

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 A

Zerbaxa® ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	49
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	65
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	67
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	78
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	78
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT	87
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT	95
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	99
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	104
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	109
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	113
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	114
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	117
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	117
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	126
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	127
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	127
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	129
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	130
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	130
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	131
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	132

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Die häufigsten Erreger bei Patienten mit nosokomialen unteren Atemwegsinfektionen gemäß Punkt-Prävalenz-Studie des NRZ.....	27
Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems	29
Tabelle 3-3: Therapierelevante Risikofaktoren und Punktbewertung zur Einschätzung des Risikos für MRE bei HAP	34
Tabelle 3-4: Empfehlung für die kalkulierte parenterale Initialtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Risikofaktoren für MRE (Patienten der Gruppen II und III)...	35
Tabelle 3-5: ARS-Daten für 2018 (Normalstation).....	40
Tabelle 3-6: ARS-Daten für 2018 (Intensivstation).....	41
Tabelle 3-7: PEG-Resistenzstudie für 2016 (Normalstation)	43
Tabelle 3-8: PEG-Resistenzstudie für 2016 (Intensivstation).....	45
Tabelle 3-9: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Patientenzahlen der Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie	56
Tabelle 3-10: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus behandelten Pneumonie und Anzahl Fälle mit zwei oder mehr verschiedenen Diagnosen (Mischgruppe) für das Jahr 2017	57
Tabelle 3-11: Anzahl Fälle mit einem zusätzlichen Ereignis im Jahr 2017.....	58
Tabelle 3-12: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Patientenzahlen der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, bei Auftreten von bestimmten zusätzlichen Erregern/Infektionen.....	59
Tabelle 3-13: Anzahl der Fälle bei Auftreten von bestimmten zusätzlichen Erregern/Infektionen für das Jahr 2017.....	60
Tabelle 3-14: Anzahl Fälle mit E. coli und anderen Enterobacterales bzw. Pseudomonas und anderen Nonfermenter für die Jahre 2014 bis 2017	61
Tabelle 3-15: CAGR der Fallzahlen für die Jahre 2014 bis 2017	61
Tabelle 3-16: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population und der Gesamtbevölkerung für das Patientenkollektiv der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie für die Jahre 2018 bis 2020.....	62
Tabelle 3-17: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv der HAP/VAP für die Jahre 2021 bis 2025	63
Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	64
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	65
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84

Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	95
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	99
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	102
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	103
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	105
Tabelle 3-28: Intravenöse Dosis von Zerbaxa [®] je nach Art der Infektion bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min.....	117
Tabelle 3-29: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa [®] bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min	118
Tabelle 3-30: Zusammenfassende Tabelle der Sicherheitsbedenken.....	128
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	131

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei gramnegativen Bakterien.....	30
Abbildung 3-2: Anteil Carbapenemase-Bildner an Carbapenem-resistenten Erregern nach Erregerspezies	32
Abbildung 3-3: Europäische Resistenzepidemiologie ausgewählter Erreger gegen wichtige Antibiotikaklassen	39
Abbildung 3-4: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für die im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierte Pneumonie.....	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen
A. baumannii	Acinetobacter baumannii
ABS	Antibiotic Stewardship
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
AMVSG	Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV
APACHE-II-Score	Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation Score
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area under the Curve
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWaRe	Access, Watch and Reserve
AWG	Anwendungsgebiet
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitoren
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMEL	Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
C. freundii	Citrobacter freundii
C. koseri	Citrobacter koseri
CAGR	Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)
CAP	Community-Acquired Pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)
CE	Clinically Evaluable (Klinisch evaluierbar)

Abkürzung	Bedeutung
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIA	Critically important antimicrobials (Antibiotika von entscheidender Bedeutung)
COP	Cryptogenic Organized Pneumonia (Kryptogen organisierte Pneumonie)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score (Klinischer Wert für Lungeninfektionen)
CrCl	Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)
CTX-M	Cefotaxime hydrolyzing capabilities (Fähigkeit Cefotaxim zu hydrolysieren)
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DAGT	Direct antiglobulin test (direkter Antiglobulintest)
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumonie und Beatmungsmedizin e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis-Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
E. aerogenes	Enterobacter aerogenes
E. cloacae	Enterobacter cloacae
E. coli	Escherichia coli
EARS-NET	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ECDC	European Centers for Disease Control and Prevention
ELF	Epithelial lining fluid
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase (Breitspektrum-Beta-Laktamase)
EU	European Union (Europäische Union)

Abkürzung	Bedeutung
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GARDP	Global Antibiotic Research and Development Partnership
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
GUARD	Global Union for Antibiotics Research and Development
H. influenzae	Haemophilus influenzae
HAP	Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
I	Sensibel bei erhöhter Exposition
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10
ITT	Intention to Treat
IU	International Unit (Internationale Einheit)
K. aerogenes	Klebsiella aerogenes
K. oxytoca	Klebsiella oxytoca
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
Klinik-EK	Klinik-Einkaufspreis
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
M. catarrhalis	Moraxella catarrhalis
M. morganii	Morganella morganii
Maldi-TOF	Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse
ME	Mikrobiologisch Evaluierbar
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MorbiRSA-Daten	Morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich-Daten
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSD	Merck Sharp & Dohme GmbH
N. meningitidis	Neisseria meningitidis

Abkürzung	Bedeutung
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüsselgon
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
P. mirabilis	Proteus mirabilis
P. vulgaris	Proteus vulgaris
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PCR	Polymerase-Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
PPS	Punktprävalenzstudie
PT	Patiententage
PZN	Pharmazentralnummer
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
R	Resistent oder intermediär empfindlich
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
S	Sensibel
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. maltophilia	Stenotrophomonas maltophilia
S. marcescens	Serratia marcescens
S2k-Leitlinie	Leitlinie, bei der eine formale Konsensfindung stattgefunden hat
S3-Leitlinie	Leitlinie, die eine evidenzbasierte Entwicklung durchlaufen hat
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen
Sepsis-3	Dritte internationale Konsensus Definition der Sepsis
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
spp.	Species pluralis
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)

Abkürzung	Bedeutung
VAP	Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)
VerfO	Verfahrensordnung
vHAP	Ventilated Hospital-Acquired Pneumonia (beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Laut Fachinformation von Zerbaxa[®] ist Ceftolozan/Tazobactam in den folgenden Indikationen zugelassen

„Zerbaxa ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1):

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (siehe Abschnitt 4.4);
- Akute Pyelonephritis;
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4);
- Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.“ (1).

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG)

eine „patientenindividuelle antibiotische Therapie unter Berücksichtigung

- des lokalen Erregerspektrums,
- des (lokalen) Resistenzprofils,
- des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemeinem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse,
- der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)“

bestimmt (2).

