Talbot, George H./Puttagunta, Sailaja/Das, Anita F./Dunne, Michael W. (2014). Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *The New England journal of medicine* 370 (23), 2169–2179.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310480>.
 19. Bouchiat, C./Curtis, S./Spiliopoulou, I./Bes, M./Cocuzza, C./Codita, I./Dupieux, C./Giormezis, N./Kearns, A./Laurent, F./Molinos, S./Musumeci, R./Prat, C./Saadatian-Elahi, M./Tacconelli, E./Tristan, A./Schulte, B./Vandenesch, F. (2017). MRSA infections among patients in the emergency department: a European multicentre study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 72 (2), 372–375.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw431>.
 20. Bouza, Emilio/Rosa, Francesco Giuseppe de/Guzek, Aneta/Dirschka, Thomas/Pellacani, Giovanni (2022). Multidisciplinary panel opinion on the management of bacterial skin infections. *JEADV Clinical Practice* 1 (3), 165–175. <https://doi.org/10.1002/jvc2.43>.
 21. Bowler, P. G./Duerden, B. I./Armstrong, D. G. (2001). Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical Microbiology Reviews* 14 (2), 244–269. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.2.244-269.2001>.
 22. Brogan, O./Malone, J./Fox, C./Whyte, A. S. (1997). Lancefield grouping and smell of caramel for presumptive identification and assessment of pathogenicity in the *Streptococcus milleri* group. *Journal of Clinical Pathology* 50 (4), 332–335.
<https://doi.org/10.1136/jcp.50.4.332>.
 23. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023). ICD-10-GM Version 2023. Kapitel XII Krankheiten der Haut und der Unterhaut (L00-L99). Online verfügbar unter <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-100-108.htm> (abgerufen am 28.07.2023).
 24. Bundesministerium für Gesundheit (2023). Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13 - Stand: 21. März 2023. Online verfügbar unter https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf (abgerufen am 24.07.2023).
 25. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (2022). Die Apotheke. Zahlen. Daten. Fakten 2022. Online verfügbar unter https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/ZDF/ZDF22/ABDA_ZDF_2022_Broschuere.pdf (abgerufen am 17.07.2023).
 26. Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). ANHANG III Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Produktmerkmale. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/vancomycin-article-31-referral-annex-iii_de.pdf (abgerufen am 14.07.2023).
 27. Committee for Medicinal Products for Human Use (2020). Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Xydalba. Online verfügbar unter

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xydalba-h-c-2840-p46-003-epar-assessment-report_.pdf (abgerufen am 16.07.2023).
28. Committee for Medicinal Products for Human Use (2023). Sivextro, INN-tedizolid phosphate. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sivextro-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 21.07.2023).
 29. Delaney, J. A. 'Chris'/Schneider-Lindner, Verena/Brassard, Paul/Suissa, Samy (2008). Mortality after infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) diagnosed in the community. *BMC medicine* 6, 2. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-6-2>.
 30. DESTATIS (2023). Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online: Ergebnis 12411-0001. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2022. Online verfügbar unter <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1690183900399&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> (abgerufen am 24.07.2023).
 31. Deurenberg, R. H./Vink, C./Kalenic, S./Friedrich, A. W./Bruggeman, C. A./Stobberingh, E. E. (2007). The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 13 (3), 222–235. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x>.
 32. Dietrich, Eva Susanne/Felder, Stephan/Kaier, Klaus (2017). Kosten nosokomialer Infektionen. In: Markus Dettenkofer/Uwe Frank/Heinz-Michael Just et al. (Hg.). *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*. Berlin, Heidelberg, Springer, 1–12.
 33. DiNubile, Mark J./Lipsky, Benjamin A. (2004). Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 53 Suppl 2, ii37–50. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh202>.
 34. Dissemmond, Joachim (2023). Diagnostik und Therapie lokaler Wundinfektionen. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 56 (1), 48–52. <https://doi.org/10.1007/s00391-021-01984-7>.
 35. Dunne, Michael W./Puttagunta, Sailaja/Giordano, Philip/Krievins, Dainis/Zelasky, Michael/Baldassarre, James (2016a). A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 62 (5), 545–551. <https://doi.org/10.1093/cid/civ982>.
 36. Dunne, Michael W./Talbot, George H./Boucher, Helen W./Wilcox, Mark/Puttagunta, Sailaja (2016b). Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. *Drug safety* 39 (2), 147–157. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0374-9>.
 37. Eckmann, Christian/Kujath, Peter (2014). 8.6 Schwere Haut- und Weichgewebeinfektionen. In: Hugo van Aken/Konrad Reinhart/Tobias Welte et al. (Hg.). *Intensivmedizin*. 3. Aufl. Stuttgart, Thieme, 519–522.
 38. Eckmann, Christian/Lawson, Wendy/Nathwani, Dilip/Solem, Caitlyn T./Stephens, Jennifer M./Macahilig, Cynthia/Simoneau, Damien/Hajek, Petr/Charbonneau, Claudie/Chambers, Richard/Li, Jim Z./Haider, Seema (2014). Antibiotic treatment

- patterns across Europe in patients with complicated skin and soft-tissue infections due to meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a plea for implementation of early switch and early discharge criteria. *International journal of antimicrobial agents* 44 (1), 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.04.007>.
39. Elliott, D./Kufera, J. A./Myers, R. A. (2000). The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *American journal of surgery* 179 (5), 361–366. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(00\)00360-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(00)00360-3).
 40. Engel, Christoph/Brunkhorst, Frank M./Bone, Hans-Georg/Brunkhorst, Reinhard/Gerlach, Herwig/Grond, Stefan/Gruendling, Matthias/Huhle, Guenter/Jaschinski, Ulrich/John, Stefan/Mayer, Konstantin/Oppert, Michael/Olthoff, Derk/Quintel, Michael/Ragaller, Max/Rossaint, Rolf/Stuber, Frank/Weiler, Norbert/Welte, Tobias/Bogatsch, Holger/Hartog, Christiane/Loeffler, Markus/Reinhart, Konrad (2007). Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine* 33 (4), 606–618. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0517-7>.
 41. Engemann, John J./Carmeli, Yehuda/Cosgrove, Sara E./Fowler, Vance G./Bronstein, Melissa Z./Trivette, Sharon L./Briggs, Jane P./Sexton, Daniel J./Kaye, Keith S. (2003). Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clinical Infectious Diseases* 36 (5), 592–598. <https://doi.org/10.1086/367653>.
 42. Esser, Jutta/Scharlach, Martina/Rees, Wolfgang (2016). RATGEBER ZUR ANTIBIOTIKATHERAPIE Die Ärztekammer Niedersachsen und das Niedersächsische Landesgesundheitsamt informieren über rationale orale Antibiotikatherapie. Teil 7: Bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen. *Niedersächsisches Ärzteblatt* (05). Online verfügbar unter http://www.haeverlag.de/nae/n_beitrag.php?id=5185 (abgerufen am 24.01.2023).
 43. Esteve (2021). Vancomycin „Lederle“ 1000 mg. November 2021. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011062> (abgerufen am 17.07.2023).
 44. European Centre for Disease Prevention and Control (2013). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012. Online verfügbar unter <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/health-care-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf> (abgerufen am 24.01.2023).
 45. European Centre for Disease Prevention and Control (2021). Surveillance Atlas of Infectious Diseases. MRSA. Online verfügbar unter <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (abgerufen am 24.05.2023).
 46. European Medicines Agency (2017). Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address paediatric-specific clinical data requirements. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-address_en-0.pdf (abgerufen am 16.07.2023).
 47. Fabri, Mario (2021). Kutane Infektionen durch Staphylokokken und Streptokokken. *hautnah dermatologie* 37 (S1), 34–42. <https://doi.org/10.1007/s15012-020-6595-3>.
 48. Flaig, Tanja/Stahlmann, Ralf (2015). Glykopeptide. *Arzneimitteltherapie* 33 (7). Online verfügbar unter

- <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2015/07/glykopeptide.html#> (abgerufen am 11.07.2023).
49. Food and Drug Administration (2013). Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. Online verfügbar unter <https://www.fda.gov/media/71052/download> (abgerufen am 24.01.2023).
 50. Fung, Horatio B./Chang, Joanne Y./Kuczynski, Stephen (2003). A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Drugs* 63 (14), 1459–1480. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363140-00003>.
 51. Gardner, Sue E./Frantz, Rita A. (2008). Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. *Biological research for nursing* 10 (1), 44–53. <https://doi.org/10.1177/1099800408319056>.
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023a). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweis nach § 35a Abs. 1c SGB V. (abgerufen am 16.07.2023).
 53. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Dalbavancin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5978/2023-04-20_AM-RL-XII_Dalbavancin_2023-R-001.pdf. (abgerufen am 03.07.2023).
 54. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023c). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Dalbavancin. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9447/2023-04-20_AM-RL-XII_Dalbavancin_2023-R-001_TrG.pdf (abgerufen am 17.07.2023).
 55. Gerber, Jeffrey S./Coffin, Susan E./Smathers, Sarah A./Zaoutis, Theoklis E. (2009). Trends in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children's hospitals in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 49 (1), 65–71. <https://doi.org/10.1086/599348>.
 56. Geschäftsstelle des Schlichtungsausschusses nach § 19 KHG (2020). Entscheidung KDE 17. (abgerufen am 17.07.2023).
 57. Giorgobiani, Manana/Burroughs, Margaret H./Antadze, Tinatin/Carrothers, Timothy J./Riccobene, Todd A./Patel, Rinal/Lin, Tao/Stefanova, Penka (2022). The Safety and Efficacy of Dalbavancin and Active Comparator in Pediatric Patients With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *The Pediatric infectious disease journal*. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003798>.
 58. Giurazza, Roberto/Mazza, Maria Civita/Andini, Roberto/Sansone, Pasquale/Pace, Maria Caterina/Durante-Mangoni, Emanuele (2021). Emerging Treatment Options for Multi-Drug-Resistant Bacterial Infections. *Life (Basel, Switzerland)* 11 (6). <https://doi.org/10.3390/life11060519>.
 59. Gorwitz, Rachel J. (2008). A review of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *The Pediatric infectious disease journal* 27 (1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815819bb>.

60. Grossi, Antonio Paolo/Ruggieri, Alessandro/Del Vecchio, Alessandra/Comandini, Alessandro/Corio, Luciana/Calisti, Fabrizio/Di Loreto, Giorgio/Almirante, Benito (2022). Skin infections in Europe: a retrospective study of incidence, patient characteristics and practice patterns. *International journal of antimicrobial agents* 60 (3), 106637. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106637>.
61. Guest, Julian F./Esteban, Jaime/Manganelli, Anton G./Novelli, Andrea/Rizzardini, Giuliano/Serra, Miquel (2017). Comparative efficacy and safety of antibiotics used to treat acute bacterial skin and skin structure infections: Results of a network meta-analysis. *PloS one* 12 (11), e0187792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187792>.
62. Hanberger, Håkan/Walther, Sten/Leone, Marc/Barie, Philip S./Rello, Jordi/Lipman, Jeffrey/Marshall, John C./Anzueto, Antonio/Sakr, Yasser/Pickkers, Peter/Felleiter, Peter/Engoren, Milo/Vincent, Jean-Louis (2011). Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study. *International journal of antimicrobial agents* 38 (4), 331–335. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.05.013>.
63. Hassler, Dieter (2023). Die glorreichen Sieben. Online verfügbar unter <https://www.dieterhassler.de/infomaterial/antibiotikatherapie/die-glorreichen-sieben> (abgerufen am 17.07.2023).
64. Heizmann, Wolfgang R./Dupont, Hervé/Montravers, Philippe/Guirao, Xavier/Eckmann, Christian/Bassetti, Matteo/García, Miguel Sánchez/Capparella, Maria Rita/Simoneau, Damien/Bodmann, Klaus Friedrich (2013). Resistance mechanisms and epidemiology of multiresistant pathogens in Europe and efficacy of tigecycline in observational studies. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 68 Suppl 2, ii45-55. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt144>.
65. Hewish, Julie (2014). 'I' for Infection: Preventing local wound bed infection: A holistic approach to nursing assessment and management. *Dermatological Nursing* 13.
66. ICD10data.com (2023). 2023 ICD-10-CM Codes L03*: Cellulitis and acute lymphangitis. Online verfügbar unter <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/L00-L99/L00-L08/L03-> (abgerufen am 28.07.2023).
67. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2020a). Abfrage im InEK Datenbrowser - Hauptdiagnosen A46, L02, L03, T81.4. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021. (abgerufen am 28.07.2023).
68. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2020b). Abfrage im InEK Datenbrowser - Nebendiagnosen A46, L02, L03, T81.4. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021. (abgerufen am 28.07.2023).
69. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2021a). Abfrage im InEK Datenbrowser - Hauptdiagnosen A46, L02, L03, T81.4. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022. (abgerufen am 28.07.2023).
70. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2021b). Abfrage im InEK Datenbrowser - Nebendiagnosen A46, L02, L03, T81.4. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022. (abgerufen am 28.07.2023).
71. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022a). Abfrage im InEK Datenbrowser - Hauptdiagnosen A46, L02, L03, T81.4. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 28.07.2023).

72. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022b). Abfrage im InEK DatenBrowser - Hauptdiagnosen ABSSSI - Altersklasse ≥ 28 Tage. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 25.07.2023).
73. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022c). Abfrage im InEK DatenBrowser - Hauptdiagnosen ABSSSI. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 29.07.2023).
74. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022d). Abfrage im InEK DatenBrowser - Hauptdiagnosen ABSSSI - MRSA - Altersklasse ≥ 1 Jahr. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 25.07.2023).
75. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022e). Abfrage im InEK DatenBrowser - Hauptdiagnosen ABSSSI - MRSA - Altersklasse 1-5 Jahre. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 25.07.2023).
76. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022f). Abfrage im InEK DatenBrowser - Hauptdiagnosen ABSSSI - MRSA - Altersklasse 28 Tage bis 1. Jahr. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 25.07.2023).
77. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022g). Abfrage im InEK DatenBrowser - Hauptdiagnosen ABSSSI - MRSA - Altersklasse ≥ 28 Tage. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 25.07.2023).
78. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022h). Abfrage im InEK DatenBrowser - Hauptdiagnosen ABSSSI - MRSA - Altersklasse 6-9 Jahre. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 25.07.2023).
79. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022i). Abfrage im InEK DatenBrowser - Hauptdiagnosen ABSSSI - MRSA - Entlassgrund: Tod. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 25.07.2023).
80. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022j). Abfrage im InEK Datenbrowser - Nebendiagnosen A46, L02, L03, T81.4. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 28.07.2023).
81. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022k). Abfrage im InEK DatenBrowser - Nebendiagnosen ABSSSI - Altersklasse ≥ 28 Tage. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 28.07.2023).
82. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022l). Abfrage im InEK DatenBrowser - Nebendiagnosen ABSSSI - MRSA - Altersklasse ≥ 1 Jahr. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 28.07.2023).
83. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022m). Abfrage im InEK DatenBrowser - Nebendiagnosen ABSSSI - MRSA - Altersklasse 1-5 Jahre. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 28.07.2023).
84. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022n). Abfrage im InEK DatenBrowser - Nebendiagnosen ABSSSI - MRSA - Altersklasse ≥ 28 Tage. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 28.07.2023).
85. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022o). Abfrage im InEK DatenBrowser - Nebendiagnosen ABSSSI - MRSA - Altersklasse 28d - 1. Jahr. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 28.07.2023).
86. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (2022p). Abfrage im InEK DatenBrowser - Nebendiagnosen ABSSSI - MRSA - Altersklasse 6-9 Jahre. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. (abgerufen am 28.07.2023).

87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022). Wundrose und Phlegmone. Online verfügbar unter <https://www.gesundheitsinformation.de/wundrose-und-phlegmone.html> (abgerufen am 04.07.2023).
88. International Wound Infection Institute (2016). Wound infection in clinical practice. Wounds International. Online verfügbar unter https://eprints.hud.ac.uk/id/eprint/30637/1/iwii-consensus_final-web.pdf (abgerufen am 04.07.2023).
89. International Wound Infection Institute (2022). Wound Infection in Clinical Practice. Wounds International. Online verfügbar unter <https://woundinfection-institute.com/wp-content/uploads/IWII-CD-2022-web-1.pdf> (abgerufen am 04.07.2023).
90. Itani, Kamal/Napolitano, Lena M./Stevens, Dennis L. (2006). Emerging data, emerging agnts: treatment of complicated skin and skin structure infection, Evaluating Strategies to Improve Patient Outcomes: Community-Acquired and Nosocomial MRSA, 27.02.2006. Online verfügbar unter https://www.medscape.org/viewarticle/521669_22 (abgerufen am 04.07.2023).
91. Jame, Wissal/Basgut, Bilgen/Abdi, Abdikarim (2021). Efficacy and safety of novel glycopeptides versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections including methicillin resistant Staphylococcus aureus: A systematic review and meta-analysis. PloS one 16 (11), e0260539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260539>.
92. Jauregui, Luis E./Babazadeh, Simon/Seltzer, Elyse/Goldberg, Lisa/Krievins, Dainis/Frederick, Mark/Krause, David/Satilovs, Igors/Endzinas, Zilvinas/Breaux, Jeffrey/O'Riordan, William (2005). Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 41 (10), 1407–1415. <https://doi.org/10.1086/497271>.
93. Jones, Mark E./Karlowsky, James A./Draghi, Deborah C./Thornsberry, Clyde/Sahm, Daniel F./Nathwani, Dilip (2003). Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. International journal of antimicrobial agents 22 (4), 406–419. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(03\)00154-7](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(03)00154-7).
94. Jorup-Rönström, C./Britton, S./Gavlevik, A./Gunnarsson, K./Redman, A. C. (1984). The course, costs and complications of oral versus intravenous penicillin therapy of erysipelas. Infection 12 (6), 390–394. <https://doi.org/10.1007/BF01645222>.
95. Kacica, M./McDonald/L.C. (2004). Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus-- New York, 2004. MMWR. Morbidity and mortality weekly report 53 (15), 322–323.
96. Kamp, Franziska/Preisler, Karen/Schatt, Julia/Schnurr, Markus (2013). Verordnungsreport Baden-Württemberg. Online verfügbar unter https://www.md-bw.de/fileadmin/MD-Baden-Wuerttemberg/2-UEber_uns/Verordnungsreport_BW_2013.pdf (abgerufen am 17.07.2023).
97. Kaplan, Sheldon L./Hulten, Kristina G./Gonzalez, Blanca E./Hammerman, Wendy A./Lamberth, Linda/Versalovic, James/Mason, Edward O. (2005). Three-year surveillance of community-acquired Staphylococcus aureus infections in children. Clinical Infectious Diseases 40 (12), 1785–1791. <https://doi.org/10.1086/430312>.

98. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2014). Honorarbericht 2. Quartal 2014. Online verfügbar unter https://www.kbv.de/media/sp/KBV-Honorarbericht_Quartal2_2014.pdf (abgerufen am 17.07.2023).
99. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2023). MRSA in der Praxis. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online verfügbar unter https://www.kbv.de/html/mrsa_in_der_praxis.php (abgerufen am 16.07.2023).
100. Kassenärztliche Bundesvereinigung/GKV-Spitzenverband (2016). Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur speziellen Diagnostik und Eradikationstherapie im Rahmen von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus. Qualitätssicherungsvereinbarung MRSA. Online verfügbar unter <https://www.kbv.de/media/sp/QS-MRSA.pdf> (abgerufen am 16.07.2023).
101. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (2012). Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus. Eine Informationsbroschüre der KVB mit Hinweisen zu Mikrobiologie, Epidemiologie, Hygienemaßnahmen. Online verfügbar unter <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/Mitglieder/Service/Informationsservice/Informationsmaterial/Praxisbetrieb/KVB-Broschuere-MRSA.pdf> (abgerufen am 16.07.2023).
102. Klimpel, Jenny/Weidhase, Lorenz/Bernhard, Michael/Gries, André/Petros, Sirak (2019). The impact of the Sepsis-3 definition on ICU admission of patients with infection. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 27 (1), 98. <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0680-9>.
103. Köck, Robin/Mellmann, Alexander/Schaumburg, Frieder/Friedrich, Alexander W./Kipp, Frank/Becker, Karsten (2011). The epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Germany. *Deutsches Arzteblatt international* 108 (45), 761–767. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0761>.
104. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2014). Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 57 (6), 695–732. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-1980-x>.
105. Kresken, Michael/Hafner, Dieter/Körper-Irrgang, Barbara (2016). PEG-Resistenzstudie. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. *Antiinfectives Intelligence*.
106. Kujath, P./Eckmann, C./Benecke, P. (1995). Diagnose und Therapie der nekrotisierenden Fasziiitis. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 120 (27), 965–968. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1055433>.
107. Kujath, P./Eckmann, C./Bouchard, R./Esnaashari, H. (2007). Komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen. *Zentralblatt für Chirurgie* 132 (5), 411–418. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981303>.
108. Laufer, Stefan/Pschyrembel Redaktion (2021). Methicillin. Online verfügbar unter <https://www.pschyrembel.de/Methicillin/H09F9> (abgerufen am 04.07.2023).
109. Lautz, Timothy B./Raval, Mehul V./Barsness, Katherine A. (2011). Increasing national burden of hospitalizations for skin and soft tissue infections in children. *Journal of pediatric surgery* 46 (10), 1935–1941. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.05.008>.

110. Lee, Su Young/Kuti, Joseph L./Nicolau, David P. (2005). Antimicrobial management of complicated skin and skin structure infections in the era of emerging resistance. *Surgical infections* 6 (3), 283–295. <https://doi.org/10.1089/sur.2005.6.283>.
111. Lewis, R. T. (1992). Necrotizing soft-tissue infections. *Infectious disease clinics of North America* 6 (3), 693–703.
112. Lipsky, Benjamin A./Senneville, Éric/Abbas, Zulfiqarali G./Aragón-Sánchez, Javier/Diggle, Mathew/Embil, John M./Kono, Shigeo/Lavery, Lawrence A./Malone, Matthew/van Asten, Suzanne A./Urbančič-Rovan, Vilma/Peters, Edgar J. G. (2020). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/metabolism research and reviews* 36 Suppl 1, e3280. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3280>.
113. Lipsky, Benjamin A./Weigelt, John A./Gupta, Vikas/Killian, Aaron/Peng, Michael M. (2007). Skin, soft tissue, bone, and joint infections in hospitalized patients: epidemiology and microbiological, clinical, and economic outcomes. *Infection control and hospital epidemiology* 28 (11), 1290–1298. <https://doi.org/10.1086/520743>.
114. Liu, Fei/Rajabi, Sajad/Shi, Chunhua/Afifirad, Ghazale/Omidi, Nazanin/Kouhsari, Ebrahim/Khoshnood, Saeed/Azizian, Khalil (2022). Antibacterial activity of recently approved antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains: A systematic review and meta-analysis. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 21 (1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12941-022-00529-z>.
115. Maier, J./Melzl, H./Reischl, U./Drubel, I./Witte, W./Lehn, N./Linde, H. (2005). Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Germany associated with travel or foreign family origin. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 24 (9), 637–639. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-0008-8>.
116. Martínón-Torres, Federico/Salas, Antonio/Rivero-Calle, Irene/Cebey-López, Miriam/Pardo-Seco, Jacobo/Herberg, Jethro A./Boeddha, Navin P./Klobassa, Daniela S./Secka, Fatou/Paulus, Stephane/Groot, Ronald de/Schlapbach, Luregn J./Driessen, Gertjan J./Anderson, Suzanne T./Emonts, Marieke/Zenz, Werner/Carrol, Enitan D./van der Flier, Michiel/Levin, Michael (2018). Life-threatening infections in children in Europe (the EUCLIDS Project): a prospective cohort study. *The Lancet. Child & adolescent health* 2 (6), 404–414. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30113-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30113-5).
117. Melzer, M./Eykyn, S. J./Gransden, W. R./Chinn, S. (2003). Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 37 (11), 1453–1460. <https://doi.org/10.1086/379321>.
118. Miller, Loren G./Perdreau-Remington, Françoise/Rieg, Gunter/Mehdi, Sheherbano/Perlroth, Josh/Bayer, Arnold S./Tang, Angela W./Phung, Tieu O./Spellberg, Brad (2005). Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *The New England journal of medicine* 352 (14), 1445–1453. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042683>.
119. Mistry, Rakesh D. (2013). Skin and soft tissue infections. *Pediatric clinics of North America* 60 (5), 1063–1082. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.06.011>.
120. Mistry, Rakesh D./Scott, Halden F./Alpern, Elizabeth R./Zaoutis, Theoklis E. (2010). Prevalence of *Proteus mirabilis* in skin abscesses of the axilla. *The Journal of pediatrics* 156 (5), 850–851. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.01.014>.

