

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Ceftolozan/Tazobactam (D-523 - D-526)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. August 2020  
von 10:31 Uhr bis 12:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Frau Dr. Dach  
Frau Escher  
Frau Rettelbach  
Frau Dr. Wendel-Schrief

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Trescher  
Frau Schweizer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shionogi GmbH:**

Frau Berhold  
Herr Volz

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV):**

Herr Prof. Dr. Eckmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Ostermann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI):**

Herr Prof. Dr. Fätkenheuer

Angemeldeter Teilnehmer der **Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Dr. Welte

Angemeldeter Teilnehmer der **Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG):**

Herr Prof. Dr. Wagenlehner

Angemeldeter Teilnehmer des **Uniklinikums Hamburg Eppendorf (UKE):**

Herr Prof. Dr. Kluge

Angemeldeter Teilnehmer des **Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG):**

Herr Prof. Dr. Weigand

Angemeldeter Teilnehmer des **Uniklinikums Schleswig-Holstein (UKSH):**

Herr Prof. Dr. Feldkamp

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:31 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA – – (akustisch nicht verständlich) Man hört mich nicht mehr.

(Die Anhörung wird neu gestartet.)

Wir machen einen zweiten Versuch; keine große Panik ist angesagt. Gestern Morgen hatten wir ähnliche Probleme.

Zum dritten Mal herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel, Stellungnahmeverfahren Antibiotikum nach § 35 a, frühe Nutzenbewertung. Wir haben hier vier Verfahren für den Wirkstoff Ceftolozan/Tazobactam (D-523 bis D-526) ... (akustisch unverständlich) des GKV-FKG. Dieses Gesetz enthält eine Privilegierung für Reserveantibiotika, sofern sie Kriterien des RKI erfüllen, an denen aber im Augenblick noch gearbeitet wird. Wir müssen deshalb hier das Nutzenbewertungsverfahren durchführen und werden uns dann im weiteren Verfahren auch mit der Fragestellung zu beschäftigen haben, was geschehen müsste, wenn die hier in Rede stehende Wirkstoffkonstellation möglicherweise die Kriterien, die, wie gesagt, in der Erarbeitung sind, für ein Reserveantibiotikum erfüllen würde.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen MSD Sharp & Dohme als pharmazeutischer Unternehmer, dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, der Deutschen Sepsis-Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Daneben gibt es noch eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin als separate Stellungnahme. Dann gibt es eine Stellungnahme von Pfizer Pharma GmbH, von Shionogi GmbH und eine des vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Wendel-Schrief, Frau Rettelbach, Frau Escher und Frau Dr. Dach anwesend sein, Herr Professor Dr. Eckmann von der DGAV. Herr Professor Dr. Ostermann von der DGHO müsste da sein.

(Zuruf: Der ist krank und kann nicht teilnehmen!)

– Okay, Herr Ostermann ist krank. – Herr Professor Fätkenheuer von der DGI, Herr Professor Welte von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Herr Professor Wagenlehner von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, Herr Professor Kluge vom Uniklinikum Hamburg-Eppendorf, Frau Trescher und Frau Schweizer von Pfizer, Frau Berthold und Herr Volz von Shionogi, Herr Professor Feldkamp vom Uniklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Herr Professor Weigand von der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG) und Herr Dr. Rasch vom vfa.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte in einem Einführungsstatement darzustellen, und dann würden wir in eine Frage- und-Antwort-Runde einsteigen.

Ich frage noch einmal: Verstehen Sie mich jetzt besser, weil ich gesehen habe, dass immer noch Abhackungen beklagt werden, oder geht es? Ich sehe, Herr Kaiser schreibt zuletzt: Ja. Dann hoffen wir, dass wir die Stabilisierung herbeigeführt haben. Wunderbar. Wir haben einige AG kurzfristig herausgeworfen, um Internetkapazitäten zu bekommen. – Frau Wendel-Schrief, Sie haben sich für die Einführung gemeldet. – Bitte schön.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Wir danken für die Möglichkeit dieser kurzen Einführung. Gerade weil wir uns nicht persönlich treffen können, will ich kurz meine Kolleginnen vorstellen, die heute mit mir im Raum sind, was man leider nicht mehr sehen kann. Da ist zunächst Frau Christina Dach, die maßgeblich an der Dossiererstellung beteiligt war, außerdem meine Kollegin Anja Rettelbach aus dem Bereich Market Access für Antiinfektiva, dann meine Kollegin Sibyll Escher, die den Bereich Medizin für Antiinfektiva bei uns leitet, und mein Name ist Jutta Wendel-Schrief; ich leite den Bereich Market Access bei MSD.

Bei intensiv medizinischen Behandlungen ist die Gefahr einer schweren bakteriellen Infektion für Patienten besonders hoch. Auf diesen Stationen ist zudem durch die regelmäßige und notwendige Antibiotikagabe auch die Resistenzsituation der Erreger höher. In solchen Situationen ist Ceftolozan/Tazobactam eine sehr wichtige Therapieoption. Das Reserveantibiotikum ist zur Behandlung von nosokomialen Pneumonien, postoperativen Bauchrauminfektionen und schweren Harnwegsinfektionen zugelassen.

Das heutige Nutzenbewertungsverfahren ist in zweierlei Hinsicht besonders. Klinikprodukte wie Ceftolozan/Tazobactam sind erst durch eine Änderung der G-BA-Verfahrensordnung im Jahr 2018 durch eine Änderung der Bemessungsgrenze generell in die AMNOG-Nutzenbewertung aufgenommen worden. Zum anderen hat der Gesetzgeber jüngst mit einer Gesetzesänderung festgelegt, dass Reserveantibiotika wie Ceftolozan/Tazobactam von der Vorlage eines vollen Nutzenbewertungsdossiers freigestellt werden können und ein Zusatznutzen automatisch als Beleg angesehen wird. Von dieser Neuregelung profitiert, wie Sie schon ausgeführt haben, Herr Hecken, Ceftolozan/Tazobactam allein aufgrund des Datums des Verfahrensstarts nicht. Dies stellt eine klare Benachteiligung dar.

Für das heutige Nutzenbewertungsverfahren sind daher nach unserer Auffassung drei Punkte von besonderer Bedeutung:

Erstens. Vor dem Hintergrund der zunehmend auftretenden Antibiotikaresistenzen ist die Versorgung mit neuen innovativen Antibiotika eine Herausforderung von nationaler, ja sogar von internationaler Bedeutung. Darauf weisen Politik und Fachwelt seit Jahren hin. Dies sollte sich auch in der Bewertung des Zusatznutzens abbilden.

Zweitens. Die Resistenzbildung unterscheidet dieses Therapiegebiet wesentlich von anderen und erfordert eine besondere Betrachtung der vorgelegten Evidenz. Daher ist hier ein patientenrelevanter Zusatznutzen bereits darin zu sehen, eine nicht unterlegene Wirksamkeit bei gleichzeitiger Effektivität bei resistenten Stämmen zu belegen. Nur mit dieser Kombination von klinischen Daten und In-vitro-Daten kann man der AMNOG-Systematik gerecht werden und vor allem die Resistenzsituation im deutschen Versorgungskontext abbilden. Das haben wir in unserem Dossier erstmals systematisch und vollumfänglich dargestellt.

Drittens. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss anhand der in Deutschland in der Klinik tatsächlich eingesetzten und in Leitlinien empfohlenen Therapiealternativen geschehen, um die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Vergleich praktisch umsetzbar zu halten. Ein Vergleich zu sämtlichen verfügbaren 36 Komparatoren ist nicht machbar.

Damit möchte ich auch schon zusammenfassen. Aufgrund der eingangs geschilderten, in vielerlei Hinsicht besonderen Situation von Reserveantibiotika sollten in der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam der Reservestatus und die Resistenzsituation neben den vorgelegten Daten ausreichend Berücksichtigung finden. Ceftolozan/Tazobactam wirkt explizit gegen zwei der drei gramnegativen Erreger, die laut WHO bezüglich Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika höchste Priorität

haben. Gleichwohl haben wir im Dossier dargestellt, dass aufgrund der klinischen Gleichwertigkeit und der deutlichen Überlegenheit bei den In-vitro-Daten für jedes Anwendungsgebiet der Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. – Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Wendel-Schrief, für Ihre einführenden Worte. Dass die Reserveantibiotikaentwicklung ein politisch wichtiges und auch vom G-BA akzeptiertes Ziel ist, ist selbstverständlich. Wir haben das auch in unserer Stellungnahme zum GKV-FKG deutlich gemacht. Vor diesem Hintergrund gibt es überhaupt keinen Dissens. Der Punkt ist, dass wir zu einem Zeitpunkt, zu dem die Regelungen des GKV-FKG noch nicht gegriffen haben, ... (akustisch unverständlich)

Wir müssen jetzt noch einmal abfragen: Ich frage noch mal: Keine Übertragung mehr, man hört gar nichts mehr. Das erfüllt die Anforderungen an eine Anhörung nicht. Wir schreiben jetzt noch einmal rund. Für diejenigen, die mich hören: Wir werden in zehn Minuten noch einmal einen Neustart probieren, ansonsten können wir das vergessen. Dann müssten wir die Anhörung insgesamt absagen und abblasen. Ich bitte um Verständnis. Wir versuchen, noch einige Leute herauszuwerfen und ein anderes technisches Konstruktum einzurichten. Wir werden uns in zehn Minuten wieder bei Ihnen melden.

(Unterbrechung von 10:53 Uhr bis 11:04 Uhr)

Wir warten im Augenblick auf zehn Personen, die uns noch fehlen, und dann geht es in wenigen Sekunden weiter. – Okay. Dann können wir, glaube ich, wieder starten. Entschuldigung für diese Unterbrechung, aber wir scheinen in Berlin generelle Internetprobleme zu haben.

Frau Wendel-Schrief hatte gerade eingeführt, und ich hatte daraufhin gesagt, die Entwicklung von Reserveantibiotika und die Bekämpfung von Resistenzsituationen sind selbstverständlich ein Anliegen, das nicht nur den Gesetzgeber und die WHO bewegt, sondern auch den Gemeinsamen Bundesausschuss. Vor diesem Hintergrund ist nicht die entscheidende Frage, ob wir die Entwicklung von Reserveantibiotika befördern wollen, sondern die Frage: Wie gehen wir jetzt mit dem hier in Rede stehenden Wirkstoff Zerbaxa um, der 14 Tage vor Inkrafttreten der gesetzlichen Privilegierungen in den Markt gekommen ist? Vor diesem Hintergrund interessiert mich, auch mit Blick auf den weiteren Umgang im weiteren Verfahren mit dem Wirkstoff eine Frage, die ich an die klinischen Sachverständigen habe: Mich würde interessieren, ob nach Ihrer Einschätzung Zerbaxa als Reserveantibiotikum angesehen werden kann, immer mit den Unwägbarkeiten, weil wir die endgültigen Kriterien alle noch nicht kennen. Wenn Sie Ja sagen, sehen Sie einen möglichen Status als Reserveantibiotikum für alle vier vorliegenden Indikationen, oder gibt es möglicherweise die Notwendigkeit, dass Binnendifferenzierungen vorgenommen werden? Die zweite Frage, die auch ganz wichtig ist, ist die Frage: Wie gehen wir in dieser Übergangszeit mit der Bewertung um? Auch an die klinischen Sachverständigen: Können die lokalisationsübergreifenden In-vitro-Daten valide Aussagen über die Resistenzlage bei den jeweiligen Indikationen geben? Frau Wendel-Schrief hat eben darauf Bezug genommen. Das wäre meine erste Frage an die klinischen Sachverständigen. – Ich würde darum bitten, dass Sie uns Wortmeldungen durch ein X im Chat übermitteln. Ich habe die erste Wortmeldung von Herrn Professor Fätkenheuer von der DGI. – Bitte schön, Herr Professor Fätkenheuer.