MSD SHARP & DOHME GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT. Die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam gegen Erreger mit Multiresistenz-Potential, wie in Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschrieben, gilt es aus Sicht von MSD hierbei zu berücksichtigen (1).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.3).

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 31.10.2018 festgehalten.

Die Bestimmung der zVT erfolgte anhand der Kriterien des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

„Eine Zulassung für die Behandlung von nosokomialen Pneumonien besitzen Wirkstoffe aus den Gruppen der Penicilline (Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin, die Kombination Piperacillin/Tazobactam und Ampicillin/Sulbactam), der Cephalosporine (Cefadroxil, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefixim, Cefpodoxim, Cefepim und die Kombination Ceftazidim/Avibactam), der Carbapeneme (Meropenem und Imipenem/Cilastatin), der Makrolide (Roxithromycin, Azithromycin), der Aminoglykoside (Tobramycin, Gentamicin, Amikacin), der Chinolone (Ciprofloxacin), der Glycopeptid-Antibiotika (Vancomycin, Teicoplanin) sowie Cotrimoxazol, Colistin und Fosfomycin. Wirkstoffe, die nicht explizit nur für eine ambulante Pneumonie zugelassen sind, sind mit aufgeführt. Das sensible Keimspektrum gemäß Zulassung (siehe jeweilige Fachinformation) bzw. lokalen Resistenzen ist bei der Auswahl der kalkulierten Therapie zu berücksichtigen.“ (2-53).

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.“ (2).

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

"Es liegen keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Verfahren zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie vor." (2).

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

„Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in den vorliegenden Indikationen abgebildet. Neben den identifizierten Cochran-Reviews,

systematischen Reviews und der amerikanischen Leitlinie ist insbesondere die deutsche S3-Leitlinie zur „Epidemiologischen Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie“ (Update 2017) maßgeblich (54). Die Empfehlungen differenzieren zwischen der kalkulierten und der gezielten Therapie. Die Wirkstoffauswahl soll sich bei der kalkulierten Therapie nach dem lokalen Erregerspektrum, dem Resistenzprofil und dem Risiko für eine Infektion mit multiresistenten Erregern richten. Risikofaktoren für eine Infektion mit multiresistenten Erregern laut Leitlinie sind: antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen; Hospitalisierung ≥ 5 Tage; medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien; septischer Schock, sepsisassoziierte Organdysfunktion, strukturelle Lungenerkrankung, bekannte *P. aeruginosa*-Kolonisation; Kolonisation durch multiresistente Gram-negative Bakterien. Bei Nachweis des Erregers soll auf eine gezielte Monotherapie mit schmalen Spektrum umgestellt werden. Aufgrund der differenzierten Kriterien, der individuell möglicherweise stark divergierenden Voraussetzungen und vor dem Hintergrund eines gewünschten rationalen Antibiotikaeinsatzes im Sinne des „Antibiotic Stewardship“ wird kein konkreter Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Vielmehr kommen bei Berücksichtigung der Kriterien patientenindividuell sämtliche für die nosokomiale Pneumonie zugelassene Arzneimittel in Betracht. In diesem Zusammenhang weist die Geschäftsstelle darauf hin, dass im Rahmen der Darstellung der Therapiekosten im Dossier die Kosten aller in Frage kommenden Arzneimittel aufzuführen sind.

Die Geschäftsstelle weist darauf hin, dass der jeweilige Zulassungsstatus der Antibiotika sowie die empfohlene Anwendungsdauer in Abhängigkeit vom zu behandelnden Erreger zu berücksichtigen ist. Sowohl im Vergleichsarm als auch im Verumarm ist bei Erregernachweis die gezielte Therapie durchzuführen. Es erscheint unwahrscheinlich, dass nach Vorliegen des Antibiogramms stets Meropenem die Kriterien der patientenindividuellen Therapie erfüllt. Die Wahl der Komparatoren ist im Dossier zu begründen. Die Empfehlung für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.“ (2).

MSD folgt der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle antibiotische Therapie“. Der in der PN008 Studie gewählte Komparator Meropenem entspricht dieser. Dies begründet sich wie folgt:

Medizinische Rationale

Risikofaktoren für eine Infektion mit multiresistenten Erregern (MRE) sind laut den Handlungsempfehlungen der evidenzbasierten Leitlinie (S3-Leitlinie) der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen, Hospitalisierung ≥ 5 Tage, medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa/Afrika/Naher Osten/Asien, septischer Schock, sepsisassoziierte Organdysfunktion, strukturelle Lungenerkrankung, bekannte *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)-Kolonisation und Kolonisation durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) (54). In der konsenzbasierten Leitlinie (S2k-Leitlinie), die von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) herausgegeben wurde, werden Alter > 65 Jahre, strukturelle Lungenerkrankung, antiinfektive Vorbehandlung, Beginn der Pneumonie ab dem fünften Krankenhaustag, schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell

oder nicht invasiv), extrapulmonales Organversagen (Schock, akutes Leber- oder Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung) als Risikofaktoren mit entsprechenden Risikopunkten benannt (55).

Die in der PN008 Studie eingeschlossenen Patienten waren kritisch erkrankt. So befanden sich zum Zeitpunkt der Randomisierung 92 % der Patienten (Intention to Treat [ITT]-Population) auf der Intensivstation. Der APACHE-II (Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation)-Score betrug im Median 17,0. 32,9 % der Patienten hatten als Ausgangswert einen APACHE-II-Score ≥ 20 , was die Schwere der Erkrankung der Patienten widerspiegelt. Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung mechanisch beatmet, 49,3 % davon für ≥ 5 Tage vor Randomisierung; ca. 44 % der Patienten waren ≥ 65 Jahre. Bei 88,3 % wurde eine antimikrobielle Therapie vor Randomisierung dokumentiert. 78 % der Patienten wurden in Süd- oder Osteuropa, Afrika, im Nahen Osten oder in Asien medizinisch versorgt (siehe Modul 4).

Somit wiesen mehr als 80 % der Patienten mindestens einen Risikofaktor der S3-Leitlinie (oder mindestens drei Punkte nach der S2k-Leitlinie auf, so dass Meropenem für diese Patienten als geeignet und damit als patientenindividuelle antibiotische Therapie angesehen werden kann (siehe Modul 4).

Die in der Studie eingeschlossenen Patienten hatten zudem ein hohes Risiko für eine Infektion mit einem Breitspektrum-Beta-Laktamase (Extended Spectrum Beta-Lactamase, ESBL)-bildenden gramnegativen Keim. So konnte bei 21,9 % der Patienten eine ESBL-bildende Enterobacterales¹ nachgewiesen werden (siehe Modul 4). Nach S3-Leitlinie sind bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Verdacht auf Infektionen mit ESBL-Bildnern, Carbapeneme – wie z. B. Meropenem – Mittel der Wahl (54). Ein Abbruch der Studienmedikation, wie in den Leitlinien im Sinne einer Deeskalation empfohlen, war vorgeschrieben (57).