121. Mistry, Rakesh D./Scott, Halden F./Zaoutis, Theoklis E./Alpern, Elizabeth R. (2011). Emergency department treatment failures for skin infections in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatric emergency care* 27 (1), 21–26. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e318203ca1c>.
122. Moellering, Robert C. (2006). The growing menace of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annals of internal medicine* 144 (5), 368–370. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-5-200603070-00014>.
123. Moran, Gregory J./Krishnadasan, Anusha/Gorwitz, Rachel J./Fosheim, Gregory E./McDougal, Linda K./Carey, Roberta B./Talan, David A. (2006). Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *The New England journal of medicine* 355 (7), 666–674. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055356>.
124. MSD Sharp & Dohme GmbH (2021). Cubicin®. September 2021. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021089> (abgerufen am 17.07.2023).
125. Norbury, William/Herndon, David N./Tanksley, Jessica/Jeschke, Marc G./Finnerty, Celeste C. (2016). Infection in Burns. *Surgical infections* 17 (2), 250–255. <https://doi.org/10.1089/sur.2013.134>.
126. Ochoa, Theresa J./Mohr, John/Wanger, Audrey/Murphy, James R./Heresi, Gloria P. (2005). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric patients. *Emerging infectious diseases* 11 (6), 966–968. <https://doi.org/10.3201/eid1106.050142>.
127. Pfizer Ireland Pharmaceuticals (2022). Zinforo® 600 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung. Juni 2022. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/016059> (abgerufen am 17.07.2023).
128. Pollack, Charles V./Amin, Alpesh/Ford, William T./Finley, Richard/Kaye, Keith S./Nguyen, Hien H./Rybak, Michael J./Talan, David (2015). Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital. *The Journal of emergency medicine* 48 (4), 508–519. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.12.001>.
129. Potashman, Michele H./Stokes, Michael/Liu, Jieruo/Lawrence, Robin/Harris, Linda (2016). Examination of hospital length of stay in Canada among patients with acute bacterial skin and skin structure infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection and drug resistance* 9, 19–33. <https://doi.org/10.2147/IDR.S93112>.
130. Qualls, Munirih L./Mooney, Megan M./Camargo, Carlos A./Zucconi, Tanya/Hooper, David C./Pallin, Daniel J. (2012). Emergency department visit rates for abscess versus other skin infections during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 1997–2007. *Clinical Infectious Diseases* 55 (1), 103–105. <https://doi.org/10.1093/cid/cis342>.
131. Raff, Adam B./Kroshinsky, Daniela (2016). Cellulitis: A Review. *JAMA* 316 (3), 325–337. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8825>.
132. Rahmel, Tim (2021). Akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin up2date* 17 (01), 43–60. <https://doi.org/10.1055/a-1193-3070>.
133. Rappo, Urania/Gonzalez, Pedro L./Puttagunta, Sailaja/Akinapelli, Karthik/Keyloun, Katelyn/Gillard, Patrick/Liu, Yan/Dunne, Michael W. (2019). Single-dose dalbavancin and patient satisfaction in an outpatient setting in the treatment of acute bacterial skin

- and skin structure infections. *Journal of global antimicrobial resistance* 17, 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.02.007>.
134. Ratiopharm GmbH (2023a). Linezolid-ratiopharm® 600 mg Filmtabletten. Januar 2023. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020884> (abgerufen am 21.07.2023).
135. Ratiopharm GmbH (2023b). Tigecyclin-ratiopharm® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. (abgerufen am 21.07.2023).
136. Ren, Ziyou/Silverberg, Jonathan I. (2021). Burden, risk factors, and infectious complications of cellulitis and erysipelas in US adults and children in the emergency department setting. *Journal of the American Academy of Dermatology* 84 (5), 1496–1503. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.021>.
137. Robert Koch-Institut (2012). Deutsche Daten im Rahmen der ersten europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen nosokomialer Infektionen und zur Antibiotikaaanwendung. *Krankenhaus-Hygiene + Infektionsverhütung* 34 (4), 186–188. <https://doi.org/10.1016/j.khinf.2012.07.009>.
138. Robert Koch-Institut (2016a). RKI - Antibiotikaresistenz - Bedeutung von LA-MRSA und ESBL-bildenden Enterobacteriaceae bei Masttieren für den Menschen (2.5.2016). Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/LA_MRSA_und_ESBL.htm?nn=2374030#doc2774670bodyText5 (abgerufen am 16.07.2023).
139. Robert Koch-Institut (2016b). RKI-Ratgeber - Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Staphylokokken_MRSA.html#doc2373986bodyText11 (abgerufen am 05.07.2023).
140. Robert Koch-Institut (2019). Antibiotikaresistenz - Antworten auf häufig gestellte Fragen zu Krankenhausinfektionen und Antibiotikaresistenz. Online verfügbar unter https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Krankenhausinfektionen-und-Antibiotikaresistenz/FAQ_Liste.html (abgerufen am 05.07.2023).
141. Robert Koch-Institut (2021a). Häufigkeit, Eigenschaften und Verbreitung von MRSA in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* (40). Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/40_21.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 14.07.2023).
142. Robert Koch-Institut (2021b). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2020.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 04.07.2023).
143. Robert Koch-Institut (2023a). ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance. *Staphylococcus aureus - ambulant - 2008/2021*. Online verfügbar unter <https://ars.rki.de> (abgerufen am 17.07.2023).
144. Robert Koch-Institut (2023b). ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance. *Staphylococcus aureus - stationär - 2008/2021*. Online verfügbar unter <https://ars.rki.de> (abgerufen am 17.07.2023).
145. Robert Koch-Institut (2023c). MRSA-Fälle 2009-2023 nach Bundesland. *SurvStat@RKI 2.0*. Online verfügbar unter <https://survstat.rki.de/> (abgerufen am 16.07.2023).

146. Sader, Helio S./Castanheira, Mariana/Carvalhaes, Cecilia G./Duncan, L. R./Mendes, Rodrigo M. (2022a). Antimicrobial activity of dalbavancin and comparators against Gram-positive bacteria causing bacteraemia in patient with skin and skin structure infections (2017-2021) Lissabon, ECCMID, 2022. (abgerufen am 25.01.2023).
147. Sader, Helio S./Castanheira, Mariana/Huband, Michael D./Shortridge, Dee/Carvalhaes, Cecilia G./Mendes, Rodrigo M. (2022b). Antimicrobial activity of dalbavancin against Gram-positive bacteria isolated from patients hospitalized with bloodstream infection in United States and European medical centers (2018-2020). *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 41 (5), 867–873. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04437-0>.
148. Sader, Helio S./Duncan, Leonard R./Mendes, Rodrigo E. (2021). Antimicrobial activity of dalbavancin and comparators against *Staphylococcus aureus* causing pneumonia in patients with and without cystic fibrosis. *International journal of infectious diseases* : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases 107, 69–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.051>.
149. Schuler, Dominik (2020). Einsparpotenzial durch die intravenöse Einmalgabe von Dalbavancin bei Langzeit-MRSA-Infektionen. *Krankenhauspharmazie*. Online verfügbar unter <https://www.krankenhauspharmazie.de/heftarchiv/2020/06/einsparpotenzial-durch-die-intravenose-einmalgabe-von-dalbavancin-bei-langzeit-mrsa-infektionen.html> (abgerufen am 11.07.2023).
150. Schwarz, Maximilian/Stutzer, Franziska (2019). Kritische Bewertung des Versorgungsprozesses von MRSA-Patienten. Online verfügbar unter https://www.wig2.de/fileadmin/content_uploads/PDF_Dateien/22019_Heft2.pdf (abgerufen am 17.07.2023).
151. Schwendler, M./Hübner, C. S./Fleßa, S. (2017). Diagnostik und ambulante Eradikationstherapie von Trägern mit MRSA in der vertragsärztlichen Versorgung – Eine Analyse der Erstattungssituation im Kontext aktueller Vergütungsveränderungen. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 79 (10), 855–862. <https://doi.org/10.1055/s-0042-106897>.
152. Selb, Regina/Albert-Braun, Sabine/Weltzien, Alexandra/Schürmann, Jacqueline/Werner, Guido/Layer, Franziska (2022). Characterization of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* From Children at Hospital Admission: Experiences From a Hospital in a German Metropolitan Area. *The Pediatric infectious disease journal* 41 (9), 720–727. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003596>.
153. Seltzer, Elyse/Dorr, Mary Beth/Goldstein, Beth P./Perry, Marc/Dowell, James A./Henkel, Tim (2003). Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clinical Infectious Diseases* 37 (10), 1298–1303. <https://doi.org/10.1086/379015>.
154. Singer, Mervyn/Deutschman, Clifford S./Seymour, Christopher Warren/Shankar-Hari, Manu/Annane, Djillali/Bauer, Michael/Bellomo, Rinaldo/Bernard, Gordon R./Chiche, Jean-Daniel/Coopersmith, Craig M./Hotchkiss, Richard S./Levy, Mitchell M./Marshall, John C./Martin, Greg S./Opal, Steven M./Rubenfeld, Gordon D./van der Poll, Tom/Vincent, Jean-Louis/Angus, Derek C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315 (8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.