**Herr Prof. Dr. Fätkenheuer (DGI):** Guten Tag an alle zusammen. Vielen Dank erst einmal, dass ich hier die Sicht der Infektiologen darstellen kann. – Ich möchte direkt auf Ihre Frage eingehen. Wird Zerbaxa als Reserveantibiotikum in der klinischen Medizin angesehen? Ich glaube, hier kann man ein ganz klares und eindeutiges Ja sagen. Es ist ein Medikament, das wir bereits zur Verfügung haben und

einsetzen. Gerade vonseiten der Infektiologie sind wir sehr darauf bedacht, dass Medikamente/Antibiotika wirklich nach dem Prinzip der Antibiotic Stewardship, also des Einsatzes nur da, wo wirklich ein Antibiotikum notwendig ist, geschieht, und dass Breitspektrum-Antibiotika insbesondere für solche Patienten und für solche Situationen zurückgehalten werden, die nicht anders zu lösen sind. Das trifft auch für das Zerbaxa zu, und ich kann Ihnen sagen – ich glaube, das würden alle Kollegen bestätigen –, dass das ein Medikament ist, das wir auch jetzt schon sehr restriktiv einsetzen. Es ist ein Charakteristikum für Reserveantibiotika in der klinischen Praxis, dass wir die für die schwerstkranken Patienten zurückzuhalten versuchen, und das erfolgt bei dem Zerbaxa ganz klar auch, weil wir diese Medikamente nicht dadurch schnell verlieren wollen, dass sich durch unvorsichtigen Einsatz Resistenzen bilden.

Zur zweiten Frage, die Sie zur Verlässlichkeit der In-vitro-Daten gestellt haben: Auch da würde ich ein ganz klares Ja sagen. Wir haben hier verlässliche Daten und richten uns nach diesen Daten, auch in der klinischen Praxis. Es ist so: Wenn wir einen schwerkranken Patienten haben und eine Antibiotikatherapie beginnen müssen, dann ist die in der Regel kalkuliert oder empirisch, das heißt, wir kennen den Erreger noch nicht. Wir haben nur eine Vorstellung, welche Erreger möglich sind, die den Patienten besonders gefährden, und suchen uns da eben Antibiotika aus, die für diese Situation geeignet sind. Dann kommt nicht in allen Fällen, aber wenn wir Glück haben in vielen Fällen, ein Erreger aus dem Labor zurück, wird identifiziert und die Therapie genau auf diesen Erreger ausgerichtet, um eine möglichst gezielte Therapie zu haben. So gehen wir in der klinischen Praxis vor und deshalb sind diese mikrobiologischen Daten für die Auswahl der Medikamente von allergrößter Bedeutung. – Vielleicht erst einmal so viel zu Ihren Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Fätkenheuer. – Jetzt habe ich Herrn Professor Feldkamp, Herrn Professor Welte, Herrn Professor Wagenlehner und Frau Bickel. – bitte schön, Herr Feldkamp.

**Herr Prof. Feldkamp (UKSG):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Guten Morgen erst einmal. Ich möchte das, was Herr Professor Fätkenheuer gesagt hat, mit einem aktuellen klinischen Beispiel etwas untermauern. Das war ein Patient, den wir am Ende mit Ceftolozan/Tazobactam behandeln mussten, aber erst am Ende, das heißt, wirklich erst als Reserveantibiotikum. Sie haben auch die verschiedenen Indikationen angesprochen, die hier getestet werden. Ich würde das sogar noch viel weiter sehen, wenn Sie das klinische Beispiel sehen, das ich Ihnen jetzt sage. Ein transplantiertes Patient, der unter Immunsuppression ist, also eine schwierige infektiologische Situation hat, hat ein Kniegelenksempyem erlitten. Wir haben mit einem normalen Antibiotikum angefangen, zu therapieren und haben dann einen Pseudomonas, der intermediär nur noch mit Carbapenem zu behandeln war, gefunden und zunächst mit Carbapenem angefangen. Weil wir nicht mit ausreichenden Wirkspiegeln in die Kniegelenkhöhle hineinkommen, müssen wir weitere antibiotische Therapien zur Verfügung haben. Das heißt, ein intermediär wirksames Carbapenem hat es nicht geschafft, diesen Patienten zu therapieren. Wir standen also kurz davor, dass das gesamte Kniegelenk mit einer zusätzlichen Synovektomie ausgeräumt werden musste. Das wäre ein Riesenproblem für den Patienten geworden.

In dem Moment konnten wir das Ceftolozan/Tazobactam als absolutes Reserveantibiotikum einsetzen. Wir haben dann Spiegel in der Gelenkhöhle erreicht, die es uns erlaubt haben, diesen Pseudomonas zu therapieren, und wir konnten den Patienten damit wirklich heilen. Das heißt also, bei uns in der Klinik ist es total wichtig, hier noch eine Möglichkeit zu haben. Diesen Patienten hätten wir ohne eine andere antibiotische Therapie chirurgisch angehen müssen. Das wäre unter Immunsuppression wahrscheinlich alles sehr schwierig gewesen. Hier hatten wir eine Möglichkeit, dem Patienten mit einem neueren

Antibiotikum zu helfen, und das ist ein ganz klarer Zusatznutzen für den Patienten, der jetzt wirklich wieder laufen kann, was vorher nicht möglich war. – Das nur zum Reservestatus. Auf jeden Fall ist das ein Reserveantibiotikum, das in dieser Situation einen großen Zusatznutzen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Feldkamp. – Jetzt Herr Professor Welte, dann Herr Professor Wagenlehner, Frau Bickel, Herr Kaiser, Frau Hager, Frau Behring. – Herr Welte, bitte.

**Herr Prof. Dr. Welte (PEG und DGP):** Sehr geehrter Herr Hecken! Vielen Dank für die Einladung. Ich stehe immer für das Themengebiet der Pneumonie, für die nosokomiale Pneumonie und die beatmungsassoziierte Pneumonie. Ich kann mich den Vorrednern anschließen. Hier hat das Ceftolozan/Tazobactam einen klaren Status als Reserveantibiotikum. Etwa zwei Drittel bis drei Viertel aller Infektionen sind gramnegative Infektionen in diesem Feld, davon etwa 10 bis 20 Prozent, je nach lokaler Resistenzsituation, mehrfach resistent oder sogar multiresistent. Hier brauchen wir ein breites Portfolio an Reserveantibiotika, um der jeweiligen Resistenz Herr zu werden.

Ich will aber noch einen Punkt in die Diskussion bringen. Resistenzgesteuerte Therapie scheint immer zu heißen: Wir haben erst ein mikrobiologisches Ergebnis und setzen nach dem Antibiogramm die Therapie an: Das stimmt für die Intensivmedizin nur sehr bedingt. Wenn wir schwerkranke Patienten haben, wissen wir, dass wir mit zu später Therapie ein hohes Risiko haben, Komplikationen und den Tod in Kauf zu nehmen. Deshalb machen wir in diesen Fällen eine empirisch breite Initialtherapie, die sich an der generellen Resistenzsituation der Einheit orientiert. Auch hier ist in speziellen Situationen Ceftolozan/Tazobactam ein Reserveantibiotikum, das wir nutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Welte. – Jetzt Herr Professor Wagenlehner.

**Herr Prof. Dr. Wagenlehner (PEG):** Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte zu den Harnwegsinfektionen Stellung nehmen. Auch ich kann mich dem bisher Gesagten der Vorredner ganz explizit anschließen. Vielleicht noch einmal zu den Reserveantibiotika: Ganz klar auch aus urologischer und infektiologischer Sicht, aus harnwegsfunktiologischer Sicht ist Ceftolozan/Tazobactam ein wichtiges Reserveantibiotikum. Wie auch bei den Pneumonien sind wir darauf angewiesen, dass wir mehrere Reserveantibiotika zur Verfügung haben. Wir sehen allein an den Carbapenemen, die praktisch über die letzten Jahre als einzige Reserveantibiotikaklasse verwendet wurden, dass wir bereits einen zu hohen Antibiotikaselektionsdruck haben und Resistenzen erzeugen.

Für die Harnwegsinfektionen gilt Ähnliches wie für die nosokomiale Pneumonie. Wir haben es im bakteriellen Spektrum bei den komplizierten Harnwegsinfektionen, bei der Pyelonephritis, in über drei Viertel der Fälle mit Enterobakterien zu tun, teilweise resistenten Enterobakterien wie klebsiellen oder gramnegativen non-fermentierten Erregern wie Pseudomonas Aeruginosa, sodass wir hier mit Ceftolozan/Tazobactam aufgrund des antibakteriellen Spektrums ein Antibiotikum zur Verfügung haben, das es uns erlaubt, auch im multiresistenten Bereich tätig zu werden.

Ich kann Ihnen wie Herr Feldkamp auch einen Fall vorstellen. Vielleicht noch ein Wort dazu: Häufig haben wir das bei uns in der Urologie in Gießen eingesetzt. Es ist sehr selten, dass das eingesetzt wird. Wir haben das über die letzten Jahre in zwei Fällen bzw. bei zwei unterschiedlichen Patienten eingesetzt. Ein Patient war ein typischer Patient, der sich mit rezidivierender Urosepsis vorgestellt hat, mit Nierenbeckenausgusssteinen beidseits, mit mehreren Kathetern, wo wir tatsächlich sehen konnten, dass der Pseudomonas Aeruginosa, nachdem er getestet wurde, resistent gegen alle zur Verfügung

stehenden Antibiotika war, nur noch auf Ceftolozan/Tazobactam angesprochen hat und wir diesen Patienten häufiger sehen und bei der rezidivierenden Urosepsis auch empirisch bzw. kalkuliert in diesem Fall mit Ceftolozan/Tazobactam therapieren konnten. Dieser Patient wäre ohne diese Möglichkeit, ohne diese Option, sehr wahrscheinlich an seiner rezidivierenden Urosepsis verstorben, sodass ich denke, dass auch für die Harnwegsinfektionen gilt, dass man Ceftolozan/Tazobactam sicherlich als Reserveantibiotikum eingruppiert werden kann. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wagenlehner. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Eckmann, der wahrscheinlich als Kliniker auch noch zu der Eingangsfrage Stellung nehmen möchte. Dann Frau Bickel, Herrn Kaiser, Frau Hager und Frau Ludwig. – Bitte schön, Herr Professor Eckmann.

**Herr Prof. Dr. Eckmann (DGAV):** Vielen Dank. – Guten Tag noch einmal, Herr Hecken und an alle anderen. – Vieles haben meine Kollegen schon gesagt. Der antibiotische Selektionsdruck auf die Carbapeneme ist auch in Deutschland gestiegen. Ich möchte aus Sicht der Bauchrauminfektion kurz Stellung nehmen. Hier ist es so, dass wir eine sehr große Gruppe von Patienten mit im Krankenhaus erworbenen Bauchrauminfektionen haben, auch als Folge von Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen. Bei diesen Patienten ist das Risiko, die Infektion mit resistenten Erregern verursacht zu haben, sehr hoch. Wir haben mit dem Ceftolozan/Tazobactam ein Medikament, das in der Zulassungsstudie, die ich in der Publikation mitbetreuen durfte, einen sehr hohen Anteil von Patienten hatte, die ganz speziell diese resistenten Erreger, in diesem Falle ESBL-bildende E.-Colistämme, hatten. Das hat dort genauso gut wie das Meropenem abgeschnitten. Da können wir eine Checkbox machen, das wirkt unter diesen Umständen, und der Anteil war sogar sehr hoch. Da würde ich dem IQWiG-Gutachten widersprechen, die sagten, es wäre niedrig, bei 10 Prozent, 12 Prozent dieser Patienten gibt es wenig Antibiotika-Studien, die so einen hohen Anteil haben. Auch wir haben das Medikament als Reserveantibiotikum sehr segensreich in einigen Fällen eingesetzt. Ich würde auch sagen, nicht mehr als fünf in den letzten zwei Jahren, wo wir aber, genau wie die anderen Kollegen, mit dem Rücken zur Wand standen, weil die bisherigen Alternativen nicht gewirkt haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Eckmann. – Jetzt Frau Bickel, Herr Kaiser, Frau Hager, Frau Behring, Frau Ludwig. – Bitte schön, Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker bezüglich der In-vitro-Daten. Es ist so, dass diese In-vitro-Daten lokalisationsübergreifend erhoben wurden. Macht das einen Unterschied bei der Resistenzbestimmung? – Das ist meine erste Frage.