Empfehlung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA)

Auch die EMA empfiehlt in ihrer „Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections“ für die Zulassungsstudie einen Komparator zu wählen, der eine der bestverfügbaren Therapien darstellt. Die Wahl soll auf den Ergebnissen einer oder mehrerer früherer Studien, ärztlicher Meinung, indikationsspezifischen Leitlinien relevanter Fachgesellschaften und der zu erwartenden lokalen Resistenzsituation beruhen. Die Vergleichssubstanz sollte zudem für die klinische Praxis in der Europäischen Union (European Union, EU) relevant sein (58).

¹ Im Dokument wird durchgängig von Enterobacterales gesprochen, auch für den Fall, dass die zitierte Primärquelle von Enterobacteriaceae spricht. Dies hat folgenden Hintergrund: 2016 wurden aus der ursprünglichen taxonomischen Familie Enterobacteriaceae mehrere Gattungen herausgelöst und neuen Familien zugeordnet. So gehören die Gattungen Morganella und Proteus nicht weiter zur Familie der Enterobacteriaceae, sondern zur neu gegründeten Familie Morganellaceae. Die ebenfalls neu gegründete Ordnung der Enterobacterales umfasst sowohl die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere taxonomische Familien. Korrekterweise wird Enterobacterales nun verwendet, um alle ursprünglichen Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae einzuschließen. Auch diejenigen, die seit der Reorganisation 2016 nicht mehr zur Familie der Enterobacteriaceae gehören (56).

Antibiotika-Einsatz in Deutschland

Betrachtet man die Verordnungssituation der Carbapeneme in Deutschland, so ist laut Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS) im Antiinfektiva-Report 2019 des Robert Koch-Instituts (RKI) im Fachbereich Innere Medizin auf der Intensivstation, also genau bei jenen Patienten, die in der Studie eingeschlossen wurden, Meropenem das Antibiotikum der Wahl (59).

Fazit

Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber Meropenem als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie aus der Zulassungsstudie PN008 nachgewiesen werden. Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der Verfo des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib (60).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das AWG von Zerbaxa® (Ceftolozan/Tazobactam) wurde der Fachinformation mit dem Stand von August 2019 entnommen (1).

Die weiteren in Abschnitt 3.1.2 gemachten Angaben wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA (Vorgangsnummer 2018-B-145) entnommen (finale Niederschrift Beratungsgespräch 31.10.2018). Dieses beinhaltet neben der Festlegung der zVT auch ihre Herleitung (2). Für die zVT wurden die Fachinformationen der jeweils wirtschaftlichsten Präparate der verfügbaren Wirkstärken berücksichtigt. Es wurden dabei Fachinformationen selektiert, die im gemeinsamen AWG und der gemeinsamen Population zugelassen sind. Zudem wurde die Aktualität der Fachinformation, u. a. in Hinblick auf die gelisteten Erreger, berücksichtigt.

Zur Beschreibung der medizinischen Rationale und der Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörde erfolgte über den Zeitraum vom 01.04.2019 bis zum 31.05.2019 eine orientierende Literaturrecherche. Grundlage für die Daten und Angaben in Abschnitt 3.2.1 sind aktuelle Leitlinien zur HAP, einschließlich VAP.

Folgende Leitlinien wurden identifiziert und bei der Erstellung von Abschnitt 3.1.2 berücksichtigt:

- S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018 (55)
- S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017 (54)
- EMA - Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (58)

Die Beschreibung des Antibiotika-Einsatzes in Deutschland erfolgte auf Basis der Ergebnisse der AVS im Antiinfektiva-Report 2019 des RKI mit Fokus auf die deutsche Versorgungsstruktur (59).

Die gesetzlichen Rahmenbedingungen und formalen Vorgaben werden durch § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) und die VerFO des G-BA gegeben (60, 61). Zusätzlich war keine weitere Informationsbeschaffung notwendig.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME GmbH 2019. Fachinformation Zerbaxa® 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-145 Ceftolozan/Tazobactam zur Behandlung von nosokomialen Pneumonien. 31.10.2018. [Data on file].
3. Heumann Pharma GmbH 2019. Fachinformation Amoxicillin Heumann 500/750/1000. Stand September 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 31.01.2020.

4. ratiopharm GmbH 2019. Fachinformation Ampicillin-ratiopharm® 0,5 g/1,0 g/2,0 g/5,0 g. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 31.01.2020.
5. Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH 2017. Fachinformation Piperacillin Eberth 1,0 g; 2,0 g; 4,0 g. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand November 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
6. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Piperacillin Fresenius 1 g/2 g/4 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
7. IBIGEN S.r.l 2008. Fachinformation Piperacillin ibisqus 1, 2, 3, 4 g. Stand Mai 2008. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
8. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand April 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
9. PUREN Pharma GmbH & Co. KG 2018. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam PUREN 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
10. Pfizer Pharma PFE GmbH 2019. Fachinformation Unacid® 500 mg/250 mg; Unacid® 1000 mg/500 mg; Unacid® 200 0mg/1000 mg. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung. Stand Januar 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
11. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018. Fachinformation GRÜNCEF® 1 g Tabletten. Stand November 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
12. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018. Fachinformation GRÜNCEF® 500 mg/5 ml Trockensaft. Stand November 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
13. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Cefotaxim Fresenius 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand Januar 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
14. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Cefotaxim Fresenius 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand Januar 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
15. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Cefotaxim Fresenius 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
16. Hikma Pharma GmbH 2017. Fachinformation Ceftazidim Hikma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Ceftazidim Hikma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; Ceftazidim Hikma 2 g Pulver zur Herstellung einer

- Injektions- oder Infusionslösung. Stand Februar 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
17. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Ceftriaxon Kabi 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
 18. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Ceftriaxon Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
 19. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Ceftriaxon Kabi 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
 20. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2016. Fachinformation INFECTOOPTICEF® Saft 100 mg/5 ml Granulat. Stand September 2016. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
 21. Basics GmbH 2017. Fachinformation CEFPO BASICS 100 mg Filmtabletten - CEFPO BASICS 200 mg Filmtabletten. Stand Januar 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
 22. Rotexmedica GmbH 2016. Fachinformation Cefepim Rotexmedica 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand Juli 2016. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
 23. Rotexmedica GmbH 2016. Fachinformation Cefepim Rotexmedica 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand Juli 2016. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
 24. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation Zavicefta® 2 g/0,5 g. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
 25. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Meropenem Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Meropenem Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand Dezember 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
 26. Noridem Enterprises Ltd. 2018. Fachinformation Meropenem Noridem 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand April 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
 27. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg; Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand September 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
 28. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Rulid 150 mg; Rulid 300 mg. Stand August 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.

29. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation Zithromax[®] 250/ 500 mg Filmtabletten. Stand Oktober 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
30. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2016. Fachinformation TobraZid[®] INFECTOPHARM 40 mg/1 ml, 80 mg/2 ml Injektions-/Infusionslösung. Stand Mai 2016. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
31. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2017. Fachinformation GERNEBCIN[®] 160 mg/2 ml. Stand Juni 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
32. B. Braun Melsungen AG 2014. Fachinformation Tobramycin B. Braun 1 mg/ml, 3 mg/ml Infusionslösung. Stand Januar 2014. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
33. ratiopharm GmbH 2018. Fachinformation Gentamicin-ratiopharm[®] SF. Stand Februar 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
34. Merck Serono GmbH 2018. Fachinformation Refobacin[®] 10/40/80/120 mg. Stand März 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 16.01.2020.
35. B. Braun Melsungen AG 2018. Fachinformation Gentamicin B. Braun 1 mg/ml, 3 mg/ml Infusionslösung. Stand März 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
36. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Amikacin Fresenius 5 mg/ml Infusionslösung. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
37. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml; Infusionslösung Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml; Infusionslösung Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml Infusionslösung. Stand April 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
38. Stadapharm GmbH 2019. Fachinformation Ciprofloxacin STADA[®] 100/250/500/750 mg Filmtabletten. Stand September 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
39. HEC Pharm GmbH 2019. Fachinformation Ciprofloxacin HEC Pharm 250 mg Filmtabletten. Stand April 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
40. HEC Pharm GmbH 2019. Fachinformation Ciprofloxacin HEC Pharm 500 mg Filmtabletten. Stand April 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
41. HEC Pharm GmbH 2019. Fachinformation Ciprofloxacin HEC Pharm 750 mg Filmtabletten. Stand April 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.

42. Bayer Vital GmbH 2019. Fachinformation Ciprobay® Saft 10 %, 500 mg/5 ml. Stand Januar 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
43. Bayer Vital GmbH 2019. Fachinformation Ciprobay® Saft 5 %, 250 mg/5 ml. Stand Januar 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
44. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Vancomycin Kabi 500 mg / 1 g Pulver. Stand September 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
45. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Targocid® 100 mg / 200 mg / 400 mg. Stand Oktober 2017. Verfügbar unter: <https://mein.sanofi.de/produkte/Targocid/Downloads?id=07e311e9-a365-4131-8263-2f4d263e1eb1>. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
46. Aliud Pharma® GmbH 2019. Fachinformation Cotrimoxazol AL. Cotrimoxazol AL forte. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
47. ratiopharm GmbH 2017. Fachinformation Cotrim K-ratiopharm® 240 mg / 5 ml Saft. Cotrim E-ratiopharm® 480 mg / 5 ml Saft. Stand Juni 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
48. ratiopharm GmbH 2017. Fachinformation Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml. Stand Juni 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
49. 1 A Pharma GmbH 2017. Fachinformation Cotrim 960 – 1 A Pharma®. Stand August 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
50. Hikma Pharma GmbH 2018. Fachinformation Colistimethat-Natrium Hikma 1 Million I. E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung oder einer Lösung für einen Vernebler. Stand Dezember 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
51. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019. Gebrauchsinformation COLISTIMETHAT-Natrium INFECTOPHARM 3 Millionen I. E. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
52. Teva GmbH 2019. Fachinformation Colist-Infusion 1 Million I.E., 2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand April 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
53. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2017. Fachinformation INFECTOFOS® 2 g/3 g/5 g/8 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juli 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
54. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, et al. 2018. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für

- Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0131_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
55. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. 2019. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018: 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf. Letzter Zugriff am 09.01.2020.
56. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S Gupta R. 2016 Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales'. International journal of systematic and evolutionary microbiology.66(12):5575-99.
57. Cubist Pharmaceuticals Inc. 2018. Clinical Study Report. A Prospective, Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared with Meropenem in Adult Patients with Ventilated Nosocomial Pneumonia. 06.06.2018. [Data on file].
58. European Medicines Agency (EMA) 2011. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-2_en.pdf. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
59. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. RKI Antiinfektiva - Report für das Jahr 2017/2018: Wirkstoffe Cefepim, Ceftazidim, Imipenem und Enzym-Inhibitoren, Meropenem, Piperacillin und Enzym-Inhibitoren. Verfügbar unter: <https://avs.rki.de/Content/ReferenceData/AIReport.aspx>. Letzter Zugriff am 12.06.2019.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Juli 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2019 B2, in Kraft getreten am 19. November 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
61. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. Letzter Zugriff am 20.01.2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Zerbaxa[®] ist angezeigt zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP, bei Erwachsenen (1).

Die im Krankenhaus erworbene Pneumonie

Bei einer Pneumonie handelt es sich um eine Entzündung der unteren Atemwege, überwiegend der Alveolen, des Interstitiums und/oder der zuführenden Bronchien durch pathogene Erreger (2). Exogene Infektionsquellen für die Pneumonie umfassen die Umwelt (Luft, Wasser, Geräte und Fomite), sowie Kontakt mit anderen Patienten oder dem Gesundheitspersonal. Die Infektion ist häufig bakteriell, kann aber auch viral, durch Pilze oder Parasiten verursacht sein. Primär können Pneumonien in ambulant erworbene Pneumonien (Community-Acquired Pneumonia, CAP) und nosokomiale, d. h. im Krankenhaus oder im Zuge einer medizinischen Behandlung erworbene Pneumonie unterteilt werden (3, 4). Die HAP ist definiert als eine Pneumonie, die frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftritt und sich somit zum Zeitpunkt der Hospitalisierung noch nicht in der Inkubation befand (5, 6). Sie entsteht in der Regel durch Aspiration kontaminierten oropharyngealen Sekrets, sowie seltener durch exogene Erreger oder hämatogene Streuung (2).