155. Stevens, Dennis L./Bisno, Alan L./Chambers, Henry F./Dellinger, E. Patchen/Goldstein, Ellie J. C./Gorbach, Sherwood L./Hirschmann, Jan V./Kaplan, Sheldon L./Montoya, Jose G./Wade, James C. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases* 59 (2), 147–159.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>.
156. Stryjewski, Martin E./Chambers, Henry F. (2008). Skin and soft-tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* 46 Suppl 5, S368-77. <https://doi.org/10.1086/533593>.
157. Sunderkötter, Cord/Becker, Karsten (2015). Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 13 (6), 501-24; quiz 525-6. <https://doi.org/10.1111/ddg.12721>.
158. Sunderkötter, Cord/Becker, Karsten/Eckmann, Christian/Graninger, Wolfgang/Kujath, Peter/Schöfer, Helmut (2020). Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections: Skin and soft tissue infections. *GMS infectious diseases* 8, Doc11.
<https://doi.org/10.3205/id000055>.
159. Swartz, Morton N. (2004). Clinical practice. Cellulitis. *The New England journal of medicine* 350 (9), 904–912. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp031807>.
160. Thomas, Kim S./Crook, Angela M./Nunn, Andrew J./Foster, Katharine A./Mason, James M./Chalmers, Joanne R./Nasr, Ibrahim S./Brindle, Richard J./English, John/Meredith, Sarah K./Reynolds, Nicholas J./Berker, David de/Mortimer, Peter S./Williams, Hywel C. (2013). Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *The New England journal of medicine* 368 (18), 1695–1703.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206300>.
161. Tiseo, Giusy/Mazzone, Antonino/Falcone, Marco (2019). Identifying patients with acute bacterial skin and skin structure infection who need blood cultures. *Internal and emergency medicine* 14 (2), 203–206. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-02017-9>.
162. Turina, Matthias/Cheadle, William G. (2005). Clinical challenges and unmet needs in the management of complicated skin and skin structure, and soft tissue infections. *Surgical infections* 6 Suppl 2, S-23-36.
163. Volpicelli, Lorenzo/Venditti, Mario/Oliva, Alessandra (2023). Acute bacterial skin and skin structure infections in pediatric patients: potential role of dalbavancin. *Expert review of anti-infective therapy* 21 (4), 329–341.
<https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2182769>.
164. Wilke, Michael/Worf, Kerstin/Preisendörfer, Birgit/Heinlein, Wolfgang/Kast, Tilman/Bodmann, Klaus-Friedrich (2019). Potential savings through single-dose intravenous Dalbavancin in long-term MRSA infection treatment - a health economic analysis using German DRG data. *GMS infectious diseases* 7, Doc03.
<https://doi.org/10.3205/id000043>.
165. Williams, Martha (2021). Wound infections: an overview. *British journal of community nursing* 26 (Sup6), S22-S25. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2021.26.Sup6.S22>.
166. Wissenschaftliches Institut der AOK (2023). PharMaAnalyst. Dalbavancin. Online verfügbar unter <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/?jsessionid=BCBBCF382EBE8DC52FFDE0E1B5E680D4?0> (abgerufen am 17.07.2023).

167. Wolfertz, Nicole/Böhm, Lennert/Keitel, Verena/Hannappel, Oliver/Kümpers, Philipp/Bernhard, Michael/Michael, Mark (2022). Epidemiology, management, and outcome of infection, sepsis, and septic shock in a German emergency department (EpiSEP study). *Frontiers in medicine* 9, 997992. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.997992>.
168. World Union of Wound Healing Societies (2018). Consensus Document. Surgical wound dehiscence: improving prevention and outcomes. *Wounds International*. Online verfügbar unter <https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/sites/8/2023/02/b059a6fa619551481b42c9f2f8c8bd28.pdf> (abgerufen am 14.07.2023).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine

eindeutige Behandlungsdauer angeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dalbavancin (Xydalba)	Erwachsene	1 x 1.500 mg oder 1 x 1.000 mg gefolgt von 1 x 500 mg eine Woche später	1	1-8
	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren bis unter 18 Jahren	1 x 18 mg/kg (maximal 1.500 mg)	1	1
	Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten bis unter 6 Jahren	1 x 22,5 mg/kg (maximal 1.500 mg)	1	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Dalbavancin wurde gemäß Beschluss des G-BA vom 20.04.2023 basierend auf dem Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Abs. 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023). Der Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt damit. Daher ist diese in Tabelle 3-16 und den folgenden Tabellen nicht dargestellt.

Weiterhin beziehen sich die Angaben in Tabelle 3-16 und den darauffolgenden Tabellen nicht auf den einzelnen Patienten, sondern auf die einzelne Infektionsepisode.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Dalbavancin im Indikationsgebiet ABSSSI entsprechen den Dosisempfehlungen, die der Fachinformation von Dalbavancin zu entnehmen sind (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

Bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosis 1.500 mg, verabreicht als einmalige Infusion von 1.500 mg oder von 1.000 mg gefolgt von einer zweiten Dosis in Höhe von 500 mg eine Woche später.

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren bis unter 18 Jahren ist eine Einzeldosis von 18 mg/kg (maximal 1.500 mg).

Für Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten bis unter 6 Jahren liegt die empfohlene Dosis bei einer Einzeldosis von 22,5 mg/kg (maximal 1.500 mg).

Xydalba muss unmittelbar vor seiner Anwendung mit sterilem Wasser für Injektionszwecke in seine anwendungsfähige Form überführt (rekonstituiert) und dann mit 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung weiter verdünnt werden, bevor es über einen Zeitraum von 30 Minuten durch intravenöse Infusion verabreicht wird (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Dalbavancin (Xydalba)	Erwachsene	1 x 1.500 mg oder 1 x 1.000 mg gefolgt von 1 x 500 mg eine Woche später	1-2
	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren bis unter 18 Jahren	1 x 18 mg/kg (maximal 1.500 mg)	1
	Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten bis unter 6 Jahren	1 x 22,5 mg/kg (maximal 1.500 mg)	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dalbavancin (Xydalba)	Erwachsene	1–2	500– 1.500 mg	1.500 mg
	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren	1	424,8– 1.206,0 mg	424,8–1.206,0 mg
	Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten bis unter 6 Jahren	1	132,1– 468,0 mg	132,1– 468,0 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für die Kostendarstellung wurden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patienten-individuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, wurden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Erwachsenen kann die Gesamtdosis von 1.500 mg Dalbavancin als Einmalgabe oder aufgeteilt auf zwei Infusionen im Abstand von einer Woche verabreicht werden.

Bei Kindern und Jugendlichen wird eine Einmalgabe empfohlen. Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht, wobei zwei Altersgruppen unterschieden werden, für die sich die empfohlenen Wirkstoffmengen pro Kilogramm Körpergewicht unterscheiden: Für

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren werden 1 x 18 mg/kg (maximal 1.500 mg) und für Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten bis unter 6 Jahren 1 x 22,5 mg/kg (maximal 1.500 mg) empfohlen (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

Für beide Gruppen wird in Tabelle 3-18 jeweils für den Verbrauch je Gabe, welcher identisch ist mit dem Verbrauch je Infektionsepisode, eine Spanne angegeben.

Für die Berechnung der Dosierungsspanne bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren bis unter 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (Statistisches Bundesamt 2017).

Das durchschnittliche Körpergewicht beträgt danach bei 6-Jährigen 23,6 kg und bei 17-Jährigen 67,0 kg (Statistisches Bundesamt 2017).

Für Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten bis unter 6 Jahren wurden für den oberen Wert der Spanne ebenfalls die Werte des Mikrozensus herangezogen. Das durchschnittliche Körpergewicht beträgt danach bei 5-Jährigen 20,8 kg (Statistisches Bundesamt 2017).

Für den unteren Wert der Spanne wurde die Referenzperzentile des Robert Koch-Instituts herangezogen. Aus den durchschnittlichen Körpergewichten von Jungen und Mädchen ergibt sich im Mittel ein durchschnittliches Körpergewicht von 5,87 kg für Kinder im Alter von 3 Monaten (Robert Koch-Institut 2013).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Dalbavancin (Xydalba)	972,16 € XYDALBA 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 1 Stück (N1) PZN: 15205222	878,96 € ^{a,b}
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1a SGB V (seit 01.02.23: 2,00 €) b: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1b SGB V (seit 01.01.23: 12 %) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Stand der LAUER-TAXE: 15.07.2023		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisinformation und Abschläge wurden der LAUER-TAXE[®] Online 4.0 entnommen (Stand 15.07.2023) (LAUER-FISCHER GmbH 01.07.2023). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von 2,00 € sowie den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 12 %.

Dalbavancin (Xydalba) ist in der Packungsgröße N1 auf dem deutschen Markt verfügbar: Eine Flasche Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates enthält 500 mg Dalbavancin. Zur Errechnung des Netto-Apothekenverkaufspreis (AVP) wurde der Apothekenrabatt in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 91,20 € in Abzug gebracht.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2.5). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Dalbavancin (Xydalba)	Erwachsene	-	-	-
	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren	-	-	-
	Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten bis unter 6 Jahren	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Dalbavancin wird überwiegend im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG (Diagnosis Related Group; diagnosebezogene Fallgruppe) abgerechnet werden und sich daher keine Kosten nach einheitlichem Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM) ergeben.

Soweit ein Einsatz im niedergelassenen Bereich erfolgt, werden die Maßstäbe aus anderen Beschlüssen des G-BA zu Reserveantibiotika angelegt (z. B. (Gemeinsamer Bundesausschuss 19.01.2023; Gemeinsamer Bundesausschuss 05.05.2022; Gemeinsamer Bundesausschuss 03.11.2022)):

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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.

Die Fachinformation von Dalbavancin führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder eine Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

Für die Kostendarstellung werden daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Dalbavancin (Xydalba)	Erwachsene	-	-
	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren	-	-
	Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten bis unter 6 Jahren	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Dalbavancin (Xydalba)	Erwachsene	2.636,88 €	-	39,00 € 78,00 €	2.675,88 € 2.714,88 €
	Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren	878,96 €- 2.636,88 €	-	39,00 €	917,96 € 2.675,88 €
	Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten bis unter 6 Jahren	878,96 €	-	39,00 €	917,96 €

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die in Tabelle 3-18 dargestellten Spannen für den Jahresverbrauch pro Patient herangezogen und die Anzahl erforderlicher Flaschen Xydalba ermittelt. Im vorliegenden konservativen Berechnungsansatz wurde angenommen, dass der Verwurf, der ggf. bei der Therapie pädiatrischer Patienten entsteht, nicht für die Behandlung weiterer Patienten genutzt werden kann.

Die Ermittlung der Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe orientierte sich am Vorgehen des G-BA bei anderen Reserveantibiotika (z. B.: (Gemeinsamer Bundesausschuss 19.01.2023; Gemeinsamer Bundesausschuss 05.05.2022; Gemeinsamer Bundesausschuss 03.11.2022)):

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wurde zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist gemäß G-BA der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage. Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei Antibiotika- und Virustatika-haltigen Infusionslösungen von maximal 39 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des AVP an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgte aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Xydalba wurde bereits im Februar 2015 für Erwachsene zugelassen. Daher liegen aus der Praxis umfassende Zahlenwerke zu den tatsächlichen Verordnungszahlen vor. Pädiatrische Patienten machen unter 5 Prozent der Zielpopulation aus. Durch die Zulassungserweiterung vom Dezember 2022 sind daher keine maßgeblichen Verordnungszuwächse zu erwarten.

Die Daten der Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS) für das Jahr 2021 machen den geringen Anteil von Dalbavancin an den Gesamtverordnungen deutlich (Abbildung 18).