Die zweite Frage ist auch eine Frage an die Kliniker. In der IQWiG-Nutzenbewertung findet sich bei allen Bewertungen für die verschiedenen Indikationsbereiche in Bezug auf die In-vitro-Daten ein Satz, der heißt: Ein Vorteil, basierend auf In-vitro-Daten, ist grundsätzlich vorstellbar in einer Situation, in der der neue Wirkstoff eine hohe Wirksamkeit zeigt, die im Anwendungsgebiet der bisher verfügbaren Wirkstoffe jedoch nahezu keine Wirksamkeit zeigen. Das hört sich für mich an, als müsste ein Reserveantibiotikum ein absolutes Alleinstellungsmerkmal haben. Würden Sie das so teilen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Das war die Frage, die auch Frau Behring stellen wollte, deshalb können wir die streichen. – Herr Professor Welte, Sie hatten sich zur Antwort gemeldet.



**Herr Prof. Dr. Welte (PEG und DGP):** Ich beginne einmal mit der zweiten Frage. Das würde ich nicht so sehen. Wir brauchen ein Portfolio an Reserveantibiotika. Wir haben unterschiedliche Resistenzen, unterschiedliche Resistenzmechanismen, unterschiedliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften. Also, wie gelangt das Antibiotikum ins Gewebe? Wie reichert es im Gewebe an, in welchen Geweben reichert es an? Das bedarf für unterschiedliche Organsysteme und unterschiedliche klinische Situationen unterschiedliche Substanzen.

Damit komme ich zu Ihrer ersten Frage: Ceftolozan ist ein Cephalosporin, eine Substanzgruppe, die wir sehr gut kennen und die gewisse Vorteile hat, die wir von anderen Cephalosporinen kennen und die hier auch gelten. Also: Die ... (akustisch unverständlich) Gewebskonzentrationen mehr oder minder praktisch in allen Geweben, und damit sind die Resistenzbestimmungen, die Sie gesehen haben, die Resistenzdaten auf die meisten Infektionsorte mit ganz wenigen Ausnahmen zu übertragen, und Cephalosporine haben von allen Substanzen eines der besten Sicherheitsportfolios. Das sind Substanzen, die generell eine sehr hohe Nutzennebenwirkungsrate haben. Das heißt auf gut Deutsch: Natürlich muss man infektionsgerecht therapieren, aber Sie haben hier eine Substanz, die zumindest für bestimmte Resistenzsituationen in allen Indikationen, die wir heute besprechen, ausreichende Gewebsspiegel und damit Effektivität erzeugt. – Ich hoffe, dass ich damit Ihre Frage beantwortet habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Welte. – Jetzt habe ich noch Herrn Fätkenheuer dazu und Herrn Professor Wagenlehner. – Herr Professor Fätkenheuer und Herr Professor Wagenlehner noch zu diesem Komplex, dann geht es weiter mit Herrn Kaiser.

**Herr Prof. Dr. Fätkenheuer (DGI):** Vielen Dank. – Kurz zu dem Thema Reserveantibiotika: Es kann aus klinischer Sicht nicht die Forderung sein, dass die Definition eines Reserveantibiotikums dadurch geschieht, dass es keine andere Behandlungsmöglichkeit außer diesem einen Medikament gibt. Das trifft in der Praxis zum jetzigen Zeitpunkt Gott sei Dank fast nie zu, und das gilt es auch, zu verhindern; denn wenn wir wirklich nur eine Substanz haben, die wirksam ist, dann besteht immer die Gefahr, dass sich auch hiergegen Resistenzen entwickeln. Wir brauchen also ganz klar immer ein Portfolio von mehreren Substanzen, die als Reserveantibiotika dienen können. – So viel dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Herr Professor Wagenlehner.

**Herr Prof. Dr. Wagenlehner (PEG):** Ich kann das ebenfalls unterstützen. Ich sagte eingangs, wenn wir nur noch ein Antibiotikum zur Verfügung haben, das sahen wir mit den Carbapenemen, dann nimmt dort der Antibiotikaselektionsdruck binnen kürzester Zeit – und man kann das sogar auf Intensivstationen messen – innerhalb von wenigen Wochen, Monaten so zu, dass gerade bei Pseudomonas unter der Therapie Resistenzen gezüchtet werden, sodass es ganz wichtig ist, dass wir hier mehrere Optionen zur Verfügung haben.

Noch einmal zu der Frage, weil die In-vitro-Bestimmungen mehrere Infektionselemente abgebildet haben: Ich denke, man muss sich vor Augen führen, wo wir sind. Wir sind hier bei den schweren Infektionen. Wir sind bei den Sepsis-Infektionen, und hier ist auch die Urosepsis eine Infektionselemente, die so zu sehen ist, wie die anderen Infektionen. Sie kennen die Diskussionen, ob man vielleicht bei bestimmten Infektionen mit niedrigeren Dosen oder mit einer höheren MHK arbeiten kann. Das trifft auch bei den Harnwegsinfektionen, bei diesen schweren Infektionen sicherlich nicht so zu. Ich denke, das muss man unterscheiden. Wir sind hier nicht bei der unkomplizierten Zystitis, sondern bei den schweren Infektionen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Bickel, ich gehe davon aus, dass damit Ihre Frage beantwortet ist?

**Frau Bickel:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Herr Kaiser, bitte, danach Frau Hager, Frau Ludwig, Frau Groß.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank, Herr Hecken, für das Wort. – Als Vorabbemerkung, weil es zu Beginn um das Thema Reserveantibiotikum ging und Sie, Herr Hecken, darauf hingewiesen haben, in welcher Situation das aktuelle Verfahren stattfindet und wie dieses Verfahren zu werten ist: Auch das IQWiG begrüßt die Antibiotikaentwicklung und insbesondere, dass Reserveantibiotika zur Verfügung gestellt werden. Es hält es genauso für wichtig, dass es mehrere Reserveantibiotika gibt bzw. dass mehrere Antibiotika zur Verfügung stehen sollten.

Die Frage, die wir beantworten, ist eine andere. Das ist die Frage, ob dieses neue Arzneimittel – das übrigens schon länger auf dem Markt ist – in dieser Situation einen Zusatznutzen hat, gerade nicht unter diese bisherige Regelung gefallen ist. Um sich noch einmal vor Augen zu führen, was das bedeutet: Wenn diesem Arzneimittel ein Zusatznutzen anerkannt wird, ist das gleichbedeutend damit, dass man sagt: Die anderen Antibiotika, die anderen Reserveantibiotika sind schlechter als dieses Arzneimittel in dieser Nutzenbewertung. Das ist etwas, was man sich vor Augen führen muss.

Die Schlussfolgerung, die Frau Bickel eben beschrieben hat, dass der Satz zu den In-vitro-Daten auf die Reserveantibiotikadefinition zu führen wäre, ist dem IQWiG-Bericht nicht zu entnehmen. Das sehen wir auch nicht so. Selbstverständlich ist das kein Kriterium für ein Reserveantibiotikum, dass es ansonsten keine wirksamen Therapien gibt; da sind wir völlig einer Meinung mit den beschriebenen Äußerungen, auch der klinischen Sachverständigen. Was wir hier beschrieben haben, ist, dass, wenn man in einer Zusatznutzenbewertung gegenüber anderen Reserveantibiotika einen Vorteil ableiten möchte, eine solche Situation entsteht. Das ist also ein ganz wichtiger Unterschied. Es geht hier überhaupt nicht um eine Definition von Reserveantibiotika.

Der Hersteller hat in seiner Einleitung beschrieben, dass man bei den In-vitro-Daten nicht jede Substanz untersuchen könnte. Das ist sicherlich richtig, ist auch nicht erforderlich. Ganz sicher muss man keine Kolibris untersuchen, also Dinge, die in der Regel überhaupt nicht oder nur sehr, sehr selten, insbesondere in Deutschland, angewandt werden. Wenn man sich das aber anschaut, ist zum Beispiel die Kombinationstherapie Zeftazidim und Avivactam nicht Gegenstand der Untersuchung gewesen, bei der wir zum Beispiel davon ausgehen – und dazu könnten sich die externen Sachverständigen gegebenenfalls auch positionieren –, dass das eine Antibiotikakombination ist, die mit nahezu identischem Anwendungsgebiet wie das hier zu bewertende Arzneimittel ein ganz relevanter Komparator ist; und der ist in der vorliegenden In-vitro-Untersuchung überhaupt nicht untersucht worden. Man weiß also nicht, wie bei diesen Isolaten das neue Arzneimittel gegenüber einem anderen seit mehreren Jahren zur Verfügung stehenden Reserveantibiotikum tatsächlich wirksam ist. Insofern ist das an der Stelle aus unserer Sicht unvollständig.

Zu der Frage der Notwendigkeit indikationsübergreifender Isolate, die Sie auch gestellt haben, Herr Hecken, weil das sicherlich für zukünftige Verfahren eine Relevanz hat: Ich glaube, da müsste man zunächst erst einmal zwei Fragen beantworten. Das könnte man, indem man sich die Daten entsprechend anschaut. Die erste Frage ist, ob es zwischen den verschiedenen Indikationen eine unterschiedliche Verteilung der Keime gibt. In diesen insgesamt über tausend Isolaten sind verschiedene Keime

isoliert worden, und die Frage ist: Ist der Anteil von Keim A, B und C bei der Pneumonie anders als der Anteil von A, B und C bei urologischen Infektionen? Wir sind hier, völlig klar, nur bei den schwerwiegenden Infektionen. Das ist die erste Frage, die man beantworten muss.

Die zweite Frage, die man beantworten muss, ist: Selbst wenn das gleich ist, ist bei den Keimen A, B und C jeweils der Anteil resistenter Keime unterschiedlich zwischen den Lokalisationen. Das ist deshalb wichtig, weil man wissen muss, ob innerhalb der jeweiligen Lokalisation ein ganz bestimmter Keim eine größere Bedeutung hat als bei einer anderen Lokalisation. Also, die Frage an den Hersteller ist: Warum wurde eine solche Auswertung nicht mit den Stellungnahmen nachgereicht? Man hätte das mit den Daten machen können. Offensichtlich liegen die Lokalisationsinformationen vor. Die Frage an die externen Sachverständigen wäre jetzt: Gibt es eine unterschiedliche Verteilung der Keime und einen unterschiedlichen Anteil von resistenten Keimen, abhängig von der Lokalisation, unabhängig davon, ob man eine solche indikationsübergreifende In-vitro-Auswertung sinnvoll oder nicht sinnvoll findet. Da waren die Sachverständigen uneins. Aus der Pneumologie wurde das durchaus als ein sinnvolles Vorgehen angesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Wir haben jetzt von den Klinikern als Erstes Professor Welte und Professor Fätkenheuer. Ich würde aber zunächst Frau Dach von MSD zu der ersten Frage von Herrn Kaiser das Wort geben. – Frau Dach, bitte.

**Frau Dr. Dach (MSD):** Wir sind bei der Darstellung der In-vitro-Daten dem Vorschlag des G-BA gefolgt, der angemerkt hat, dass die In-vitro-Daten in klinischen Isolaten von Leiterregern erhoben werden sollten, also Erregern, die für die Indikation typisch sind. Das haben wir im Dossier so umgesetzt. Es ist im Übrigen auch so, dass in die EUKAST-Grenzwerte, also die Grenzwerte, die für die Kategorisierung der Ergebnisse herangezogen werden, indikationsspezifische klinische Daten einfließen, dann aber indikationsübergreifend in den EUKAST-Grenzwerten berücksichtigt werden. Aus dem Grund haben wir uns dazu entschieden, nicht nach Infektionsort zu unterscheiden, sondern das Ganze erregerspezifisch darzustellen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dach. – Dann Herr Professor Welte und Herr Professor Fätkenheuer. – Herr Welte, bitte.

**Herr Prof. Dr. Welte (PEG und DGP):** Herr Kaiser, vielen Dank für Ihren Kommentar. – Ich glaube, zwischen uns, den Experten, und unserer Sicht und Ihrer Sicht gibt es vielleicht ein Missverständnis, und das betrifft den Begriff „Zusatznutzen“. Wie aus den vorherigen Beiträgen schon vielfach festzustellen ist, ist unser Ziel, dass wir ein Portfolio an Antibiotika für die Resistenzsituation haben und dass wir nicht nur eines haben, das wir dann immer benutzen, weil – das haben Herr Wagenlehner und Herr Eckmann schon ausgeführt – wir dann in kürzester Zeit wieder Resistenzen erzeugen. Wir sind eigentlich zufrieden, wenn ein Reserveantibiotikum einem anderen Reserveantibiotikum gleichwertig ist, das nicht dasselbe tut. Die Resistenzsituation für Ceftazidim und Avibactam im Vergleich zu Ceftolozan/Tazobactam ist nicht in allen Bereichen gleich, gerade nicht im Bereich der Breitspektrum Beta-Laktamasen oder einer Reihe von Pseudomonas-Resistenzen.