Pneumonien gehören mit 24 % zu den häufigsten im Krankenhaus erworbenen Infektionen (7-9). Ein besonderes Risiko zum Erwerb einer Pneumonie im Krankenhaus haben beatmete Patienten, wobei invasiv beatmete Patienten ein höheres Risiko haben, als nichtinvasiv beatmete Patienten. Tritt die Pneumonie ≥ 48 Stunden nach Beginn der Beatmung auf, spricht man von einer VAP. Beatmete Patienten haben das höchste Risiko zur Entwicklung einer Pneumonie. Die Mehrzahl der Patienten erwirbt ihre Pneumonie in Abwesenheit invasiver Beatmung. Aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Zustandes dieser Patienten kann es jedoch sekundär notwendig sein, dass diese Patienten beatmet werden (beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, Ventilated Hospital-Acquired Pneumonia, vHAP). Eine von der Food and Drug Administration (FDA) in Auftrag gegebene Auswertung von Studien bei Patienten mit HAP/VAP konnte kürzlich zeigen, dass diese Patientengruppen ein unterschiedliches Risiko haben, zu versterben. Die Letalität für Patienten mit vHAP (27,8 %) war am größten, gefolgt von VAP (18,0 %), während nichtbeatmete Patienten mit HAP (14,5 %) die geringste Letalität haben (10). Der gesundheitliche Grundzustand und die jeweiligen Grunderkrankungen des Patienten tragen ebenfalls zur Letalität der Patienten bei.

So wird bspw. für die VAP die der Pneumonie direkt zuschreibbare Letalität auf 13 % geschätzt (8, 11). Liegt eine Sepsis vor, steigt die Letalität auf 30 bis 60 % an (6, 12). Die häufigsten Komplikationen einer HAP sind neben einer Bakteriämie und Sepsis, Atemstillstand, Koagulopathie und die Verschlimmerung bereits bestehender Komorbiditäten. Weitere berichtete Komplikationen der HAP, die in etwa 1 bis 5 % der Patienten auftreten, sind Lungenabszesse, Empyeme und Bronchiektasen. Auch die Art des Erregers und das Vorliegen von MRE ist ein unabhängiger Faktor für eine erhöhte Letalität (13-15). Hierbei dürfte auch die Wahrscheinlichkeit einer inadäquaten initialen antimikrobiellen Therapie bei Infektionen mit diesen MRE eine wichtige Rolle spielen.

Krankheitsbild einer nosokomialen Pneumonie

Die Einwanderung von Pathogenen über die unteren Atemwege in die alveolären Kompartimente, äußert sich in einer inflammatorischen Reaktion, welche die klinische Symptomatik bedingt (2). So führt die Inflammation zu lokalen Ventilations-/Perfusionsverteilungsstörungen mit der Folge einer manifesten respiratorischen Insuffizienz. Klinische Symptome, wie Atemwegssymptome (Husten, Dyspnoe), neurologische Symptome (Desorientiertheit), wie sie bei der CAP definiert sind, können bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie nicht nur bei beatmeten Patienten völlig ausbleiben (4). Daher sind bei beatmeten als auch bei nicht-beatmeten Patienten, die klinischen Kriterien zur Diagnose einer nosokomialen Pneumonie häufig wenig spezifisch (2). In den meisten Leitlinien, wie z. B. auch in der S3-Leitlinie, werden Modifikationen der bereits 1972 von Johanson et al. formulierten Kriterien empfohlen (16). Bei Verdacht auf eine HAP soll als bildgebendes Verfahren eine Thoraxröntgenuntersuchung durchgeführt werden, die bei immobilen Patienten erschwert wird, da die Untersuchung bei diesen nur im Liegen durchführbar ist. Wird bei dieser Untersuchung ein neu aufgetretenes und persistierendes Infiltrat identifiziert, werden von der DGP zwei der folgenden drei Kriterien zur Stützung der Verdachtsdiagnose empfohlen:

- Fieber ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$)
- Purulentes Sekret
- Leukozytose ($> 10.000/\text{nl}$) bzw. Leukozytopenie ($< 4.000/\text{nl}$).

Die klinische Diagnose der nosokomialen Pneumonie ist eine Arbeitsdiagnose, die für die zeitnahe Einleitung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie relevant ist. Diese bedarf einer regelmäßigen Überprüfung insbesondere hinsichtlich möglicher Differentialdiagnosen (Atelektasen [Sekretverlegung], Herzinsuffizienz / Überwässerung, Lungenarterienembolien, alveoläre Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankungen wie eine Kryptogen Organisierende Pneumonie [Cryptogenic Organized Pneumonia, COP] und Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS]). Alle Patienten mit HAP sollen auf das Vorliegen einer Sepsis evaluiert werden (12). Auf Intensivstation wird daher empfohlen, Sepsis-Scores wie den SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)-Score zur Risikoprädiktion anzuwenden. Dieser Score umfasst Laborwerte zur Atemfunktion, der Blutbildung/-gerinnung, dem Blutdruck, Störungen des zentralen Nervensystems, sowie zur Leber- und Nierenfunktion (17). Eine akute Verschlechterung des SOFA-Score um mehr als zwei Punkte legt eine Sepsis nach den

aktualisierten Sepsis-Definitionen nahe (Dritte internationale Konsensus Definition der Sepsis, Sepsis-3) (18). Der SOFA-Score beruht auf mehreren Laboruntersuchungen, die nicht immer lokal und zeitnah verfügbar sind. Daher sollte außerhalb von Intensivstation die Bestimmung wichtiger Vitalparameter unter Verwendung des qSOFA (quickSOFA)-Score erfolgen. Dieser Score ermöglicht durch eine Feststellung des mentalen Status, der Atemfrequenz und des Blutdrucks, ohne großen diagnostischen Aufwand, bettseitig das Letalitätsrisiko des Patienten zu bewerten (18).

Ein weiterer Score, der eine Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten auf Intensivstation erlaubt, ist der APACHE-II-Score. Dieser umfasst mehr als zehn Laborwerte und berücksichtigt die medizinische Vorgeschichte der Patienten, wie bspw. chirurgische Eingriffe (19). Für den Clinical Pulmonary Infection Score (Klinischer Wert für Lungeninfektionen, CPIS) hingegen konnten Kohortenuntersuchungen zeigen, dass dieser bei Verdacht auf nosokomiale Pneumonie nicht besser als die klinischen Kriterien (Leukozytose, Fieber und purulentes Sekret) abschneidet (20-22). In einer aktuellen Metaanalyse wurde für den CPIS zur Diagnose einer beatmungsassoziierten Pneumonie (gepoolte Prävalenz 48 %) eine gepoolte Sensitivität von 65 % bei einer Spezifität von 64 % beschrieben (23). Der CPIS kann daher die klinische Diagnose einer nosokomialen Pneumonie nicht relevant verbessern.

Erregerspektrum und Diagnostik bei der nosokomialen Pneumonie

Die Intensivtherapie führt in den meisten Fällen innerhalb von 96 Stunden zu einer Veränderung der oropharyngealen Kolonisationsflora kritisch kranker Patienten. Hierbei wird die normale Flora durch nosokomiale Erreger, wie grampositive Staphylokokken und verschiedene gramnegative Erreger, verdrängt.