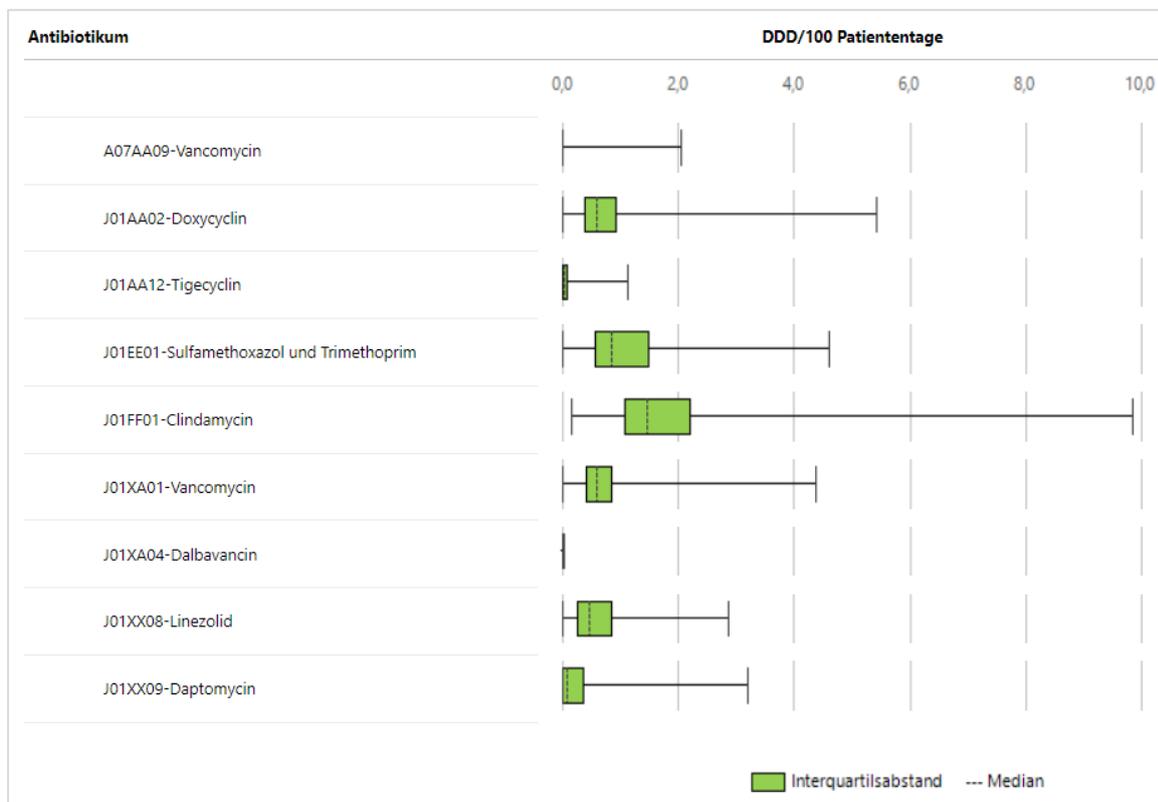


Abbildung 18: Tagestherapiedosen je 100 Patiententage für in der S3-Leitlinie gegen MRSA empfohlene Antibiotika (siehe Abbildung 10) (Robert Koch-Institut und Charité Universitätsmedizin Berlin 2023)

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es werden keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entstammen der Fachinformation von Dalbavancin (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022). Die Kosten für Dalbavancin wurden der LAUER-TAXE mit Stand vom 15.07.2023 (LAUER-FISCHER GmbH 01.07.2023).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abbvie Deutschland GmbH Co. KG (2022). Xydalba 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember 2022. (abgerufen am 03.07.2023).

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). Tragende Gründe zum Beschluss 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) Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8501/2022-05-05_AM-RL-XII_Cefiderocol_D-741_TrG.pdf (abgerufen am 11.07.2023).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). Tragende Gründe zum Beschluss 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) Ceftazidim/Avibactam (Aufhebung der Freistellung; Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8974/2022-11-03_AM-RL-XII_Ceftazidim-Avibactam_D-816_TrG.pdf (abgerufen am 11.07.2023).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Dalbavancin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5978/2023-04-20_AM-RL-XII_Dalbavancin_2023-R-001.pdf. (abgerufen am 03.07.2023).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023). Tragende Gründe zum Beschluss 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) Eravacyclin (komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI)). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9207/2023-01-19_AM-RL-XII_Eravacyclin_D-859_TrG.pdf (abgerufen am 11.07.2023).
6. LAUER-FISCHER GmbH (2023). XYDALBA 500 mg 1 St. Online verfügbar unter <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe> (abgerufen am 11.07.2023).
7. Robert Koch-Institut (2013). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 11.07.2023).
8. Robert Koch-Institut/Charité Universitätsmedizin Berlin (2023). AVS - Antibiotika Verbrauch Surveillance - 2021. Clindamycin, Dalbavancin, Daptomycin, Doxycyclin, Linezolid, Sulfamethoxazol und Trimethoprim, Tedizolid, Tigecyclin, Vancomycin (oral), Vancomycin (parenteral). (abgerufen am 17.07.2023).
9. Statistisches Bundesamt (2017). Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Online verfügbar unter <https://www.gbe-bund.de/> (abgerufen am 11.07.2023).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Dalbavancin (Xydalba®) entnommen (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis für Dalbavancin beträgt 1.500 mg, verabreicht als einmalige Infusion in Höhe von 1.500 mg oder von 1.000 mg gefolgt von einer zweiten Dosis in Höhe von 500 mg eine Woche später.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren bis unter 18 Jahren

Die empfohlene Dosis für Dalbavancin ist eine Einzeldosis von 18 mg/kg (maximal 1.500 mg).

Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten bis unter 6 Jahren

Die empfohlene Dosis für Dalbavancin ist eine Einzeldosis von 22,5 mg/kg (maximal 1.500 mg).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Menschen

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Dosisanpassungen sind bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis 79 ml/min).

Dosisanpassungen sind bei erwachsenen Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse (3 Mal/Woche) erhalten, nicht erforderlich und Dalbavancin kann ohne Rücksicht auf den Zeitpunkt der Hämodialyse angewendet werden.

Bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung, deren Kreatinin-Clearance <30 ml/min ist und die keine regelmäßige Hämodialyse erhalten, wird die empfohlene Dosis entweder auf 1.000 mg reduziert, angewendet als einmalige Infusion, oder auf 750 mg gefolgt von einer zweiten Dosis in Höhe von 375 mg eine Woche später.

Es gibt nur ungenügende Informationen für eine Empfehlung zur Dosisanpassung für Patienten unter 18 Jahren mit Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min/1,73 m². Zurzeit vorliegende Daten werden im Abschnitt zu den pharmakokinetischen Eigenschaften beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Leberinsuffizienz

Für Patienten mit leichter Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung von Dalbavancin empfohlen (Child-Pugh A). Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh B & C) Dalbavancin verschrieben wird, da keine Daten vorliegen, um eine geeignete Dosierung festzulegen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dalbavancin bei Kindern im Alter unter 3 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden im Abschnitt zu den pharmakokinetischen Eigenschaften beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Xydalba muss rekonstituiert und dann weiter verdünnt werden, bevor es über einen Zeitraum von 30 Minuten durch intravenöse Infusion angewendet wird. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Liste der sonstigen Bestandteile genannten Bestandteil.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Dalbavancin sollte bei Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeit gegen andere Glykopeptide bekannt ist, mit Vorsicht angewendet werden, da eine Kreuzreaktion auftreten könnte. Wenn eine allergische Reaktion auf Dalbavancin auftritt, sollte die Anwendung abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Mit *Clostridioides* (früher *Clostridium*) *difficile* verbundene Diarrhö

Antibakteriell-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis wurden im Zusammenhang mit der Anwendung fast aller Antibiotika berichtet und können im Schweregrad von mild bis lebensbedrohlich reichen. Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Erwägung zu

ziehen, bei denen während oder nach der Behandlung mit Dalbavancin eine Diarrhö auftritt. Unter solchen Umständen sollten das Absetzen von Dalbavancin und der Einsatz von unterstützenden Maßnahmen zusammen mit der Anwendung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridioides* (früher *Clostridium*) *difficile* in Erwägung gezogen werden. Diese Patienten dürfen niemals mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Peristaltik unterdrücken.

Infusionsbedingte Reaktionen

Xydalba muss über eine intravenöse Infusion mit einer Gesamtinfusionszeit von 30 Minuten angewendet werden, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu minimieren. Schnelle intravenöse Infusionen von antibakteriellen Glykopeptid-Wirkstoffen können Reaktionen hervorrufen, einschließlich Rötung des Oberkörpers, Urtikaria, Pruritus und/oder Hautausschlag. Das Anhalten oder Verlangsamen der Infusion kann zum Abklingen dieser Reaktionen führen.

Nierenfunktionsstörung

Informationen über die Wirksamkeit und Sicherheit von Dalbavancin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sind begrenzt. Basierend auf Simulationen ist eine Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung, deren Kreatinin-Clearance <30 ml/min ist und die keine regelmäßige Hämodialyse erhalten, erforderlich. Es gibt nur ungenügende Informationen für eine Empfehlung zur Dosisanpassung für Patienten unter 18 Jahren mit Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min/1,73 m².

Mischinfektionen

Bei Mischinfektionen, bei denen gramnegative Bakterien vermutet werden, sollten Patienten ebenso mit geeigneten antibakteriellen Wirkstoffen gegen gramnegative Bakterien behandelt werden.

Unempfindliche Erreger

Der Gebrauch von Antibiotika kann ein übermäßiges Wachstum nicht-sensibler Mikroorganismen fördern. Kommt es während der Therapie zu einer Superinfektion, sollten geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

Einschränkung der klinischen Daten

Es gibt nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Dalbavancin, wenn mehr als zwei Dosen (im Abstand von einer Woche) gegeben werden. In den wichtigsten Studien bei ABSSSI war die Art von behandelten Infektionen lediglich auf Zellulitis/Erysipel, Abszesse und Wundinfektionen beschränkt. Es gibt keine Erfahrung mit Dalbavancin bei der Behandlung von schwer immungeschwächten Patienten.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu "natriumfrei".

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ergebnisse aus einer *in vitro*-Rezeptor-Screening-Studie geben keine Hinweise auf eine wahrscheinliche Wechselwirkung mit anderen therapeutischen Zielen oder auf die Möglichkeit von klinisch relevanten pharmakodynamischen Wechselwirkungen.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Dalbavancin.

Dalbavancin wird nicht durch CYP-Enzyme *in vitro* metabolisiert, weshalb es unwahrscheinlich ist, dass gleichzeitig angewendete CYP- Induktoren oder -Hemmstoffe die Pharmakokinetik von Dalbavancin beeinflussen.

Es ist nicht bekannt, ob Dalbavancin ein Substrat für die Leberaufnahme und Efflux-Transporter ist. Die gleichzeitige Anwendung mit Hemmstoffen dieser Transporter könnte die Dalbavancin-Exposition erhöhen. Beispiele für solche Transporterhemmstoffe sind verstärkte Proteasehemmer, Verapamil, Chinidin, Itraconazol, Clarithromycin und Cyclosporin.

Möglicher Einfluss von Dalbavancin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel.

Das Wechselwirkungspotenzial von Dalbavancin auf durch CYP-Enzyme metabolisierte Arzneimittel ist erwartungsgemäß gering, da es weder ein Hemmstoff noch ein Induktor von CYP-Enzymen *in vitro* ist. Es gibt keine Daten über Dalbavancin als Hemmstoff von CYP2C8.

Es ist nicht bekannt, ob Dalbavancin ein Hemmstoff von Transportern ist. Eine erhöhte Exposition gegenüber Transportersubstraten, die sensibel für eine gehemmte Transporteraktivität sind, z. B. Statine und Digoxin, kann nicht ausgeschlossen werden, wenn diese mit Dalbavancin kombiniert werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Dalbavancin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Xydalba wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der potenziell zu erwartende Nutzen rechtfertigt eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dalbavancin in die Muttermilch übertritt. Allerdings wird Dalbavancin in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden und könnte in die menschliche Muttermilch übergehen. Dalbavancin wird oral nicht gut absorbiert; jedoch können Auswirkungen auf die Magen-Darm-Flora oder Mund-Flora eines gestillten Säuglings nicht ausgeschlossen werden. Im Einzelfall ist abzuwägen, ob das Stillen bzw. ob die Therapie mit Xydalba fortgesetzt/abgebrochen werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind bzw. der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine verringerte Fruchtbarkeit gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xydalba könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da bei einer geringen Anzahl von Patienten Schwindelerscheinungen gemeldet wurden.

NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien der Phasen 2/3 erhielten 2.473 erwachsene Patienten Dalbavancin, angewendet als einmalige Infusion in Höhe von 1.500 mg oder von 1.000 mg gefolgt von einer zweiten Dosis in Höhe von 500 mg eine Woche später. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der mit Dalbavancin behandelten Patienten auftraten, waren Übelkeit (2,4 %), Diarrhö (1,9 %) und Kopfschmerzen (1,3 %), und sie waren in der Regel leicht oder mittelschwer.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen (Tabelle 3-24)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien der Phasen 2/3 mit Dalbavancin erkannt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß den folgenden Konventionen abgeleitet: sehr häufig (≥ 10), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Tabelle 3-24: Identifizierte Nebenwirkungen unter Dalbavancin

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vulvovaginale Pilzinfektion, Harnwegsinfektion, Pilzinfektion, <i>Clostridioides</i> (früher <i>Clostridium</i>) <i>Difficile</i> -Kolitis, orale Candidiasis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Thrombozytose, Eosinophilie, Leukopenie, Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie, Schwindel	

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Gefäßerkrankungen		Rötung, Phlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhö	Obstipation, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Unterleibsbeschwerden, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginaler Pruritus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort		infusionsbedingte Reaktionen	
Untersuchungen		Lactatdehydrogenase im Blut erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Harnsäure im Blut erhöht, Leberfunktionstest abnormal, Transaminasen erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Thrombozytenzahl erhöht, Körpertemperatur erhöht, Leberenzyme erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen als Klasseneffekt

Ototoxizität wurde mit der Anwendung von Glykopeptiden (Vancomycin und Teicoplanin) in Verbindung gebracht; Patienten, die eine Begleittherapie mit einem ototoxischen Arzneimittel, z. B. einem Aminoglykosid, erhalten, sind möglicherweise einem erhöhten Risiko ausgesetzt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Dalbavancin wurde in einer klinischen Studie der Phase 3 untersucht, an der 168 Kinder und Jugendliche im Alter von ab Geburt bis unter 18 Jahren mit ABSSSI teilnahmen, die mit Dalbavancin behandelt wurden (90 Patienten, die mit einer Einzeldosis Dalbavancin behandelt wurden, sowie 78 Patienten, alle im Alter ab 3 Monaten, die ein

Behandlungsschema mit zwei Dosen Dalbavancin erhielten). Insgesamt waren die Sicherheits-ergebnisse zu Dalbavancin bei den behandelten Kindern und Jugendlichen denjenigen ähnlich, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Behandlung einer Überdosierung mit Dalbavancin vor, da in klinischen Studien keine dosislimitierende Toxizität beobachtet wurde. In Phase-1-Studien wurden gesunden Probanden Einzeldosen von bis zu 1.500 mg und kumulative Dosen von bis zu 4.500 mg über einen Zeitraum von bis zu 8 Wochen gegeben, ohne dass Anzeichen von Toxizität oder Laborergebnisse von klinischer Bedeutung auftraten. In Phase-3-Studien wurden Patienten Einzeldosen von bis zu 1.500 mg gegeben.

Die Behandlung einer Überdosierung mit Dalbavancin sollte aus der Beobachtung und allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen. Auch wenn keine Informationen speziell über die Anwendung von Hämodialyse zur Behandlung einer Überdosierung vorliegen, ist darauf hinzuweisen, dass in einer Phase-1-Studie bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung weniger als 6 % der empfohlenen Dalbavancin-Dosis nach einer 3-stündigen Hämodialyse beseitigt wurden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anhang II-B der deutschsprachigen (EU) Produktinformation (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) weist auf die eingeschränkte ärztliche Verschreibung von Xydalba hin (Committee for Medicinal Products for Human Use 2022b):

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Anhang II-C gibt die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xydalba wieder. Darin sind die folgenden Bedingungen und Auflagen formuliert:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anhang IV gibt die „Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zum Antrag auf Ein-Jahres-Vermarktungsschutz“ wieder.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels sind hingegen in Anhang II-D („*Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels*“) formuliert.

Anhang II-D**Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Anhang IV

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Ein-Jahres-Vermarktungsschutz**

Das CHMP hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüft und ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, das neue Anwendungsgebiet im Vergleich zu den bestehenden Therapien von signifikantem klinischem Nutzen ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zum Risikomanagement-Plan wurden der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans für Xydalba® (Dalbavancin) entnommen (Committee for Medicinal Products for Human Use 2022a).

Dies ist eine Zusammenfassung des Risikomanagement-Plans (RMP) für Xydalba. Der RMP beschreibt wichtige Risiken von Xydalba, wie diese Risiken minimiert werden können und wie mehr Informationen über die Risiken und Unsicherheiten von Xydalba (fehlende Informationen) eingeholt werden. Die Fachinformation des Arzneimittels (SmPC) von Xydalba und seine Packungsbeilage geben den medizinischen Fachkräften und Patienten wichtige Informationen darüber, wie Xydalba angewendet werden sollte.

Diese Zusammenfassung des RMP für Xydalba sollte im Kontext all dieser Informationen gelesen werden, einschließlich des Beurteilungsberichts der Bewertung und seiner Zusammenfassung in einfacher Sprache, die Teil des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) sind.

Wichtige neue Bedenken oder Änderungen an den aktuellen Bedenken werden in die Aktualisierungen des RMP von Xydalba aufgenommen.

I Das Medikament und wofür es angewendet wird

Aktuell:

Xydalba ist für die Behandlung akuter bakterieller Haut- und Hautstrukturinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen indiziert (die vollständige Indikation finden Sie in der Fachinformation). Es enthält Dalbavancin als Wirkstoff und wird intravenös verabreicht.

Vorschlag:

Xydalba ist für die Behandlung von ABSSSI bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Monaten indiziert.

Weitere Informationen über die Bewertung des Nutzens von Xydalba finden Sie im EPAR zu Xydalba, einschließlich der Zusammenfassung in einfacher Sprache, die auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter dem Link zur Webseite des Medikaments auf die Landing Page der EPAR-Zusammenfassung verfügbar ist.

II Risiken im Zusammenhang mit dem Medikament und Aktivitäten zur Minimierung oder weiteren Charakterisierung der Risiken

Wichtige Risiken von Xydalba, zusammen mit Maßnahmen zur Minimierung solcher Risiken und den vorgeschlagenen Studien, um mehr über die Risiken von Xydalba zu erfahren, sind unten aufgeführt.

Maßnahmen zur Minimierung der für Arzneimittel identifizierten Risiken können folgende sein:

- Spezifische Informationen, wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zur korrekten Anwendung, in der Packungsbeilage und der Fachinformation für Patienten und medizinische Fachkräfte
- Wichtige Hinweise auf der Verpackung des Arzneimittels
- Die genehmigte Packungsgröße – die Menge des Medikaments in einer Packung wird gewählt, um sicherzustellen, dass das Medikament richtig verwendet wird
- Der rechtliche Status des Medikaments – die Art und Weise, wie ein Medikament dem Patienten zur Verfügung gestellt wird (z. B. mit oder ohne Verschreibung) kann helfen, seine Risiken zu minimieren.

Zusammen stellen diese Maßnahmen routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung dar. Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden kontinuierlich Informationen über Nebenwirkungen gesammelt und regelmäßig analysiert, einschließlich der Bewertung des regelmäßigen Berichts zur Sicherheitsaktualisierung (PSUR), damit bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen stellen routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten dar.

Wenn noch keine wichtigen Informationen zur Verfügung stehen, die die sichere Anwendung von Xydalba beeinflussen könnten, sind diese unter „Fehlende Informationen“ unten aufgeführt.

II.A Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen

Wichtige Risiken von Xydalba sind Risiken, die besondere Risikomanagementmaßnahmen erfordern, um das Risiko weiter zu untersuchen oder zu minimieren, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder als potentiell angesehen werden. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die es einen ausreichenden Nachweis für einen Zusammenhang mit der Anwendung von Xydalba gibt. Potenzielle Risiken sind Bedenken, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf der Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang jedoch noch nicht nachgewiesen wurde und weiter untersucht werden muss. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und erfasst werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen	
Wichtige identifizierte Risiken	Entstehen von Resistenz Pseudomembranöse Kolitis Überempfindlichkeit
Wichtige potenzielle Risiken	Lebererkrankung Otovestibuläre Toxizität Nephrotoxizität Hämatologische Wirkungen
Fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten mit Immunschwäche Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung Anwendung bei Patienten mit einer KrCl von < 30 ml/min, die eine Hämodialyse erhalten Anwendung bei Kindern Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

II.B Zusammenfassung wichtiger Risiken

Tabelle 3-26: Zusammenfassung wichtiger Risiken

Wichtiges identifiziertes Risiko: Entstehen von Resistenz
--

Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	Modul 2.5 – Klinischer Überblick Modul 5, Abschnitt 5.3.4.3.1 – Zusammenfassung des Mikrobiologieprogramms Wissenschaftliche Literatur
Risikofaktoren und Risikogruppen	Stationär aufgenommene Patienten und Personen, die in Einrichtungen wie Langzeitpflegeeinrichtungen leben, sind einem Risiko für Hautinfektionen ausgesetzt, die durch ausgewählte antimikrobielle Erreger verursacht werden, insbesondere wenn Hygienegewohnheiten (z. B. gründliches Händewaschen, Wechseln von Kitteln und Handschuhen) nicht ausreichen. Die Einhaltung der Infektionskontrollverfahren ist für die Kontrolle der antimikrobiellen Resistenz, die sich in diesen Situationen ausbreitet, unerlässlich.
Maßnahmen zur Risikominimierung (risk minimisation measure, RMM)	Nur Routine-RMM
Wichtiges identifiziertes Risiko: Pseudomembranöse Kolitis	
Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	Modul 2.4 – Nichtklinischer Überblick; Modul 2.7.4 – Zusammenfassung der klinischen Sicherheit. Wissenschaftliche Literatur
Risikofaktoren und Risikogruppen	Zusätzlich zur Verwendung von antimikrobiellen Substanzen machen bestimmte Wirts- und Umweltfaktoren Patienten anfällig für eine Kolitis mit <i>C. difficile</i> . Faktoren wie fortgeschrittenes Alter, Niereninsuffizienz, Aufnahme auf die Intensivstation, Schweregrad der Grunderkrankung sowie Umfeld (stationär vs. ambulant) und Dauer des Krankenhausaufenthalts spielen eine Rolle bei der Entwicklung von Erkrankungen im Zusammenhang mit <i>Clostridium difficile</i> (Clostridium difficile-associated disease, CDAD).
Maßnahmen zur Risikominimierung	Nur Routine-RMM
Wichtiges identifiziertes Risiko: Überempfindlichkeit	

Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	<p>Modul 2.4 – Nichtklinischer Überblick</p> <p>Modul 2.5 – Klinischer Überblick</p> <p>Modul 2.7.4 – Zusammenfassung der klinischen Sicherheit</p> <p>Wissenschaftliche Literatur</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Zu den Risikofaktoren, die eine Person einem erhöhten Risiko für eine unerwünschte kutane Arzneimittelreaktion aussetzen, gehören das auslösende Medikament, Begleitmedikamente, Grunderkrankungen und der Schweregrad solcher Erkrankungen. Die Prävalenz unerwünschter kutaner Arzneimittelreaktionen zeigt, dass Frauen stärker betroffen sind als Männer, obwohl Geschlechtsunterschiede von der Altersgruppe abhängen können.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	Nur Routine-RMM
Wichtiges potenzielles Risiko: Lebererkrankung	
Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	<p>Modul 2.4 – Nichtklinischer Überblick</p> <p>Modul 2.5 – Klinischer Überblick</p> <p>Modul 2.7.4 – Zusammenfassung der klinischen Sicherheit</p> <p>Wissenschaftliche Literatur</p>

Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Bei Patienten kann das Risiko hepatobiliärer Ereignisse aufgrund einer Grunderkrankung oder von Begleitmedikationen (z. B. parenterale Ernährung, Analgetika, Lipidsenker) oder von Alkohol-/IV-Drogenmissbrauch bestehen. Eine schwere Streptokokkeninfektion der Gruppe A, einschließlich Zellulitis, wurde mit Anomalien bei Leberfunktionstests in Verbindung gebracht. Patienten mit Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko für Leberschädigungen aufgrund der hohen Belastung durch nichtalkoholische Fettlebererkrankungen.</p> <p>Hepatobiliäre UE wurden in klinischen Studien häufiger bei Patienten berichtet, die bei Baseline erhöhte hepatobiliäre Werte aufwiesen, als bei Patienten, bei denen dies nicht der Fall war. Ein erhöhtes Risiko für eine hepatobiliäre Störung war mit keiner der standardmäßigen demografischen Variablen (Alter, Geschlecht oder ethnische Zugehörigkeit) assoziiert.</p> <p>Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung von Dalbavancin empfohlen. Bei fehlenden Daten zur Unterstützung einer Dosierungsempfehlung für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz ist bei der Verschreibung von Dalbavancin an solche Patienten Vorsicht geboten.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	Nur Routine-RMM
Wichtiges potenzielles Risiko: Otovestibuläre Toxizität	
Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	Wissenschaftliche Literatur
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Eine berufsbedingte Lärmexposition kann eine erhebliche Gefahr für das Gehör darstellen und es wird häufig berichtet, dass die häufigste Ursache für Hörprobleme, die Tinnitus auslösen, Lärmexposition ist. Medikamente sind häufig mit einem dauerhaften oder vorübergehenden Tinnitus verbunden. Alter und zugrunde liegende Erkrankungen oder Zustände wie Ohrinfektionen, Allergien, Kopf- und Halstrauma sind weitere Faktoren, die mit Tinnitus assoziiert sind.</p> <p>Die begleitende Anwendung mit ototoxischen Wirkstoffen (wie NSAR, Aminoglykoside, Amphotericin B, Diuretika, Chemotherapie oder narkotische Analgetika) kann ein Risikofaktor sein.</p>

	<p>Es wurde postuliert, dass Vancomycin das Hörsystem in einer Weise beeinflussen kann, die zu einer Verstärkung der üblichen Ototoxizität von Aminoglykosid-Antibiotika führt.</p> <p>In klinischen Studien der Phase II/III mit integriertem Dalbavancin wurden unerwünschte Ereignisse bei Patienten beurteilt, die begleitend Aminoglykoside erhielten. Bei den mit Dalbavancin oder dem Vergleichspräparat behandelten Patienten wurden keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Erkrankungen des Ohrs oder des Labyrinthus berichtet.</p> <p>Nierenfunktionsstörungen wurden als Risikofaktor für Ototoxizität berichtet. Vollständige audiologische Tests wurden bei Patienten in klinischen Studien der Phase I durchgeführt und umfassten 10 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Die Ergebnisse der audiologischen Beurteilung zeigen keinen Nachweis einer Ototoxizität.</p> <p>Ototoxizitätsdaten wurden auch in der pädiatrischen Studie DUR001-106 erhoben. Es wurden zwei UE aufgrund auffälliger akustischer Simulationstests (eines in Kohorte 2–6 Jahre und eines in Kohorte 6–11 Jahre) und zwei UE aufgrund auffälliger Audiogramme (eines in Kohorte 3 Monate bis 2 Jahre und eines in Kohorte 2–6 Jahre) berichtet. Alle vier Ereignisse waren nicht schwerwiegend und wurden als nicht mit dem Prüfpräparat zusammenhängend bzw. als unwahrscheinlich damit zusammenhängend beurteilt. Drei Ereignisse waren leicht und eines war von mittlerem Schweregrad. Ein Ereignis wurde durch zystische Fibrose und eine chronische Aminoglykosid-Anwendung in der Anamnese verfälscht. Ein Ereignis aufgrund eines auffälligen akustischen Simulationstests wurde als genesen/behoben und die verbleibenden Ereignisse wurden als unbekanntes Ergebnis berichtet.</p> <p>Im Allgemeinen war die Durchführung und Interpretation von audiologischen Tests bei dieser Patientenpopulation schwierig. Zu den Schwierigkeiten gehörte mangelnde Kooperation aufgrund von Alter und Grunderkrankung. Trotz dieser Einschränkungen gab es bei der Mehrzahl der Patienten keine Hinweise auf eine Ototoxizität (21/34, 62 %); für den Rest konnte keine Bestimmung vorgenommen werden, da 2 Patienten für eine Nachuntersuchung nicht mehr zur Verfügung standen, 4 nicht kooperativ waren, 4 zusätzliche Tests benötigten oder fehlende Rohdatenergebnisse hatten, 2 verzerrte otoakustische Emissionen aufwiesen, die ohne zusätzliche Tests</p>
--	--

	<p>schwer zu interpretieren waren, und 1 Patient eine Vorgeschichte hatte, die durch chronische Aminoglykosid-Anwendung verfälscht war.</p> <p>Darüber hinaus ist das Risiko einer Ototoxizität bei Kindern unter 1 Jahr ein potenzielles Risiko. Audiologische Tests wurden in der Studie DUR001-306 bei insgesamt 18 Kindern durchgeführt (1 in der Kohorte Geburt bis < 3 Monate; 6 in der Kohorte 2 bis < 6 Jahre; 4 in der Kohorte 6 bis < 12 Jahre; 7 in der Kohorte 12 bis 17 Jahre). Die Überprüfung der audiologischen Parameter bei Baseline und an Tag 28 bei allen getesteten Patienten (Gesamt- und Alterskohorte) zeigte kein offensichtliches Signal für Ototoxizität und die Testergebnisse an Tag 28 blieben innerhalb des klinisch normalen Bereichs. Es müssen keine Knochenleitungstests durchgeführt werden.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	Nur Routine-RMM
Wichtiges potenzielles Risiko: Nephrotoxizität	
Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	<p>Modul 2.7.4 – Zusammenfassung der klinischen Sicherheit</p> <p>Modul 2.4 – Nichtklinischer Überblick</p> <p>Modul 2.5 – Klinischer Überblick</p> <p>Wissenschaftliche Literatur</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Nephrotoxizität kann mit begleitend verabreichten nephrotoxischen Arzneimitteln wie NSAR, Antibiotika wie Aminoglykoside, Beta-Lactame oder Chinolone, ACE-Hemmer, Diuretika, PPI, Kontrastmittel oder Chemotherapie assoziiert sein. Die klinischen Informationen, die während der Behandlung mit Dalbavancin zur begleitenden medikamentösen Behandlung gewonnen werden, deuten nicht auf signifikante Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln hin, aber zukünftige Untersuchungen von Begleitbehandlungen mit Medikamenten, die nephrotoxisch (und/oder ototoxisch) sind, sind gerechtfertigt.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	Nur Routine-RMM
Wichtiges potenzielles Risiko: Hämatologische Wirkungen	

Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	Modul 2.5 – Klinischer Überblick Wissenschaftliche Literatur
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Akute Anämie hat eine bimodale Häufigkeitsverteilung, die hauptsächlich junge Erwachsene und Personen in ihren späten Fünfzigern betrifft. Zu den Ursachen bei jungen Erwachsenen gehören Trauma, Menstruation und ektopische Blutungen und Probleme akuter Hämolyse. Im gebärfähigen Alter ist es wahrscheinlicher, dass Frauen einen Eisenmangel entwickeln. Bei Menschen im Alter von 50 bis 65 Jahren ist die akute Anämie in der Regel die Folge eines akuten Blutverlusts zusätzlich zu einem chronischen anämischen Zustand. Dies ist bei Uterus- und GI-Blutungen der Fall. Neoplasie erhöht die Prävalenz mit jedem Lebensjahrzehnt und kann eine Anämie durch Blutungen, die Invasion von Knochenmark mit Tumor oder die Entwicklung einer Anämie in Verbindung mit chronischen Erkrankungen verursachen. Zu den infektiösen Ursachen der Anämie gehören virale (Hepatitis, infektiöse Mononukleose, Zytomegalievirus), bakterielle (Clostridia, gramnegative Sepsis) und protozoale (Malaria, Leishmaniose, Toxoplasmose) Infektionen sowie chronische Infektionen im Allgemeinen.</p> <p>Patienten, die begleitend andere Medikamente erhalten, die mit Leukopenie, einschließlich Neutropenie, assoziiert sind, könnten ein höheres Risiko haben. Zahlreiche Medikamente wurden mit Neutropenie, insbesondere zytotoxischer Chemotherapie, in Verbindung gebracht. Andere Medikamente in den höchsten Risikokategorien sind Thyreostatika, Makrolide und Procainamide. Andere mit Neutropenie assoziierte Antibiotika sind Penicillin, Cephalosporin, Vancomycin, Chloramphenicol, Gentamicin, Clindamycin, Doxycyclin, Flucytosin, Nitrofurantoin, Novobiocin, Minocyclin, Griseofulvin, Lincomycin, Metronidazol, Rifampicin, Isoniazid, Streptomycin, Thiacetazon, Mebendazol, Pyrimethamin, Levamisol, Ristocetin, Sulfonamide, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Quinacrin, Ethambutol, Dapson, Ciprofloxacin, Trimethoprim, Imipenem/Cilastatin, Zidovudin, Fludarabin, Aciclovir und Terbinafin.</p> <p>Medikamente, die bekanntermaßen eine Thrombozytopenie verursachen, sind Heparin, Thrombozyten-Glykoprotein (gp) IIb/IIIa-Hemmer (z. B. Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban), Chinin, Chinidin, Sulfonamide (Sulfa-Medikamente),</p>

	sulfaähnliche Medikamente, Chlorothiazid, Chloroquin, Rifampicin und Goldsalze.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Nur Routine-RMM
Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten mit Immunschwäche	
Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	Diese Patienten wurden aus dem klinischen Entwicklungsprogramm ausgeschlossen, um das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil in der beabsichtigten Patientenpopulation ohne den Störfaktor der Immunsuppression zu beurteilen. Infektionen bei immungeschwächten Patienten sind wahrscheinlich schwerwiegender mit mehr assoziierten Komplikationen und potenziellen Störfaktoren aufgrund einer begleitenden Chemotherapie und einer zugrunde liegenden Erkrankung. Darüber hinaus werden diese Patienten wahrscheinlich in sekundären oder tertiären Zentren mit einem höheren Risiko der Exposition gegenüber multiresistenten Organismen behandelt.
Erwartetes Risiko bzw. Folge der fehlenden Informationen	<p>Immungeschwächte Patienten können mit Infektionen vorstellig werden, die durch Organismen verursacht werden, die bei gesunden Personen nicht pathogen sind, und können daher möglicherweise ein anderes mikrobiologisches Profil haben als diejenigen, die die in klinischen Studien untersuchten Populationen betreffen; daher ist das Nutzenprofil in dieser Population möglicherweise nicht so gut charakterisiert.</p> <p>Population zur weiteren Charakterisierung nachbeobachtet:</p> <p>Patienten mit Nachweis einer signifikanten immunologischen Erkrankung, die durch Folgendes bestimmt wird: eine absolute Neutrophilenzahl von weniger als $500/\text{mm}^3$, Patienten, die dauerhaft Immunsuppressiva erhalten, und Patienten mit bekannter oder vermuteter HIV-Infektion mit CD4-Werten von weniger als $200/\mu\text{l}$ (oder mit einer früheren oder aktuellen AIDS-definierenden Erkrankung und unbekannter CD4-Zahl).</p> <p>Die routinemäßige Überwachung der Pharmakovigilanz auf mangelnde Wirksamkeit und Off-Label-Anwendung kann verwendet werden, um immungeschwächte Patienten zu identifizieren, die einen geringeren Nutzen aus der Behandlung mit Dalbavancin ziehen.</p>