Wie man das in klinischen Studien tun sollte, alle Substanzen, die es im Portfolio der Reserveantibiotika gibt, in einen Vergleich einzubeziehen, das halte ich für sehr schwierig. Ich finde, dass die Firmen – das trifft nicht nur für MSD heute zu, das haben auch Pfizer und Shionogi gemacht – etwas richtig gemacht haben, wenn sie den Goldstandard – und das ist nun mal ein Carbapenem und in erster Linie Meropenem –, wenn Sie den zum Standard Ihrer Prüfung erhoben haben. Was die Unterschiedlichkeit von Resistenzen oder überhaupt von Erregerkonstellationen an verschiedenen Infektionsorten angeht:

Ja, da gibt es unterschiedliche Erregerverteilungen, aber die sind nicht vorhersehbar. Alle Erreger, die in der In-vitro-Statistik aufgeführt worden sind, können in jedem der genannten Infektionsorte vorkommen, auch wenn sie das in unterschiedlicher Häufigkeit tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Welte. – Dann Herr Professor Fätkenheuer, dann Herr Kaiser mit einer Frage oder Anmerkung. – Herr Fätkenheuer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Fätkenheuer (DGI):** Vielen Dank. – Noch einmal ganz kurz zu dem Thema Zusatznutzen: Ich kann das nur unterstreichen, was Herr Welte gerade gesagt hat. Es gibt aus meiner Sicht aber noch einen anderen Gesichtspunkt. Beim Zusatznutzen muss man fragen: für wen? Für den Patienten, der mit einer Standardbehandlung genauso gut abschneidet, der keinen hochresistenten Erreger hat, den man isolieren kann, ergibt sich primär erst einmal kein erkennbarer Zusatznutzen, für uns als Ärzte schon. Das hat Herr Welte gerade ausgeführt. Aber es gibt auch die Patienten –, dafür wurden eben schon Beispiele genannt –, die resistente, hochresistente Erreger haben. Diese Patienten können nur mit einem solchen Medikament behandelt werden; sie könnten vielleicht auch mit dem Ceftazidim/Avibactam, das gerade genannt worden ist, behandelt werden. Aber wir brauchen beide oder noch mehrere. Wir schauen uns in der Klinik die In-vitro-Daten genau an, was uns die Mikrobiologen sagen, was am besten wirksam ist, und richten uns dann in der individuellen Therapie für den einzelnen Patienten danach. Also, für den einzelnen Patienten ist ein enormer Zusatznutzen vorhanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Fätkenheuer. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank. – Ich glaube, wir haben jetzt herausgearbeitet – und auch da sind wir nicht unterschiedlich –, dass bei den Antibiotika das Entscheidende und Wichtige ist, dass es mehrere Antibiotika gibt; dafür sorgt die Zulassung. Das Arzneimittel ist zugelassen, es ist in Deutschland verordnungsfähig. Es ist offensichtlich nicht Ihre Aussage, dass dieses Arzneimittel grundsätzlich gegenüber den anderen Reserveantibiotika zu bevorzugen ist, weil es besser abschneidet, sondern dass es eine Möglichkeit eröffnet, in bestimmten Situationen auf verschiedene Arzneimittel zurückgreifen zu können; gar kein Unterschied in der Einschätzung, aber das ist eben nicht der Zusatznutzen nach der Nutzenbewertung. Das ist vermutlich genau der Punkt, den der Gesetzgeber mit dem fiktiven Zusatznutzen erwähnt hat, was aber etwas anderes ist.

Ich habe noch einen Punkt, der eben aufgetaucht ist, zu den verschiedenen Arzneimitteln zu Ihnen, Herr Welte, die in einer Studie nicht untersucht werden könnten. Es geht überhaupt nicht darum, jedes Antibiotikum in der Studie zwingend zu untersuchen, insbesondere nicht zu sagen, dass man zum Beispiel zehn Arme oder so etwas braucht. Aber es gibt Studien im Antibiotika-Bereich und auch in anderen Bereichen der Medizin, in denen die sogenannte best verfügbare Therapie genannt wird, was sehr nah an der Definition ist, die Sie und die anderen beschrieben haben, dass man eine ausgerichtete Therapie machen soll, zunächst eine empirische, dann eine Deeskalation, möglicherweise nach einem entsprechenden Antibiogramm, wo auch die lokalen Gegebenheiten berücksichtigt werden.

Wir haben die Firma Shionogi vertreten, und die Firma Shionogi hat als Teil der Zulassung eine solche Studie gegen best available Therapy durchgeführt, und da gibt es wie gesagt im Antibiotikabereich auch andere Beispiele. Die Begründung in der Studie von der Firma Shionogi, die man der Publikation entnehmen kann, ist unter anderem, weil es individuelle Unterschiede lokal, teilweise sogar auf einer Hospitalebene gibt. Das ist völlig im Einklang mit Antibiotic Stewardship und völlig im Einklang mit den Leitlinien in Deutschland. Es ist auch völlig im Einklang damit, wie die Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft etc. sind, also zu schauen: Wie ist eigentlich die lokale Situation? Wie ergibt sich daraus

die empirische oder kalkulierte Therapie, je nachdem, an welcher Position man sich findet? Wie machen wir weiter, wenn wir das individuelle Antibiogramm haben? Man kann so etwas in einer Studie machen, das ist mehrfach durchgeführt worden. Das ist an dieser Stelle unser Punkt, dass man so etwas machen sollte; denn ansonsten wird man dem nicht gerecht, was man selber fordert, nämlich nach individuellen Gegebenheiten bestmöglich zu behandeln. Vielleicht kann die Firma Shionogi ihre Studie einmal kommentieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Ob die Firma Shionogi das tun wird, überlassen wir ihr. – Frau Bickel noch dazu, dann habe ich Herrn Welte und Herrn Wagenlehner mit Kommentaren, dann geht es weiter mit Frau Hager, Frau Ludwig, Frau Groß. – Frau Bickel noch dazu.

**Frau Bickel:** Ich weiß nicht, ob da möglicherweise ein Missverständnis besteht. Wir haben als G-BA nicht nur Reserveantibiotika als zVT bestimmt, sondern das war eine patientenindividuelle Therapie, abhängig vom Erregerspektrum etc. Außerdem würde ich jetzt gerne die Kliniker fragen: Ist Meropenem auch ein Reserveantibiotikum? Dagegen haben wir In-vitro-Daten, und diese In-vitro-Daten zeigen Vorteile.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt Herrn Welte und Herrn Wagenlehner, die können das vielleicht in ihre Antwort aufnehmen. – Herr Welte.

**Herr Prof. Dr. Welte (PEG und DGP):** Das, was Herr Kaiser gesagt hat, und das, was Frau Bickel fragt hat, sind die kontroversen Punkte in der infektiologischen Wissenschaft überhaupt. Zunächst zu Herrn Kaiser: Diese Shionogi-Studie, die Sie nennen, das sind Real-World-Studien. Natürlich können Sie das so machen. Die Schwierigkeit liegt darin, dass das keine randomisierten kontrollierten Studien mehr sind, und die Vergleichbarkeit der einzelnen Studienarme in Bezug auf ein Antibiotikum wird immer schwieriger, je mehr klinische Situationen Sie haben. Sie erzeugen in solchen Real-World-Studien – so ist das infektiologische Leben nun mal – zehn, 15, 20 verschiedene Szenarien. Wie man die dann noch miteinander vergleicht, das halte ich für sehr, sehr schwierig. Auch die Real-World-Studie von Shionogi ist hart kritisiert worden, weil sie Gruppen erzeugt, die am Ende überhaupt nicht mehr vergleichbar sind, sondern ganz andere Grundbedingungen haben.

Zur Frage: Ist Meropenem eigentlich ein Reserveantibiotikum? Nun, da kann man zwischen Theorie und Praxis unterscheiden. Theoretisch ja, in der Praxis ist es mit der zunehmenden Resistenzentwicklung immer mehr dahingekommen, dass es kein Reserveantibiotikum mehr ist, auch weil es in verschiedensten Beobachtungsstudien immer bessere Ergebnisse gezeigt hat als die Penicillin- und Cephalosporin-Kombinationen. Das hat zu einem Überverbrauch von Carbapenemen geführt, der international die Resistenzentwicklung wieder extrem getrieben hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Professor Wagenlehner zu diesem Punkt, dann Herr Kaiser; Herr Kaiser zu den RCTs und dann machen wir in der Rednerliste weiter. – Bitte schön, Herr Professor Wagenlehner.

**Herr Prof. Dr. Wagenlehner (PEG):** Ich kann mich dem anschließen, was Herr Welte gesagt hat. Ich beginne vielleicht mit dem Meropenem. Auch ich sehe das so, theoretisch ja, aber wir haben in der Vergangenheit gesehen, da wir hier keine weiteren Substanzen hatten, dass Meropenem so langsam diesen Reserveantibiotikumstatus fast verloren hat, weil das letzten Endes über die Maßen verbraucht wurde. Deshalb brauchen wir hier parallele Antibiotika, die es uns erlauben, Carbapeneme zu sparen, also eine Carbapenem-sparende Antibiotikapolitik zu betreiben.

Vielleicht noch zu dem Studiendesign im Vergleich zu best available Therapy: Ich denke schon, dass das, wenn man das historisch in der Entwicklung infektiologischer Studien sieht, sicherlich ein sehr interessanter Weg ist und war. Herr Welte hat bereits auf die Problematik solcher Studien hingewiesen. Es kommt noch dazu, dass diese Studien, wenn sie speziell nur bei hochresistenten Erregern durchgeführt werden, sehr schwer durchzuführen sind. Sie kennen vielleicht Plazomicin oder Kaogen, die als Firma an dieser Studie mehr oder weniger gescheitert sind. Wenn man sich alles anschaut, was der Vergleichsarm bei best available Therapy ist, dann kommt man in der überwiegenden Mehrzahl aller Studien eigentlich dazu, dass das fast immer Carbapeneme sind. Diese Studien wurden in unterschiedlichen Bereichen durchgeführt, und in den meisten Fällen wurden 95 Prozent Carbapeneme verwendet, sodass man wieder in einer Situation ist, in der man fast einen homogenen Vergleichsarm vor sich hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wagenlehner. – Jetzt Herr Rasch zum Punkt von Herrn Kaiser, dann Herr Kaiser zu den RCTs, dann Frau Hager, Frau Ludwig, Frau Groß. – Herr Rasch, bitte.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Danke schön. – Ich möchte Herrn Kaiser bei der Zusatznutzenanerkennung in einem Punkt widersprechen. Ich meine, der Logik von Herrn Kaiser folgend, müsste bei jeder Zusatznutzenanerkennung seitens des G-BA das neue Arzneimittel automatisch eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen und regelhaft gegenüber der zVT vorzuziehen sein. Das ist selbst bei anderen Therapiegebieten nicht so einfach und auch kein Automatismus. Bei Antibiotika sehen wir das noch einmal ganz anders. Unabhängig davon, dass für die Reserveantibiotika gemäß den neuen Regelungen keine Nachweise zum Zusatznutzen eingereicht werden müssten und sich der Zusatznutzen allein durch den Reservestatus ergibt, gilt schon seit längerer Zeit gemäß der Nutzen-V, dass bei der Nutzenbewertung der Antibiotika bei der Bewertung des Zusatznutzens die Resistenzsituation zu berücksichtigen ist. Das heißt für uns, wie es die Kliniker bislang auch eindrücklich einstimmig beschrieben haben, der Zusatznutzen kann durchaus aus dem Reservestatus und der Möglichkeit der Auswahl der Alternativen abgeleitet werden. Das heißt nicht, dass das neue Antibiotikum die einzige Option sein muss und auch regelhaft gegenüber allen anderen Optionen der zVT in jedem Fall zu bevorzugen ist. So ist unsere Sicht. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Den Punkt von Herrn Rasch lasse ich insofern unkommentiert, als dass er von der Definition eines Zusatznutzens ausgegangen ist, die ich in meinem Redebeitrag nicht gemacht habe. Insofern lasse ich das, wie gesagt, unkommentiert. – Mir geht es um den Punkt RCT, weil wir möglicherweise, Herr Welte, von unterschiedlichen Studien sprechen. Ich spreche nicht von nicht randomisierten sogenannten Real-World-Data – wobei alles eine reale Welt ist, die findet an realen Patienten mit tatsächlicher Behandlung statt –, sondern ich spreche zum Beispiel von der CREDIBLE-CR-Studie, die eine randomisierte Studie ist. Da ist nach den entsprechenden Lokalisationen auch stratifiziert worden. Man kann so etwas machen, man kann so etwas auch randomisiert machen. Es ist, wie gesagt, mehrfach durchgeführt worden. Da müssen wir jetzt nicht weiter ins Detail gehen, ich wollte nur den Studienamen nennen, damit wir da keine Missverständnisse haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. Wir haben noch viel Zeit. Wir haben anschließend Mittagspause, und da können wir noch diskutieren. – Frau Hager, Frau Ludwig, Frau Groß. – Frau Hager, bitte.