Die häufigsten gramnegativen Erreger nosokomialer Pneumonien sind dementsprechend laut Punktprävalenzstudie (PPS) des Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) Erreger aus der Familie der Enterobacterales, wie *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella* (*K.*) *Species pluralis* (*spp.*), *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), sowie die Nonfermenter *P. aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) (siehe Tabelle 3-1). Der Anteil einzelner Erreger als Auslöser einer Pneumonie unterscheidet sich nicht nur von Land zu Land, sondern auch regional bis hin zu lokalen Unterschieden zwischen einzelnen Abteilungen des selben Krankenhauses (12, 24). Zusätzlich ist zu beachten, dass bei einer nosokomialen Pneumonie auch eine polymikrobielle Infektion vorliegen kann. So wird der Anteil an polymikrobiellen Infektionen z. B. bei VAP auf 30 bis 40 % geschätzt (12).

Tabelle 3-1: Die häufigsten Erreger bei Patienten mit nosokomialen unteren Atemwegsinfektionen gemäß Punkt-Prävalenz-Studie des NRZ

Spezies	Gramstatus	Anteil (%)
Staphylococcus aureus	Positiv	16,1
Escherichia coli	Negativ	13,2
Pseudomonas aeruginosa	Negativ	11,4
Klebsiella pneumoniae	Negativ	9,1
Enterobacter cloacae	Negativ	5,7
Serratia marcescens	Negativ	4,7
Klebsiella oxytoca	Negativ	3,8
Proteus mirabilis	Negativ	3,5
Stenotrophomonas maltophilia	Negativ	3,5
Streptococcus pneumoniae	Positiv	3,2

NRZ: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
Quelle: 25

Beim klinischen Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie ist immer eine mikrobiologische Diagnostik indiziert. Hierbei steht die Gewinnung respiratorischer Materialien aus den tiefen Atemwegen, wie Tracheobronchialaspirat oder broncheoalveoläre Flüssigkeit, im Fokus. Sputum spielt als diagnostisches Material bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine untergeordnete Rolle. Zur Diagnose einer potenziellen Bakteriämie wird weiterhin empfohlen Blutkulturen zu entnehmen, da diese eine wichtige Rolle bei der Therapiesteuerung und zur Aufdeckung extrapulmonärer Infektionsquellen spielen (12).

Im Rahmen der Verarbeitung der Proben wird zur Validierung zunächst eine Gramfärbung durchgeführt und das Material anschließend auf unterschiedlichen Kulturmedien, die ein Wachstum der zu erwartenden Erreger zulassen, ausgestrichen. Die Resistenztestung und die anschließende Erstellung des Antibiogramms können erst nach der erfolgreichen Anzucht und Vereinzelung des Erregers erfolgen (2). Die Resistenztestung und damit die Bestimmung, ob ein Erreger empfindlich oder resistent gegenüber verschiedenen Antibioprodukten ist, wird im Allgemeinen über eine in-vitro-Resistenztestung durchgeführt. Die Befundung erfolgt durch die Erstellung eines Antibiogramms. Die Ergebnisse der Sensibilitätstestung können im Antibiogramm entweder in qualitativer oder quantitativer Form erfolgen. Bei der qualitativen Bestimmung wird angezeigt, ob bei dem jeweiligen Antibiotikum auf Basis der in-vitro-Testung davon auszugehen ist, die Infektion mit dem getesteten Erreger in vivo erfolgreich zu behandeln. Die Ausgabe erfolgt in diesem Fall in den Kategorien S (sensibel), I (sensibel bei erhöhter Exposition) und R (resistent) (26). Ausschlaggebend für die Kategorisierung ist der individuelle klinische Grenzwert, der für das Antibiotikum gegen die jeweilige Erregerspezies als empfindlich gilt. Diese sogenannten clinical Breakpoints werden für Europa von EUCAST

(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) auf Basis von epidemiologischen Erregerereigenschaften und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Daten aus klinischen Studien für das jeweilige Antibiotikum festgelegt (27). Für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit erfolgt in vitro die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Dies ist diejenige Konzentration, bei der die Vermehrung des Erregers gerade noch inhibitiert wird. Liegt die MHK unterhalb des Breakpoints, ist die in-vivo-Wirksamkeit des Antibiotikums zur Therapie der Infektion wahrscheinlich. Wenn die MHK dagegen oberhalb des Grenzwertes liegt, wird der jeweilige Erreger als resistent gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum gewertet. Für einige Antibiotika, für die bspw. unterschiedliche Dosierungsregime existieren, ist zusätzlich ein I-Bereich definiert. Der mit I kategorisierte Erreger hat eine verringerte Sensibilität gegenüber dem Antibiotikum, sodass eine erfolgreiche Behandlung nur bei einer erhöhten Exposition, bspw. einer Erhöhung der Dosisstärke oder einer Verkürzung des Dosisintervalls erwartet werden kann.

Die rein qualitative Ausgabe der Kategorien S, I und R kann im Antibiogramm durch die Angabe der MHK ergänzt sein. Diese quantitative Angabe kann Experten zusätzlich bei der Auswahl der adäquaten Behandlungsoption unterstützen (6, 28, 29).

Die mikrobiologische Diagnostik von der Probennahme bis zum Antibiogramm erfordert einen Zeitraum von zwei bis vier Tagen und ist in vielen Fällen nicht erfolgreich, da die Anzucht mancher Erreger anspruchsvoll ist oder das Wachstum der Erreger durch eine vorbestehende antimikrobielle Therapie der Patienten behindert wird. Neuere molekulare diagnostische Methoden, wie die Polymerase-Chain Reaction (PCR), sind teilweise kulturunabhängig und ermöglichen potentiell einen schnelleren Erregernachweis. Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse (MALDI-TOF) wiederum erlaubt eine Erregeridentifikation innerhalb von Minuten, beruht jedoch auf der Analyse eines zuvor kulturell isolierten Pathogens (30).

Beide Methoden ersetzen bis dato die phänotypische Resistenztestung nicht, sodass die zeitintensive kulturabhängige Erregeridentifikation und Resistenztestung unverändert erforderlich sind. Aufgrund des Zeitbedarfs der Erregerdiagnostik muss eine antimikrobielle Therapie initial vielfach ohne Kenntnis des Erregers ausgewählt werden, sodass besonders in der frühen Behandlungsphase die kalkulierte antimikrobielle Therapie der Regelfall ist (31).