Maßnahmen zur Risikominimierung	Nur Routine-RMM
Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung	
Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	<p>Patienten mit bekanntem Bilirubin-Wert von $> 2 \times$ obere Normgrenze wurden im klinischen Studienprogramm der Phase II/III von Vicuron ausgeschlossen. Diese Patienten waren in den Durata-Studien der Phase III, DUR001-301/302/303, zugelassen und pharmakokinetische Studien wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) wird keine Dosisanpassung von Dalbavancin empfohlen. Beim Verschreiben von Dalbavancin an Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B und C) ist Vorsicht geboten, da keine Daten zur Bestimmung der angemessenen Dosierung vorliegen (Fachinformation, Abschnitte 4.2, 5.2).</p>
Erwartetes Risiko bzw. Folge der fehlenden Informationen	<p>Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B und C) nicht nachgewiesen. Daher kann eine potenzielle Folge unvorhersehbare Pharmakokinetik, Unter- oder Überdosierung sein.</p> <p>Population zur weiteren Charakterisierung nachbeobachtet: Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	Nur Routine-RMM
Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten mit einer KrCl von < 30 ml/min, die eine Hämodialyse erhalten	
Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	<p>Patienten mit bekannter KrCl von ≤ 50 ml/min wurden im klinischen Studienprogramm der Phase II/III von Vicuron ausgeschlossen; diese Patienten waren in den Durata-Studien der Phase III, DUR001-301/302/303, zugelassen und pharmakokinetische Studien wurden bei Patienten durchgeführt, die eine Nierenfunktionsstörung aufweisen und Dialyse erhalten. Eine Dosisanpassung wird für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz empfohlen, wenn ihre KrCl</p>

	< 30 ml/min lautet und sie keine regulär geplante Nierendialyse erhalten (Fachinformation, Abschnitte 4.2, 5.2).
Erwartetes Risiko bzw. Folge der fehlenden Informationen	Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in dieser Population nicht nachgewiesen. Daher kann eine potenzielle Folge unvorhersehbare Pharmakokinetik, Unter- oder Überdosierung sein. Population zur weiteren Charakterisierung nachbeobachtet: Patienten mit einer KrCl von < 30 ml/min, die eine Hämodialyse erhalten
Maßnahmen zur Risikominimierung	Nur Routine-RMM
Fehlende Informationen: Anwendung bei Kindern	
Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	Kinder unter 18 Jahren wurden nicht in das klinische Programm für Erwachsene aufgenommen, mit Ausnahme von zwei 16-jährigen Teilnehmern, die in die Studie VER001-4 aufgenommen wurden. Ein pädiatrischer Prüfplan wurde mit dem pädiatrischen Ausschuss der EMA (PDCO) vereinbart, um ABSSSI in der Pädiatrie zu beurteilen, bevor die Marktzulassung in Europa eingeholt wurde, und die pädiatrischen Untersuchungen laufen. Zehn Jugendliche im Alter von 12 bis 16 Jahren wurden in die PK-Studie A8841004 und 34 Patienten im Alter von 3 Monaten bis 11 Jahren in die Studie DUR001-106 aufgenommen. Acht Patienten (Neugeborene bis Säuglinge < 3 Monate) mit Verdacht auf oder bestätigter bakterieller Infektion wurden in die PK-Studie DAL-PK-02 aufgenommen. Insgesamt wurden 198 Patienten mit ABSSSI von der Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren in die Studie DUR001-306 aufgenommen. Insgesamt trat in der Studie DUR001-306 bei einem geringen Anteil der Patienten ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (BBUE) auf (bei 8,9 % der Patienten im Dalbavancin-Einzeldosis-Arm, bei 9,0 % der Patienten im Dalbavancin-Zweidosis-Arm und bei 3,3 % der Patienten im Vergleichsarm). Es gab keine behandlungsbedingten SUE, keine behandlungsbedingten BBUE, keine BBUE, die zum Abbruch der Studienintervention oder der Studie führten, und keine SUE, die zum Tod im Dalbavancin-Einzeldosis- oder 2-Dosis-Arm führten. Die meisten BBUE waren leicht oder mittelschwer. Es

	<p>gab keinen nennenswerten Unterschied in der Sicherheit zwischen den Alterskohorten.</p> <p>Die Gesamtergebnisse zur Sicherheit aus den Studien DAL-PK-02, A8841004 und DUR001-106 stimmten mit denen überein, die für DUR001-306 berichtet wurden.</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dalbavancin zur Behandlung von ABSSSI wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis unter 18 Jahren nachgewiesen. Die Anwendung von Dalbavancin für diese Indikation wird durch Evidenz aus adäquaten und gut kontrollierten Studien bei Erwachsenen mit zusätzlichen pharmakokinetischen und durch Sicherheitsdaten von pädiatrischen Patienten unterstützt.</p> <p>Die empfohlene Dosis von Dalbavancin bei pädiatrischen Patienten mit ABSSSI mit einer $KrCl$ von 30 ml/min/1,73 m² und mehr ist ein Einzeldosis-Regime, das auf dem Alter und Gewicht des pädiatrischen Patienten basiert und als Einzelnfusion verabreicht wird.</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dalbavancin bei Kindern im Alter von < 3 Monaten ist bisher nicht erwiesen, daher kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.</p>
Erwartetes Risiko bzw. Folge der fehlenden Informationen	<p>Pädiatrische Patienten werden möglicherweise von Pädiatern empirisch behandelt. Somit ist eine Unterdosierung mit dem Risiko einer unzureichenden Behandlung der zugrunde liegenden Infektion oder eine Überdosierung möglich.</p> <p>Population zur weiteren Charakterisierung nachbeobachtet: Pädiatrische Patienten</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	Nur Routine-RMM
Fehlende Informationen: Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	
Nachweise für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	<p>Dalbavancin wurde nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen untersucht.</p> <p>Bei trächtigen Ratten oder Kaninchen wurden bei klinisch relevanten Expositionen von Dalbavancin keine behandlungsbedingten Missbildungen oder embryofetale Toxizität beobachtet.</p> <p>Die Behandlung von trächtigen Ratten mit Dalbavancin mit der 3,5-fachen menschlichen Dosis auf Expositionsbasis während</p>

	<p>der frühen embryonalen Entwicklung und von der Implantation bis zum Ende der Stillzeit führte zu einer verzögerten fetalen Reifung bzw. einem erhöhten fetalen Verlust. Dalbavancin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen rechtfertigt eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus.</p> <p>Dalbavancin wird in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Dalbavancin oder sein Metabolit in die Muttermilch übergeht; daher ist bei der Verabreichung von Dalbavancin an eine stillende Frau Vorsicht geboten.</p>
Erwartetes Risiko bzw. Folge der fehlenden Informationen	<p>Mögliche Auswirkungen auf den Fötus, z. B. Entwicklungs- oder angeborene Anomalien. Mögliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, z. B. frühe Fehlgeburt.</p> <p>Population zur weiteren Charakterisierung nachbeobachtet: Schwangere Frauen, die mit Dalbavancin behandelt werden.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	Nur Routine-RMM

II.C Entwicklungsplan nach der Zulassung

II.C.1 Studien, die Bedingungen der Marktzulassung sind

Es gibt keine Studien, die Bedingungen für die Marktzulassung oder spezifische Verpflichtung von Xydalba darstellen.

II.C.2 Andere Studien im Entwicklungsplan nach der Zulassung

Tabelle 3-27: Andere Studien im Entwicklungsplan nach der Zulassung

Studien-/Aktivitätstyp, Titel und Kategorie (1–3)	Zielsetzungen	Erwähnte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlich)
In-vitro-Überwachung zur Überwachung von Veränderungen	Identifizierung von wichtigen Pathogenen, die eine Resistenz gegen Dalbavancin	Surveillance-Programm zur Überwachung des Auftretens einer Resistenz gegen	Abgeschlossen	Fünfstufige Studie, die von Laboren durchgeführt wurde, die

Studien-/ Aktivitätstyp, Titel und Kategorie (1–3)	Zielsetzungen	Erwähnte Sicher- heitsbedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlich)
<p>der Empfindlichkeit wichtiger bezeichneter Krankheitserreger für fünf Jahre nach der Zulassung in den USA als Teil eines partiellen metabolischen Ansprechens (partial metabolic response, PMR). Die Studie umfasst auch Isolate, die von medizinischen Zentren in Europa gesammelt wurden.</p> <p>Kategorie 3</p>	<p>entwickelt haben, und Charakterisierung des Resistenzmechanismus bzw. der -mechanismen</p>	<p>Dalbavancin (falls vorhanden).</p>		<p>Überwachungsaktivitäten durchführen.</p> <p>Jährliche Berichte, die an Behörden zu übermitteln und öffentlich zugänglich zu machen sind.</p> <p>Die Ergebnisse des Überwachungsprogramms wurden jährlich in großen Kongressen und Fachzeitschriften zu Infektionskrankheiten vorgestellt und veröffentlicht.</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dalbavancin ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt und von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht wird. Gemäß der aktuell gültigen

Fachinformation von Dalbavancin sind die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

Dalbavancin ist zugelassen zur Behandlung von ABSSSI bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Monaten; es liegt keine pathogenspezifische Zulassung für Patienten mit begrenzten Therapieoptionen vor (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023). Für den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Abs. 1c SGB V mussten in-vivo- und in-vitro-Daten zur Wirksamkeit gegenüber gemäß der Indikatorliste des RKI relevanten multiresistenten Erregern vorgelegt werden. Dies erfolgte für Dalbavancin basierend auf den in-vitro-Daten zu MRSA (Advanz Pharma Germany GmbH 2023), die seitens des G-BA als ausreichend aussagekräftig eingeschätzt wurden (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023). MRSA wird auf der Erregerliste des RKI aufgeführt.

Die Anwendung von Dalbavancin unterliegt grundsätzlich einer strengen Indikationsstellung (Reserveantibiotikum) bei durch MRSA verursachten Infektionen, für die entsprechend der Indikatorliste des RKI keine oder nur limitierte klinisch gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dalbavancin stellt bei Erwachsenen insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen von Resistenzen gegenüber Linezolid und/oder Vancomycin eine bedeutende Therapieoption dar. Da für Kinder unter 8 Jahren neben Dalbavancin lediglich Vancomycin, Daptomycin und Ceftarolin als zugelassene, klinisch gleichwertige Therapieoptionen zur Behandlung einer durch MRSA-verursachten ABSSSI zur Verfügung stehen, besitzt Dalbavancin für diese Patientengruppe ebenfalls eine besondere Bedeutung (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu 3.4.1

Die Angaben zu den Anforderungen stammen aus der aktuell gültigen Fachinformation von Xydalba (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

Zu 3.4.2

Die Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden Anhang II-B und II-C der deutschsprachigen (EU) Produktinformation entnommen (Committee for Medicinal Products for Human Use 2022b).

Zu 3.4.3

Für die Anforderungen oder Einschränkungen an den sicheren und wirksamen Einsatz von Xydalba wurden die Informationen aus Anhang II-E und IV der deutschsprachigen (EU) Produktinformation herangezogen (Committee for Medicinal Products for Human Use 2022b).

Zu 3.4.4

Die Informationen zum RMP stammen aus der Zusammenfassung des EU Risk Management Plan zu Dalbavancin (Part VI: Summary of the Risk Management Plan) vom 14.12.2022 (Committee for Medicinal Products for Human Use 2022a). Zusätzlich wurden, sofern erforderlich, entsprechende Information aus der aktuell gültigen Fachinformation von Dalbavancin entnommen (Abbvie Deutschland GmbH Co. KG 2022).

Zu 3.4.5

Die Angaben zu den weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entstammen aus der Antragsbegründung für den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V eingereichten Unterlagen (Gemeinsamer Bundesausschuss 20.04.2023; Advanz Pharma Germany GmbH 2023).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abbvie Deutschland GmbH Co. KG (2022). Xydalba 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember 2022. (abgerufen am 03.07.2023).
2. Advanz Pharma Germany GmbH (2023). Anlage XIII Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1c SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel § 15a VerfO Reserveantibiotika. Dalbavancin. (abgerufen am 17.07.2023).
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (2022a). PART VI: SUMMARY OF THE RISK MANAGEMENT PLAN. SUMMARY OF THE RISK MANAGEMENT PLAN FOR XYDALBA (DALBAVANCIN). Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xydalba-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (abgerufen am 17.07.2023).
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (2022b). Xydalba, INN-dalbavancin hydrochloride. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xydalba-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 24.01.2023).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Dalbavancin. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/downloads/40-268->

9447/2023-04-20_AM-RL-XII_Dalbavancin_2023-R-001_TrG.pdf (abgerufen am 17.07.2023).

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.