**Frau Hager:** Mich würde von der Firma MSD interessieren, warum Sie für Ihr Antibiotika keinen Antrag auf Reservetherapeutikum bei der EMA gestellt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hager. – Wer macht das von MSD? – Frau Escher, bitte.

**Frau Escher (MSD):** Es lag nicht in unserem Ermessen, einen Antrag bei der EMA zu stellen. Man muss sagen, dass Ceftolozan/Tazobactam gegen zwei der drei von der WHO zertifizierten Erreger als Reserveantibiotikum wirksam ist. Das sind die multiresistenten Pseudomonaden und dort auch die Carbapenem-resistenten Pseudomonaden. Die WHO hat anhand der AWaRe-Kategorie Zerbaxa als Reserveantibiotikum klassifiziert. Der zweite Erreger gegen den Ceftolozan/Tazobactam laut WHO wirksam ist, sind die ESBL-produzierenden Enterobacterialis, sodass es zumindest nach WHO-Kriterien den Reservestatus voll erfüllt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hager, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Hager:** Danke schön, ja. – Ich habe noch eine kurze Rückfrage. Allerdings ist es auch bei der WHO so, dass das Arzneimittel in der Essential Medicines List in der Kategorie Reserve noch nicht aufgenommen wurde, in der AWaRe ja, aber nicht in der Essential Medicines List.

**Frau Escher (MSD):** Darf ich dazu kurz noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Escher (MSD):** Die WHO-Liste Essential Medicines List dient speziell als Empfehlung, welche Mittel in einem Entwicklungsland verfügbar sind. Im Moment ist Ceftolozan/Tazobactam dort noch nicht aufgenommen, und diese Liste trifft keine Aussage über den Reservestatus des Antibiotikums. Das ist speziell die AWaRE-Liste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hager, ist das jetzt okay, oder haben Sie noch eine Frage?

**Frau Hager:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Ludwig, bitte.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe eine Frage zum Komparator in den urologischen Anwendungsgebieten, und zwar wird hier sehr betont, dass Ceftolozan/Tazobactam bei der kalkulierten Therapie nur bei sehr schweren Infektionen benutzt wird, und es wird immer vom Komparator Meropenem gesprochen. In den urologischen Anwendungsgebieten wurde aber Levofloxacin als Komparator verwendet. Ich frage mich, wie die Kliniker das aufgrund der aktuellen Resistenzlage bei den Chinolonen sehen, ob Levofloxacin tatsächlich der geeignete Komparator bei der kalkulierten Therapie bei sehr schweren Infektionen wäre oder sein sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Wagenlehner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wagenlehner (PEG):** Ich kann dazu Stellung nehmen. Ich denke, das muss man historisch sehen. Natürlich würde man heutzutage aufgrund der jetzt vorliegenden Resistenzsituation einen anderen Komparator wählen. Diese Studie wurde 2009 designt und 2011 bis 2013 durchgeführt. Dort

gab es schlicht und einfach eine andere Antibiotikaresistenzsituation, auch im Hinblick auf die Fluorchinolone. Nun gab es bei den Fluorchinolonen noch andere Ereignisse, die die Anwendung reduziert haben. Ich denke, damals, vor zehn Jahren, als keine Studien bei Harnwegsinfektionen zumindest mit neuen Antibiotika durchgeführt wurden, war dies die erste sehr gut gemachte Studie, die mit einem an sich sehr guten und neuen Design, auch mit einer hohen Antibiotikadosierung von Levofloxacin und mit einer hohen Patientenzahl von über tausend Patienten mit Harnwegsinfektionen gestartet ist. Historisch gesehen kann man das erklären. Auch heutzutage ist es so, dass die Chinolone in höherer Dosierung bei komplizierten Infektionen, bei Pyelonephritis, noch sehr häufig gegeben und angewandt werden. Man wird sie nicht mehr bei der Sepsis einsetzen. Das haben wir in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in der S2k-Leitlinie betont. Sie haben aber noch ihren Stellenwert bei einer großen Anzahl an komplizierten Harnwegsinfektionen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wagenlehner. – Frau Ludwig eine Nachfrage.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe dazu eine Nachfrage, eigentlich zwei Fragen. Auch damals war es schon so, wenn wir uns jetzt in die Vergangenheit begeben würden, dass man die kalkulierte Therapie sehr individuell nach der lokalen Resistenzlage machen sollte. Auch damals war es so, dass schon Resistenzen gegen Chinolone bekannt waren. Da frage ich mich, ob wirklich in allen Studienzentren Levofloxacin bei diesen schweren Infektionen das Mittel der Wahl war. Bei den nicht so ganz schweren Infektionen, über die wir noch nicht gesprochen haben, die auch vom Anwendungsgebiet umfasst sind – – Das sehe ich ganz klar, die sind vom Anwendungsgebiet umfasst. Aber würde bei weniger schweren Harnwegsinfektionen a) tatsächlich Ceftolozan/Tazobactam ... (akustisch unverständlich) Es ist durchaus so, dass Levofloxacin seine Berechtigung hat, aber als Komparator zu Ceftolozan/Tazobactam.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte dazu? – Herr Wagenlehner.

**Herr Prof. Dr. Wagenlehner (PEG):** Ich glaube, ich hatte im vorigen Beitrag ausgeführt, dass damals die Resistenzsituation gegenüber Fluorchinolonen signifikant niedriger war, als wir das heutzutage sehen. Wenn diese Studien aufgesetzt werden, schaut man sich an, was in den internationalen Leitlinien empfohlen wird, weil das mehrere Regionen waren. Diese Studie wurde weltweit durchgeführt. Vor zehn Jahren war das noch so, dass Fluorchinolone an erster Stelle auch für schwerste Harnwegsinfektionen, also für die Urosepsis, empfohlen waren. Das hat sich in den letzten Jahren geändert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wagenlehner. – Jetzt noch ergänzend Frau Rettelbach.

**Frau Rettelbach (MSD):** Herr Professor Wagenlehner hat es gerade angedeutet: Bei den Leitlinien geht es letztlich darum, gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung zu stellen. Levofloxacin gehörte dazu. Das heißt, wir haben das, was die klinischen Studien betrifft, als patientenindividuelle antibiotische Therapie berücksichtigt. Aber ich möchte noch einmal darauf hinweisen, die Welt dreht sich weiter, und auch deshalb haben wir aus diesem Grund den Zusatznutzen nicht aus den klinischen Daten abgeleitet, sondern aus den In-vitro-Daten. Bei den In-vitro-Daten haben wir sämtliche Komparatoren, die uns aktuell in der deutschen Leitlinie zur Verfügung gestanden haben, getestet und daraus den Zusatznutzen abgeleitet. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rettelbach. – Jetzt hat sich Herr Welte noch dazu gemeldet. – Herr Professor Welte.



**Herr Prof. Dr. Welte (PEG und DGP):** Die eben angesprochene Frage, was eigentlich die Initialtherapie ist – Ich will das noch einmal klarmachen: Bei jeder schwereren Infektion ist in der Regel die Initialtherapie empirisch. Für die wenigsten Initialtherapien haben wir bereits einen Erregernachweis und eine Resistenz, weil das einfach Zeit braucht. Die Frage, wie viel Resistenz generell auf einer Station in einer Lokalität eine breitere Initialtherapie nötig macht, ist heftig umstritten. Wir haben uns in der europäischen Pneumonieleitlinie zum Beispiel darauf geeinigt, zu sagen: Wenn in den letzten Monaten 15 Prozent Resistenz für einen Erreger nachweisbar waren, dann muss die Initialtherapie breiter Resistenzspektren einbeziehen. Aber das ist alles nicht wirklich gut datenevaluiert, und zwischen den einzelnen Ländern gibt es extreme Unterschiede. Die Amerikaner haben sich nicht auf dasselbe Ticket begeben. Das macht es in Studien ausgesprochen schwieriger, zwischen Zentren zu vermitteln, die ein höheres Sicherheitsbedürfnis im Hinblick auf die Resistenz Ausgangslage haben, und solchen, die weniger Bedürfnis haben. Das wiederum führt zu dem, was Herr Wagenlehner vorhin gesagt hat. Deshalb landet man immer wieder bei dem Carbapenem, weil das unter Berücksichtigung der Carbapenemresistenzen immer noch das Antibiotikum ist, das uns das höchste Sicherheitsgefühl verschafft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Welte. – Ich frage jetzt Frau Ludwig: Ist das jetzt okay, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

**Frau Dr. Ludwig:** Das ist okay, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ludwig. – Frau Groß, Frau Wenzel-Seifert, Frau Bickel. – Bitte schön, Frau Groß.

**Frau Groß:** Ich habe zwei Fragen zum Indikationsgebiet komplizierte intraabdominelle Infektionen. Wir haben schon festgestellt, dass es hier vornehmlich um wirklich schwer erkrankte Patienten geht, unter anderem auch solche mit Sepsis. In den klinischen Studien waren wenige bzw. keine Patienten eingeschlossen, bei denen eine Sepsis vorlag. Wie kann man dann als Kliniker sicher sein, dass man die richtige Dosis wählt, dass die Gewebepenetration gewährleistet ist? – Das ist eine Frage.

Die zweite Frage geht auch in die Richtung, und zwar geht es um die unterschiedlichen Heilungsraten, also cure rates, sagt die EMA, bei Infektionen, die vom Appendix bzw. vom Colon ausgehen. Die waren unterschiedlich. Die Infektionen, die vom Appendix ausgehen, sind wohl eher die leichteren und die, die vom Colon ausgehenden, die schwereren. Da waren die Heilungsraten dann auch deutlich niedriger. Ist das nicht vielleicht doch ein Hinweis darauf, dass es im Ort der Lokalisation Unterschiede gibt, was die Resistenzen betrifft? – Diese beiden Fragen hätte ich gern von den Klinikern beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Groß. – Wer möchte von den Klinikern? – Herr Professor Eckmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Eckmann (DGAV):** Vielen Dank für die beiden Fragen. Ich beginne einmal mit der letzteren, der unterschiedlichen Sterblichkeit bei Appendix und Colon: Ja, das stimmt. Das liegt aber an der Krankheitsschwere. Die Appendizitis ist insgesamt in der Diagnostik zum Zeitpunkt der Operation früher identifiziert als eine schwere Bauchrauminfektion im Sinne einer Colonperforation. Das bedeutet, dass die Patienten mit der Colonperforation häufiger versterben, das stimmt. Aber das liegt nicht daran, dass das Antibiotikum nicht penetriert, sondern dass die Fokussanierung, also der chirurgische Anteil sehr viel komplexer ist als bei der Appendizitis, bei der die Appendektomie eigentlich die Therapie der Wahl ist, die sich leicht und elegant machen lässt. Hier ist die Komplexität des chirurgischen Eingriffs unterschiedlich. Oft ist es so, dass man bei den Bauchrauminfektionen sagen muss: Der Wert des Antibiotikums ist da, der ist auch belegt, aber im Gegensatz zu urologischen Infektionen, auch zur

Pneumonie, hat hier die chirurgische Infektion einen dramatischen Einfluss auf das Outcome der Patienten; daher die Unterschiede. Es hat also nichts damit zu tun, dass Ceftolozan/Tazobactam schlechter ins Colon penetriert als in die Appen, sondern das hat etwas mit der Chirurgie zu tun.