Multiresistente Erreger

Infektionen durch MRE stellen eine weltweite, große Herausforderung dar. Insbesondere bei gramnegativen Erregern konnte innerhalb der letzten 20 Jahre ein deutlicher Anstieg der Resistenzraten gegenüber den wichtigsten Antibiotikaklassen, wie Kombinationen von Penicillinen und Beta-Laktamase-Inhibitoren (BLI), Cephalosporinen, Carbapenemen und Fluorchinolonen beobachtet werden. Der Stellenwert dieser Antibiotikaklassen für das deutsche Versorgungssystem wird u. a. anhand der in der SARI-Studie (Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) untersuchten Verbrauchszahlen deutlich. Die Kombination von Penicillin und BLI, Cephalosporine,

Carbapeneme und Fluorchinolone machen mehr als die Hälfte (54 %) des gesamten Antibiotika-Verbrauchs auf Intensivstationen aus (9).

Erreger mit Resistenzen gegenüber diesen vier zentralen Antibiotikaklassen stellen nicht nur hinsichtlich der eingeschränkten Therapieoptionen, sondern auch wegen der potentiellen Übertragbarkeit auf weitere Patienten, Herausforderungen für die Infektionskontrolle, bspw. durch Isolationsmaßnahmen, dar. Besondere Bedeutung haben hierbei sogenannte Plasmid-kodierte Resistenzen, da diese nicht nur innerhalb einer Spezies weitergegeben werden, sondern sich horizontal zwischen unterschiedlichen gramnegativen Erregern ausbreiten können.

Dieser zweifachen Herausforderung versucht die Klassifikation für MRGN gerecht zu werden, die von der zum RKI gehörenden Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) entwickelt wurde. Auch anhand dieser Klassifikation wird der Stellenwert der vier oben genannten Antibiotikaklassen deutlich. Zur Definition der Multiresistenz nach der MRGN-Klassifikation wurden Leitsubstanzen aus den vier genannten Antibiotikaklassen definiert (Piperacillin, Cefotaxim/Ceftazidim, Imipenem/Meropenem, Ciprofloxacin). Erreger mit einer Resistenz gegen drei der vier Leitantibiotika werden nach dieser Systematik als 3MRGN, Erreger mit Resistenzen gegen alle vier Leitantibiotika als 4MRGN bezeichnet (32, 33). Diese rein phänotypische Klassifikation der Erreger lässt allerdings keinen Rückschluss auf den jeweiligen Resistenzmechanismus zu und es lassen sich daher auch auf Grund der Vielzahl an Resistenzmechanismen nur eingeschränkt Therapieoptionen aus der MRGN-Klassifikation ableiten.

Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobacterales		Pseudomonas aeruginosa	
		3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der vier Antibiotikagruppen wirksam (S oder I)	R
Cephalosporine der Gruppe 3/4	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S oder I	R		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R
3MRGN: Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen; 4MRGN: Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent oder intermediär empfindlich; S: sensibel Quelle: adaptiert nach 32, 33					

Zumeist sind Resistenzen gramnegativer Erreger bedingt durch die Aktivität von Beta-Laktamasen, Effluxpumpen, den Verlust oder die Mutation von Porinproteinen, sowie Veränderungen der Zielstruktur (Abbildung 3-1) (34). Dem 3MRGN-Phänotyp liegt bei Vertretern der Familie der Enterobacterales häufig eine Kombination unterschiedlicher

Resistenzmechanismen zugrunde. So führen Mutationen in den Topoisomerase-Genen zu Fluorchinolon-Resistenzen, während die Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (und Penicilline) durch Beta-Laktamasen bedingt ist.

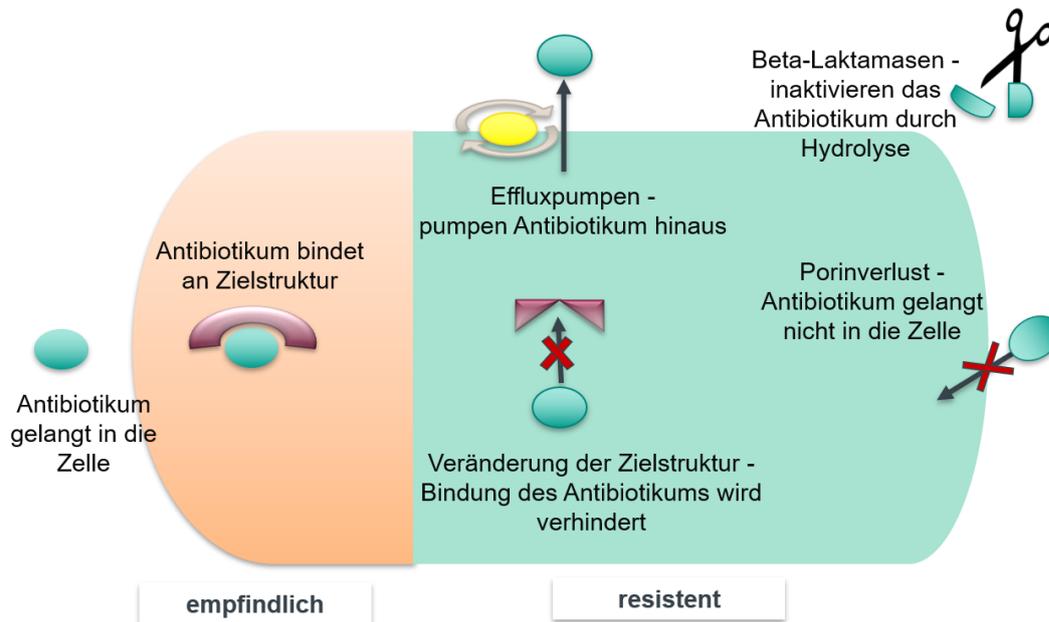


Abbildung 3-1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei gramnegativen Bakterien

Quelle: 34, Abbildung modifiziert von MSD

Bei Erregern der Spezies *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) handelt es sich bei diesen Beta-Laktamasen in Deutschland zumeist um ESBL-Enzyme vom Typ CTX-M. Seltener handelt es sich um Plasmid-kodierte oder überexprimierte chromosomal-kodierte Beta-Laktamasen der Ambler Klasse C (AmpC)-Enzyme. Letztere sind bei anderen Vertretern der Enterobacterales, die auch zu typischen Erregern der nosokomialen Pneumonie zählen, wie *S. marcescens* oder *Enterobacter spp.*, deutlich häufiger. Da 3MRGN gegenüber den Leitsubstanzen aus drei der vier wichtigsten Antibiotikaklassen resistent sind, während sie gegenüber den Carbapenemen weiter sensibel sind, kann man therapeutisch eine Carbapenempflicht für Infektionen mit diesen Erregern ableiten. Teilweise sind ESBL-produzierende Erreger nach Ergebnis der in-vitro-Testung noch sensibel gegenüber Piperacillin/Tazobactam. Eine kürzlich publizierte prospektive, randomisierte Studie untersuchte den Stellenwert von Piperacillin/Tazobactam vs. Meropenem bei Patienten mit Blutstrominfektionen durch Erreger mit ESBL-Phänotyp (Ceftriaxon-Resistenz). Diese Studie konnte die Nichtunterlegenheit bezüglich des primären Studienendpunktes (30-Tage Letalität) von Piperacillin/Tazobactam vs. Meropenem nicht belegen. Dies unterstreicht den Stellenwert der Carbapeneme in der Therapie von Infektionen durch diese Erreger (35).