Der erste Punkt ist interessant und offen, also, Bauchrauminfektionen, unterschiedliche Penetration. Wie kann man bei der Sepsis sicher sein, dass man richtig dosiert? Das ist eine Frage, die in den letzten zehn Jahren die gesamte Infektiologie – ich will nicht sagen – überragt, aber sehr stark beeinflusst. Das Stichwort heißt hier: TDM, Therapeutisches Drug Monitoring. Wir versuchen in den letzten Jahren immer mehr, jeden Tag individuell beim Patienten Antibiotikaspiegel zu messen und einen direkten Rücklauf zu bekommen, ob die Dosierung bezüglich unseres Ziels angemessen, zu niedrig oder zu hoch ist, um kontinuierlich deutlich über der minimalen Endkonzentration zu bleiben. Das hat Aspekte der Chirurgen, also, wie viel an Gramm man gibt, aber auch Aspekte der kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Applikation von Antibiotika.

Da sind wir bei den Bauchrauminfektionen nicht anders als die urologischen oder die anderen Sepsisformen in einer Phase, in der wir gern mehr Informationen hätten. Deutschlandweit wird das leider nur in sehr wenigen Zentren kontinuierlich für die Antibiotika angeboten, die wir gerne untersuchen würden. Die Klassiker Vancomycin und Aminoglykoside gibt es seit vielen Jahren, aber Beta-Lactam-Antibiotika, die kontinuierliche Steuerung der Therapie, ist eine echte Herausforderung, die uns noch bevorsteht und die letztlich nur in deutschlandweiten Zentren wie zum Beispiel in Jena von Herrn Hagel durchgeführt wird. Da stimme ich Ihnen zu. Die richtige Dosierung in der Sepsis kennen wir bei den Patienten manchmal nicht. Wir gehen empirisch hinein, und wir adaptieren am Zustand des Patienten, wie stark der septische Schock ist, wie hoch der Volumenverlust ist, wie das Nierenversagen ist, also eine sehr individuelle Entscheidung, bei der wir auch 2020 noch nicht so weit sind, wie wir gerne wären. Aber das ist unabhängig vom Medikament Ceftolozan/Tazobactam. Das gilt für die anderen auch. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann habe ich Herrn Professor Fätkenheuer und dann Herrn Weigand für die Sepsis-Gesellschaft. – Zunächst Herrn Fätkenheuer, dann Herr Weigand.

**Herr Prof. Dr. Fätkenheuer (DGI):** Danke schön. – Ich möchte diese Frage etwas allgemeiner beantworten. Wenn man sieht, wie die Diskussion hier erfolgt, glaube ich, haben wir eine Besonderheit bei den Infektionskrankheiten, die diese Erkrankungen von allen anderen Erkrankungen hervorhebt. Wir haben immer zwei Seiten, einen Patienten und die Lokalisation der Infektion beim Patienten, die Wirtsfaktoren durch Immunsuppression usw., also viele Patientenfaktoren, und wir haben einen Erreger oder sogar mehrere.

Diese beiden Dinge müssen wir in der klinischen Praxis immer gemeinsam ins Blickfeld nehmen. Das ist in klinischen Studien extrem schwierig. Darüber haben wir eben schon diskutiert. In der klinischen Praxis gehen wir so vor, dass wir uns den Patienten anschauen, versuchen, eine Diagnose zu stellen, meinetwegen Pneumonie oder Harnwegsinfektionen als Ursache des Fiebers oder der Sepsis, die der Patient hat, und dann versuchen wir, die entsprechende Ursache, also den Erreger, zu behandeln. Für die Entscheidungsgrundlage, wie wir dabei vorgehen, brauchen wir genau das, was in den Studien zu Zerbaxa gemacht worden ist: Wir brauchen die Gewissheit, dass das Medikament in unterschiedlichen Indikationen zunächst einmal sicher angewendet werden kann – das sehen wir bei den großen randomisierten Studien –, und wir brauchen die In-vitro-Daten – wir brauchen sie aus den Studien, wir brauchen sie aber auch vom einzelnen Patienten –, die uns zeigen, dass das infrage stehende Medikament tatsächlich bei diesem Patienten mit einem vielleicht resistenten oder multiresistenten Erreger wirksam

ist. Das ist das Besondere an der Infektionskrankheit. Ich denke, das durchzieht die ganze Diskussion, die wir hier führen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Weigand, bitte.

**Herr Prof. Weigand (DSG):** Ich darf vielleicht noch unterstreichen, was Herr Eckmann gesagt hat, dass die Art und die Größe des Eingriffs bei Kolonchirurgie eine andere ist als bei perforierter Appendix und dass das natürlich den Outcome unterscheidet. Ich hatte ein wenig das Gefühl, hinter der Frage, ob die Dosis von Ceftolozan/Tazobactam versus Meropenem ausreicht, steckt, ob es dort auch im Vergleich zur Pneumonie nicht unterdosiert ist. Wir messen zum Beispiel für Meropenem seit einer gewissen Zeit Antibiotikaspiegel, also TDM. Da muss ich sagen: Wenn wir die Dosis adaptieren, adaptieren wir in der Sepsis oder im septischen Schock, eher nach unten. Wir müssen deutlich häufiger die Dosis reduzieren als erhöhen.

Insofern glaube ich, kann man für den Bauchraum nicht zwingend sagen, es ist dann immer unterdosiert und man hätte höher arbeiten müssen. Vielleicht kann ich aus Sicht der Sepsis oder des septischen Schocks noch etwas zu der best available therapy sagen und das unterstreichen, was meine Vorredner gesagt haben. Wenn man die Argumentationskette über verschiedene Studien zieht, dann ist eigentlich der best available comparator immer das Meropenem. Das kann man aus verschiedenen Studien zur nosokomialen Pneumonie, aus retrospektiven Datenbanken usw. immer herausnehmen, sodass wir aus Sicht der Sepsis oder des septischen Schocks mit einem anderen Komparator Meropenem dort nicht so glücklich gewesen wären wie jetzt bei dem vergleichenden Meropenem, zumindest im Bauchraum in der Pneumonie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Weigand. – Eine Nachfrage von Frau Groß, dann Frau Wenzel-Seifert und Frau Bickel. – Frau Groß, bitte.

**Frau Groß:** Der Hintergrund der Frage ging eher dahin, ob man angesichts der Unwägbarkeiten Ceftolozan bei einer kalkulierten Therapie oder eher bei einer gezielten Therapie einsetzen würde, wenn man diese Informationen so nicht hat. In welcher klinischen Situation würde man es einsetzen? Bereits in der kalkulierten Therapie oder erst bei der gezielten Therapie, wenn man einen resistenten Erreger nachgewiesen hat?

**Herr Prof. Weigand (DSG):** Darf ich darauf antworten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Prof. Weigand (DSG)** Vielleicht kann man sagen, dass wir insgesamt im Jahr in unseren operativen Intensivstationen vielleicht zehnmal eines der – ich sage einmal – neuen oder Reserveantibiotika einsetzen. Dazu passen einerseits Zerbaxa und Ceftazidim-Avibactam. Was ist die kalkulierte Therapie? Ich kann sagen, zu mir kommt ein Patient, von dem ich nichts weiß. Er kommt von draußen aus Heidelberg, und dann würde man es nicht einsetzen. Aber es ist so, dass wir häufig Vorbefunde haben, dass wir wissen, dass Patienten schon im Vorfeld zum Beispiel mit einem resistenten Pseudomonas oder mit einem ESBL kolonisiert waren, wo wir auch schon wissen, dass der auf Zerbaxa geht. Wenn diese Patienten im septischen Schock oder in der Sepsis zurückkommen und wir schon wissen, dass nur noch ein sehr eingeschränktes Spektrum auf die Keime wirksam ist, wo der Patient vorher kolonisiert war, dann wissen wir zwar nicht, dass das der Keim ist, der den septischen Schock auslöst, aber es besteht durchaus eine gute Möglichkeit. Bei diesen Patienten würden wir es auf jeden Fall einsetzen, und sicherlich haben wir das schon gemacht und machen das auch so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Weigand. – Jetzt habe ich Herrn Professor Welte und Herrn Professor Eckmann, dann würde es mit Frau Wenzel-Seifert, Frau Bickel und Frau Ludwig weitergehen, und dann müssen wir langsam die Kurve kriegen. – Bitte schön, Herr Welte.

**Herr Prof. Dr. Welte (PEG und DGP):** Es gab zwei genannte Kategorien; aus meiner Sicht gibt es drei. Es gibt empirisch, es gibt gezielt, aber es gibt auch die dritte Kategorie, und die ist empirisch unter dem Verdacht einer vorliegenden Resistenzsituation. Für diese und die kalkulierte ist Ceftolozan/Tazobactam ein Medikament. Für die empirische Therapie ohne Vorliegen des Verdachts von Resistenzsituationen, sei es aus generell lokalen oder aus patientenspezifischen Erwägungen, gebe es dann keine Indikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Welte. – Herr Professor Eckmann.

**Herr Prof. Dr. Eckmann (DGAV):** Es zählt die individuelle Patientenkonstellation; das ist entscheidend. Meine Kollegen haben es schon gesagt: Es zählt die Patientenkonstellationen, empirisch oder gezielt. Ja natürlich, beides sind Indikationen oder die drei, die Herr Welte aufführte, zwei von den drei, aber daran hängt das nicht. Es hängt an der Indikation. Die Indikation hängt am Patienten und nicht an der Indikationsart, empirisch oder kalkuliert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eckmann. – Frau Groß, ist das jetzt okay?

**Frau Groß:** Die Frage wurde beantwortet. Die Frage wurde beantwortet. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Groß. – Dann Frau Wenzel-Seifert, Frau Bickel, Frau Ludwig.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** In meiner Frage geht es auch noch einmal um die intraabdominellen Infektionen. Wir haben hauptsächlich über schwere Infektionen, über Sepsis gesprochen. Es stellt sich die Frage, die auch vom IQWiG kritisiert worden ist: Erfüllen die Patienten, die in diesen beiden Studien eingeschlossen wurden, diese Kriterien für eine Therapie für Meropenem? Der pharmazeutische Unternehmer hat hier drei Kriterien festgelegt. Das erste Kriterium ist nachvollziehbar. Dann gibt es das zweite Kriterium, Patienten mit ambulant erworbener diffuser Peritonitis, und das IQWiG argumentiert hier, das seien in dieser relevanten Teilpopulation zu 70 Prozent ambulant erworbene Infektionen gewesen, also auf diese trifft dieses zweite Kriterium zu. Nur für unter 10 Prozent sei das Vorliegen einer nosokomialen Infektion wahrscheinlich, ein zweites Kriterium schwerer Krankheitsverlauf. Nach diesen Apache-Kriterien träfe das nur auf 22 bis 30 Prozent zu. Würden Sie bei diesen Patienten, die in diese Teilpopulation eingeschlossen werden, das Meropenem einsetzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. Wer möchte dazu? – Herr Professor Eckmann, bitte

**Herr Prof. Dr. Eckmann (DGAV):** Danke für die Frage; sehr gut, eine sehr wichtige Frage. – Nummer eins: Den Apache-Score 22 Prozent hatten über zehn. Das ist im Vergleich der Zulassungsstudien, die davor bei solchen Indikationen gemacht wurden, ein sensationell hoher Wert. Früher wurden in solchen Studien quasi nur Patienten mit perforierter Appendizitis eingeschlossen, Apache-Score 5 oder 6, also wahrscheinlich schlechter als der von uns am Ende eines langen Arbeitstages. Diese Studien wurden zu recht dafür kritisiert. Dann hat man von der FDA gesagt, wir würden gern, dass Ihr nur 30 Prozent Appendizitis und nicht viel mehr einschließt und einen höheren Anteil an schwereren Infektionen. Das

ist in der Zulassungsstudie verwirklicht. Sie mögen sagen: Okay, 75 Prozent hatten das nicht, ich finde einen Anteil von 25 Prozent von schweren Infektionen sehr hoch. Wir dürfen hierbei nicht vergessen, dass bei Zulassungsstudien sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit eines Medikamentes ständig überprüft wird und wenn wir eine unangemessen hohe Anzahl von sehr, sehr schwerkranken Patienten einschließen, sehr viele sogenannte Confounding Factors dazukommen, die das klinische Ergebnis beeinflussen können, ohne dass da eine Korrelation zur Medikamentengabe hergestellt werden kann.

Auch der Anteil der Patienten, die nosokomiale Erkrankungen hatten, 11 bzw. 17 Prozent, ist im Vergleich zu den anderen Studien, die im Vorfeld mit Medikamenten durchgeführt wurden, relativ hoch. Bei ambulant erworbenen – und das ist, glaube ich, der zweite Teil Ihrer Frage – Peritonitiden kann das durchaus bei schweren Infektionen eine Alternative sein. Wir haben bei der Paul-Ehrlich-Gesellschaft das Ceftolozan/Tazobactam bei den schweren ambulant erworbenen Peritonitiden mit hineingenommen, und zwar wenn eine individuelle Patientenkonstellation vorliegt wie zum Beispiel von Herrn Welte und anderen angesprochen: Der Patient hatte schon einmal als Kolonisation einen resistenten gramnegativen Erreger oder kommt gerade aus einem Gebiet – Thailand, Südostasien, Südamerika –, wo eine erhöhte Kolonisation sehr wahrscheinlich ist. Wir wissen sehr gut, dass etwa 75 Prozent der Menschen, die eine Woche in Indien Urlaub machen, mit einem ESBL-E.coli ohne Krankenhausaufenthalt zurückkommen.

Das sind Risikokonstellationen, die auch bei ambulant erworbenen schweren Infektionen Ceftolozan als eine der Alternativen hineinziehen. Aber wir haben auch genug Patienten mit ambulant erworbenen schweren Infektionen, die das nicht haben. Die kommen dann mit Piperacillin/Tazobactam sehr gut aus und brauchen das Reserveantibiotikum nicht. Immer wieder: So schlimm es ist, es gibt keine Wurstrezepte. Es ist eine individuelle Entscheidung, und es gibt eine Subgruppe, bei der Ceftolozan/Tazobactam auch bei ambulant erworbenen schweren Infektionen ein sinnvoller Gebrauch zu attestieren ist. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wagenlehner noch ergänzend, dann würde ich Frau Wenzel-Seifert noch einmal das Wort geben.

**Herr Prof. Dr. Wagenlehner (PEG):** Vielleicht noch ergänzend dazu: Das Dilemma ist, den richtigen Komparator zu wählen. Wir haben vorhin diskutiert, dass Levofloxacin ein zu schwaches Vergleichsantibiotikum war, und jetzt wird diskutiert, dass Meropenem ein zu starkes Vergleichsantibiotikum ist. Es ist eben so, dass man auch in der besten durchgeführten klinischen Studie ein heterogenes Patientengut mit weniger schweren Infektionen und schwereren Infektionen hat. Wie Herr Eckmann richtigerweise gesagt hat, sind wir ethisch verpflichtet, dass wir auch an Sicherheit denken, sodass das in der Abwägung immer zu dem einen oder anderen Vergleichsantibiotikum führen wird. Aber die Diskussion kann immer in beide Richtungen geführt werden und wird gerade in beide Richtungen geführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wagenlehner. – Jetzt habe ich noch Frau Biester dazu, dann Frau Wenzel-Seifert mit einer Nachfrage, dann Frau Bickel, Frau Ludwig. – Frau Biester, IQWiG.

**Frau Biester:** Ich möchte darauf eingehen, weil aus meiner Sicht die Frage von Frau Wenzel-Seifert nicht beantwortet ist. Ich würde gerne noch einmal nachfragen: Würden Sie die Patienten, die in dieser Studie sind, mit Meropenem behandeln? Das war die Frage. Vielleicht noch zu dem Zusatz von Herrn

Eckmann und Herrn Wagenlehner, dass Meropenem-Patienten individuell auch bei einer ambulant erworbenen Peritonitis eingesetzt werden würde: Das ist gerade in der Studie nicht untersucht worden. Laut Leitlinie ist Meropenem keine Option, aber es ist auch nicht in der Studie untersucht worden, ob es für einzelne Patienten die Möglichkeit gebe. Da möchte ich den Bogen zu dem ziehen, was Herr Kaiser vorhin gesagt hat: Genau da braucht man diese Studien. Diese BAT kann man in Studien untersuchen, und das ist nicht gemacht worden. Damit hätten wir eigentlich die Frage beantwortet, wenn es eine solche Studie wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Biester. – Jetzt schließt sich sofort Frau Wenzel-Seifert an. Frau Wenzel, Sie hatten noch Ergänzungsbedarf.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Meine Frage ist gerade von Frau Biester wiederholt worden, genau darauf wollte ich hinaus. Ich habe jetzt mitgenommen: Es gibt eine ganze Reihe von Patienten, bei denen dieses Meropenem indiziert ist, aber es bleibt doch eine relativ große Gruppe übrig, habe ich zumindest den Eindruck, bei der nicht ganz klar ist, wie die Indikation war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann jetzt Herr Eckmann, Herr Welte und Frau Escher von MSD zu diesem Komplex. Dann würde ich zu Frau Bickel und zu Frau Ludwig weitergehen, und dann müssen wir irgendwann zu einem Ende kommen. – Bitte schön, Herr Eckmann, Herr Welte, Frau Escher.

**Herr Prof. Dr. Eckmann (DGAV):** Jetzt drehen wir uns im Kreis. Vorher werfen wir der Harnwegsinfektionsstudie vor, mit Levofloxacin einen Komparator gewählt zu haben, da können wir doch gar nicht entscheiden, was das für eine Vergleichstherapie sei. Jetzt wird vorgeworfen, Meropenem hätte man doch gar nicht als Vergleichstherapie für Ceftolozan/Tazobactam geben können, weil die Bauchhöhleninfektionen in der Mehrheit nicht so schwerwiegend waren. Da drehen wir uns im Kreis. Entweder man macht eine Studie, in der man einen vernünftigen, kompetenten und harten Komparator hat – das ist das Meropenem zu Ceftolozan/Tazobactam –, oder man entscheidet sich, ein Zweitgenerationscephalosporin plus Metronidazol zu geben. Dann hätte man die Ergebnisse, die wir bei der Harnwegsstudie sehen, bei der überwiegenden Überlegenheit des Ceftolozan/Tazobactams in Subgruppen gefunden wurde. Dann würden alle hinterher sagen: Wie konntet ihr nur so einen leichten Komparator wie Cefuroxim nehmen! Diese Diskussion, finde ich, ist nicht adäquat.

Noch einmal: Bei Zulassungsstudien stehen wir – das hat Herr Wagenlehner gesagt – in dem Dilemma: Wir wollen sehen, wie das Medikament wirkt. Aber die Subgruppenanalyse – – Wir können nicht von vornherein 100 % nosokomiale Peritonitien einschließen, weil das, nebenbei gesagt, nicht nur ethisch schwierig wäre, sondern auch eine Rekrutierungszeit einschließen würde, die immens ist. Auch hier hat Herr Wagenlehner schon erwähnt, dass Plazomicin auch daran gescheitert ist, in der Subgruppenrekrutierung eine solche Studie überhaupt durchzuführen. Wenn Sie das N dahinter sehen, müssten es tausend nosokomiale Peritonitien, also 500 pro Gruppe sein, wenn Sie einen einigermaßen vernünftigen Unterschied sehen wollen. Dann dauert eine solche Studie, günstig geschätzt, fünf bis sechs Jahre. Das ist nicht machbar. Wir können aber aus den Daten und den Subdaten, die wir in dieser Studie haben, durchaus sagen, das wurde bei schwerkranken Patienten in einem nicht geringen Maße angewendet, und es hat sich dort als genauso gut wie das Meropenem erwiesen. Als Kliniker ist das für mich genug Information. Klar, später wird man dann im eigenen klinischen Leben die Realität sehen, ob das in der Situation wirklich so wirksam ist – und das kann ich bestätigen. Aber, wie gesagt, mit der Komparatordiskussion drehen wir uns im Kreis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eckmann. – Herr Welte, dann Frau Escher.

**Herr Prof. Dr. Welte (PEG und DGP):** Für die Pneumonie ist die Situation noch etwas klarer. Meropenem ist in allen internationalen Leitlinien für die nosokomiale und die beatmungsassoziierte Pneumonie Firstline-Therapie. Das ist in diesem Fall der etablierte Komparator, sodass hier überhaupt kein Zweifel besteht, ja, man würde einen Patienten mit Meropenem behandeln. Ansonsten möchte ich noch einmal unterstützen, was Herr Eckmann gesagt hat. Es ist extrem schwer, Studien in diesem Feld zu designen, und der wesentliche Problempunkt besteht immer darin, dass man die Patienten zu einem Zeitpunkt einschließt, zu dem man den Erreger nicht kennt und nur auf der Basis von Wahrscheinlichkeiten therapiert. Wenn Sie am Ende nur ausreichende Mengen von Patienten mit multiresistenten Erregern haben wollen – Das haben alle Firmen in der Vergangenheit versucht. Das Beispiel, bei dem ich sehr stark involviert war, war damals Linezolid für MRSA-Pneumonien. Am Ende haben wir es nicht geschafft, irgendeine gescheite Studie auf die Beine zu stellen, obwohl die Wirksamkeit und das Adäquate dieses Medikaments für diese Fragestellung völlig unzweifelhaft ist. Aber für die Pneumonie die klare Antwort: Meropenem ist ein Standard. Es ist der Standardkomparator, den man hier wählen musste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Welte. – Frau Escher für MSD.

**Frau Escher (MSD):** Ich wollte nur ergänzen: Es gab eine Studie von Ceftazidim-Avibactam mit einem ähnlichen Patientenkollektiv, in der eine patientenindividuelle Therapie frei wählbar war. Bei den intra-abdominellen Infektionen war das zu 100 Prozent ein Carbapenem und zu mehr als 90 Prozent ein Carbapenem in Monotherapie. Das heißt, das Carbapenem als Meropenem ist demnach bei uns auch die zweckmäßige Vergleichstherapie, wenn die Ärzte frei wählen und sich für ein Carbapenem entscheiden können, das dann eins zu eins matcht. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Escher. – Frau Rettelbach, MSD.

**Frau Rettelbach (MSD):** Ich möchte noch einmal zu dem zurückgehen, wie wir den Zusatznutzen für Ceftolozan/Tazobactam abgeleitet haben, wohl wissend, dass es in diesen Fällen schwierig ist, aufgrund der normalen Anlaufsystematik einen Zusatznutzen abzuleiten. Wir haben die Schwierigkeit bei den Studiendesigns auch lange diskutiert. Aufgrund der Sicherheit, die durch die Zulassungsstudie gegeben ist, können wir sagen: Das ist jetzt schon einmal safe. Wir leiten daraus keinen Zusatznutzen ab, aber aus den In-vitro-Daten, und zwar genau aus diesem Grund, den wir jetzt diskutieren, um die verschiedenen Komparatoren zu berücksichtigen und in der jetzigen Situation, in der ein Patient in Deutschland behandelt werden würde, den deutschen Versorgungsalltag irgendwie abzubilden. Auch wenn Sie eine Studie haben, die fünf, sechs, sieben oder acht Jahre läuft, kann sich die Resistenzsituation unter Umständen auch wieder ändern. Das macht das Ganze noch komplizierter. Das ist genau der Grund, warum wir den Zusatznutzen so aus unserem Dossier abgeleitet haben: Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam in den vier Anwendungsgebieten ist gegeben. Es ist gleichwertig für die Therapieoptionen, die nach den deutschen Leitlinien zur Verfügung gestellt werden, und der Zusatznutzen kommt aus den In-vitro-Daten, die die Resistenzsituation in Deutschland momentan abbilden. Das ist genau der Hintergrund, warum wir das so gemacht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rettelbach. – Herr Kaiser dazu noch ganz kurz. Dann geht's weiter mit Frau Bickel, Frau Ludwig und Frau Groß. – Kurz Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank, dass es möglich ist. Nur ganz kurz. – Was wir bislang bei dem Einsatz von Meropenem diskutieren, ist der Studienbeginn. Was überhaupt nicht angesprochen, aber in der

Stellungnahme der Pneumologen zum Beispiel kritisiert wurde, ist, dass es selbstverständlich bei Vorliegen eines Antibiogramms dann gezielt anders behandelt werden sollte, eventuell mit einer Deeskalation. Das war in dieser Studie nicht der Fall, respektive wenn so etwas gemacht wurde, wurde das als Therapiemisserfolg gewertet. Das muss man auch beachten. Meropenem mag in großen Teilen ein guter Start gewesen sein, aber sicherlich nicht zwanghaft durchzusetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Jetzt Frage an Frau Wenzel-Seifert: War damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage zu den nosokomialen Pneumonien. Da wurde Meropenem auch eingesetzt. Für den Fall, dass es eine Staphylococcus-aureus-Infektion sein könnte, wurde ein weiterer Erreger gegen ... (akustisch unverständlich) und ein zusätzlicher Erreger gegen gramnegative, aber nur in – – Irgendwie rauscht es gerade sehr. Ich weiß nicht, was das ist.

Es geht mir darum: Die Studieneinschlusskriterien sahen zumindest vor, dass nur in den Fällen, wenn eine Resistenz in den Zentren von Pseudomonas Aeruginosa über 15 Prozent, also meropenemresistent, zu erwarten ist, zusätzlich noch ein Wirkstoff gegen gramnegative MRE gegeben werden durfte. In dem Fall war das Amikacin. Ich wollte die Kliniker fragen: Ist das ein übliches Vorgehen, also dieses Kriterium > 15 Prozent Resistenz, dass man da noch einen zusätzlichen gibt? In der Leitlinie wird, glaube ich, immer zu Beginn Meropenem plus ein weiterer Wirkstoff gegen gramnegativ und noch einer gegen grampositiv gegeben, wenn es sich um Staphylococcus aureus handeln könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann, wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Welte.

**Herr Prof. Dr. Welte (PEG und DGP):** Die Leitlinien sind sich in diesem Fall leider nicht einig. Da muss man auch den Flow der Leitlinien sehen. Diese 15 Prozent kommen aus der europäischen Leitlinie, deren Letztautor ich war. In der deutschen Leitlinie haben wir uns auf der Basis fehlender Daten und der deutschen Resistenzsituation dazu nicht entscheiden können. Die Amerikaner machen immer Kombinationstherapie. Die Frage, ob das sinnvoll ist oder nicht, ist sehr umstritten. Die größte Studie bei Sepsis haben wir damals im SepNet gemacht, Mono- gegen Kombinationstherapie, nicht mit Aminoglykosid, sondern mit Fluorchinolonen. Wir haben keinen Unterschied gesehen, weil wir nicht ausreichend Resistenzen hatten. Also, das bleibt eine offene Frage. Wenn Sie zu viel Kombinationstherapie machen, dann machen Sie sich aus meiner Sicht immer das Ergebnis der Studie schwierig, zumal die Aminoglykosidkombinationstherapie komplikationsträchtiger ist als das Cephalosporin selbst, was die Nebenwirkungen angeht.

Zu Herrn Kaisers Kommentar: Das ist aus meiner Sicht so ein wenig Idealweltvorstellung. Natürlich wollen wir – und propagieren das seit Jahren in jedem Artikel und jeder Leitlinie – Deeskalationstherapie, aber passiert das in der Praxis? Das passiert nicht. Und warum passiert das nicht? Erstens gibt es praktisch keine Studien zur Deeskalationstherapie, nur schlechte Beobachtungsstudien, vor allem aus Spanien, keine reine randomisiert kontrollierte Studie, und die wissenschaftlich offene Frage ist immer: Das mikrobiologische Ergebnis habe ich nach drei Tagen. Ist es nicht sinnvoller, breit und dafür kürzer zu therapieren als zu deeskalieren und damit länger zu therapieren? Das ist eine überhaupt nicht beantwortete Frage. Ich finde nicht, dass man etwas zum Standard der Studien machen kann, was bisher als Prinzip in keiner Weise etabliert ist.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Welte. – Frau Bickel, Nachfrage?

**Frau Bickel:** Ich habe gerade im Chat geschrieben: Vielen Dank, das hat sich mit der zweiten Antwort erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Dann haben wir Frau Ludwig und Frau Groß.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe noch eine Frage. Wir haben jetzt sehr lange über die kalkulierte Therapie gesprochen. Jetzt ging es kurz um eine Therapieumstellung für die gezielte Therapie. Es ist so, dass zumindest in den Studien für die urologischen Indikationen, aber auch in den anderen, keine Therapieanpassung stattgefunden hat, selbst wenn ein resistenter Erreger gefunden wurde. Wir haben einmal die Problematik, dass keine Deeskalation stattgefunden hat, aber auch keine Eskalation. Die individuelle Therapieanpassung hat nicht stattgefunden. Wie stehen die Kliniker dazu?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wagenlehner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wagenlehner (PEG):** Ich kann das vielleicht kurz anreißen. Die Problematik aus einem Studienkonzept in einer Deeskalation ist: Wenn diese Deeskalation zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfindet, wann nehme ich dann mein primäres Zielkriterium? Es gibt Studien, die orale Deeskalationen machen, dann wird das primäre Zielkriterium in der Regel früher angewendet, und bei denjenigen, die das nicht machen, wird das in der Regel etwas später angewendet.

Zu der Harnwegsinfektionsstudie: Es ist schon so, dass es bei jeder Studie möglich ist, dass das Antibiotikum gewechselt wird, wenn es ein klinisches Therapieversagen ist. Das wird dann einfach als Therapieversagen gezählt, und ich denke, dass damit der Punkt beantwortet sein müsste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich noch einmal Herrn Welte, glaube ich. – Herr Welte dazu und dann Frau Groß.

**Herr Prof. Dr. Welte (PEG und DGP):** Soweit mir das Studienprotokoll noch im Kopf ist, ist das Vorliegen eines resistenten Erregers entweder Therapieversagen oder führt zum Ausscheiden aus der Studie. Niemand ist bei Vorliegen eines resistenten Erregers mit einem nicht wirksamen Antibiotikum weiterbehandelt worden. Das geht – soweit ich es in Erinnerung habe – aus den Unterlagen für die Pneumoniestudien klar hervor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Welte. – Frau Ludwig, okay?

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank. Aus den Urologiestudien geht das nicht so klar hervor, aber danke erstmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Groß.

**Frau Groß:** Danke. – Ich wollte noch einmal an die Frage erinnern, die Sie zu Beginn gestellt haben, Herr Professor Hecken, nämlich die Frage nach der Binnendifferenzierung, inwieweit es Sinn macht, die unterschiedlichen Anwendungsgebiete bei der Frage der Einstufung als Reserveantibiotikum getrennt zu betrachten. Darauf haben wir bisher, glaube ich, noch keine Antwort bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zumindest eine indirekte, aber gut. – Wer möchte? Herr Fätkenheuer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Fätkenheuer (DGI):** Ich denke schon, dass wir das bereits behandelt haben. Wir haben die Studien, die Anwendungsgebiete unter dem Gesichtspunkt der Sicherheit zu sehen. Der Zusatznutzen ergibt sich aus meiner Sicht, aus der Sicht der Kliniker insgesamt, für das gesamte Spektrum der möglichen Anwendungsgebiete aus den mikrobiologischen Befunden, also aus den In-vitro-Befunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich würde an der Stelle sagen, Frau Groß, deshalb habe ich nicht mehr nachgehakt. Ich habe aus den unterschiedlichen Beiträgen, die sich auf unterschiedliche Indikationen bezogen, schon insgesamt das Votum der Experten vernommen, dass die Eingangsfrage, ob der Reservestatus für alle vier in Rede stehenden Indikationen gleichermaßen gilt, von den klinischen Experten eindeutig mit Ja beantwortet worden ist. Ob wir uns das zu eigen machen, ist eine andere Frage. – Frau Groß, ist das damit beantwortet?

**Frau Groß:** Ja. – Sicherlich wurde die Frage indirekt beantwortet, aber es war noch einmal eine eindeutige Antwort auf die eingangs gestellte Frage, die wir gerne beantwortet haben wollten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn jetzt einer der Kliniker der Auffassung ist, dass die Eingangsfrage mit Nein zu beantworten ist, also dass wir hier Unterschiede in den unterschiedlichen vier Anwendungsgebieten sehen, dann bitte ich darum, laut zu schreien, anderenfalls werten wir das als positives Votum. – Ich höre keinen lauten Schrei. Ich habe auch niemanden mehr auf der Fragestellerliste. Dann würde ich Frau Wendel-Schrief bitten, die letzten eineinhalb Stunden – es waren mit den Unterbrechungen zwei Stunden, die Unterbrechungen brauchen Sie aber nicht wiederzugeben – aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers noch einmal protokollfest zusammenzufassen, wenn Sie das möchten.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Ja, das würde ich sehr gerne. – Ich glaube, das kann man fast schon eine historische Anhörung nennen, da man wahrscheinlich eine solche Diskussion über ein Reserveantibiotikum in der Zukunft nicht mehr führen wird. Wir haben hier auch noch eine andere Besonderheit. Ceftolozan/Tazobactam ist schon vor einiger Zeit zugelassen worden, was vorhin angeführt wurde, und die ersten Indikationen sind damals von einem Freistellungsantrag umfasst gewesen, sodass wir noch nicht durch ein AMNOG-Verfahren mussten. Erst durch die Erteilung einer weiteren Indikation sind wir jetzt in dieses Zeitfenster gerutscht, wo ein volles AMNOG-Bewertungsverfahren durchgeführt wird, bevor die Änderungen des GKV-FKG eintreten. Auch das ist, glaube ich, heute sehr ausgiebig diskutiert worden. Antibiotikastudien sind für diese AMNOG-Kriterien generell nicht gut geeignet. Eine Überlegenheit zu zeigen – das ist, glaube ich, klargeworden – ist in Antibiotikastudien nicht möglich. Da ist die Nichtunterlegenheit – das sind alles Non-inferiority-Studien, die für die Zulassung durchgeführt werden – plus die Akzeptanz der In-vitro-Daten, um die Resistenzsituation zu berücksichtigen – ich glaube, das ist auch jetzt schon gegeben, dass die Resistenzsituation mit zu berücksichtigen ist –, würde einen patientenrelevanten Zusatznutzen darstellen.

Wir wissen alle, und das ist mehrfach angeklungen, dass insbesondere neue Reserveantibiotika politisch gewollt und wichtig sind. Deshalb gibt es auch diese Änderung im GKV-FKG, dass dann keine klinischen Studien mehr nötig sind. Die Diskussion, die wir heute über klinische Studien gehört haben, wird dann wegfallen, wenn man belegt, dass es ein Reserveantibiotikum ist. Ich glaube, das ist für alle Indikationen von den Klinikern sehr eindeutig mit Ja beantwortet, und sie haben alle versichert, dass es sehr restriktiv eingesetzt wird; was wir übrigens auch feststellen können.

Ich möchte Sie wirklich herzlich bitten, bei Ihrer Bewertung zu berücksichtigen: Wir brauchen ein breites Portfolio an Reserveantibiotika. Die sind nötig, um Patienten zu retten, und es ist nicht nur ein rein wissenschaftlicher Diskurs, den wir geführt haben, sondern die Nutzenbewertung ist die Basis für eine

Preisverhandlung, die wir hinterher führen werden. Ich glaube, man muss alles berücksichtigen, damit man zu einem fairen, ausbalancierten Bewertungsverfahren kommt. – Ich danke Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wendel-Schrief. Die Preisverhandlung ist für mich jetzt nicht das Entscheidende, sondern die Berücksichtigung von Resistenzsituationen und das Entgegenwirken von Behandlungsunmöglichkeiten, die eingangs auch in Fallbeispielen beschrieben wurden, aber sei's drum: Natürlich haben Sie zweimal geloost: Sie waren am Anfang im Krankenhaus, Arzneimittel waren von der Nutzenbewertung freigestellt, dann sind Sie 14 Tage zu früh mit einer Indikationsausweitung gekommen. Ich habe in meinem Eingangsstatement versucht, klarzumachen, dass wir versuchen wollen oder zumindest ich versuchen will, das bei der Nutzenbewertung angemessen zu berücksichtigen. Die Probleme sind klargeworden. Aus meiner Sicht war es aber keine Diskussion ohne Wert; denn die Frage, ob wir es hier wirklich mit einem Reserveantibiotikum zu tun haben, wie die Resistenzsituation in den beschriebenen Gebieten aussieht, wird in Zukunft zu diskutieren sein, wenn auch auf der Basis von festen Kriterienkatalogen. Das ist ganz klar. Vor diesem Hintergrund fand ich das durchaus spannend.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich bei allen, die sich so rege daran beteiligt haben. Ich bitte noch einmal um großes Verständnis für die technischen Probleme am Anfang, aber heute ist in Berlin irgendwie die Hölle los. Wir beenden diese Anhörung. Danke an alle, die da waren.

Schluss der Anhörung: 12:45 Uhr