Treten ESBL- oder AmpC-Enzyme in Kombination mit einem Porinverlust auf, kann dies durch die verringerten Antibiotika-Konzentrationen auch zu einer Resistenz des Erregers gegen Carbapeneme führen. Außerdem können besonders potente Beta-Laktamasen, sogenannte Carbapenemase, auch Carbapeneme hydrolysieren und diese so inaktivieren. Carbapenemase-

bildende Enterobacterales tragen häufig zusätzlich auch Gene für ESBL- oder AmpC-Enzyme. Unabhängig von den zugrundeliegenden Resistenzmechanismen werden diese Carbapenem-resistenten Enterobacterales nach KRINKO-Klassifikation als 4MRGN bezeichnet. Oftmals beschränkt sich die Resistenz dieser Erreger hierbei nicht auf die vier Klassen der Leitantibiotika, sodass unter den 4MRGN auch sogenannte panresistente Keime zu finden sind (32, 36-38).

Erreger der Spezies *P. aeruginosa* sind intrinsisch gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent (36, 39). Bei diesen findet man häufig eine Kombination mehrerer Resistenzmechanismen. Häufig handelt es sich um die erhöhte Expression von Effluxpumpen (MexAB-OprM, MexXY und MexCD-OprJ) und die Überexpression chromosomaler AmpC. Eine verstärkte Expression dieser Resistenzmechanismen, die auch unter Therapie hervorgerufen werden kann, sind häufig auch Basis für zusätzliche Resistenzen gegenüber Antibiotika, gegen die *P. aeruginosa* natürlicherweise sensibel ist. Des Weiteren können bereits Punktmutationen in den Porinproteinen (insbesondere Porinproteine vom Typ D [OprD]), die bspw. die bevorzugte Eintrittspforte für Carbapeneme darstellen, zu Resistenzen führen (36, 39). Carbapenemase-bildende Isolate sind mit ca. 20 % unter den Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* vergleichsweise selten (siehe Abbildung 3-2). Während Carbapenem-resistente Enterobacterales immer als 4MRGN definiert sind, ist dies für *P. aeruginosa* sowohl durch die Variabilität seiner Resistenzmechanismen, als auch durch die durch diese Erreger relativ leicht zu erwerbende Carbapenem-Resistenz nicht der Fall. Die 3MRGN-Klassifikation bedeutet für Pseudomonaden daher, dass eine der vier Leitsubstanzen noch wirksam ist, während 4MRGN-Pseudomonaden mindestens gegen diese vier Leitsubstanzen resistent sind. Möglicherweise ebenfalls vorhandene Resistenzen, bspw. gegenüber Aminoglykosiden, werden durch die 4MRGN-Klassifikation nicht berücksichtigt (32, 33). Während sich für Enterobacterales aus der MRGN-Klassifikation die Wirksamkeit einer Therapie mit Carbapenemen ableiten lässt, ist die jeweilige therapeutische Entscheidung bei multiresistenten *P. aeruginosa* immer abhängig vom individuellen Phänotyp des Isolates.

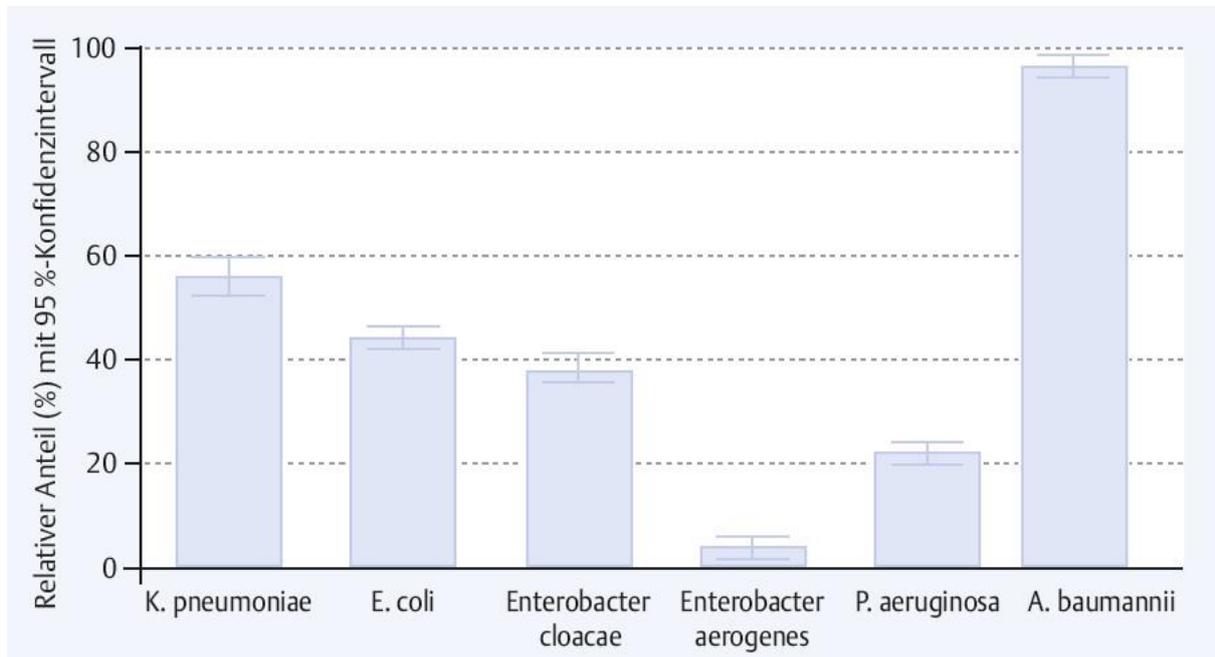


Abbildung 3-2: Anteil Carbapenemase-Bildner an Carbapenem-resistenten Erregern nach Erregerspezies

Quelle: 37

A. baumannii: Acinetobacter baumannii; E. coli: Escherichia coli; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa

Therapie

Bei der Wahl einer Therapie zur Behandlung nosokomialer Pneumonien wird zwischen kalkulierter und gezielter antibiotischer Therapie unterschieden. Unter einer kalkulierten Antibiotika-Therapie versteht man die Behandlung mit einem Antibiotikum, bevor bzw. ohne dass ein Antibiogramm vorliegt. Hierbei wird versucht, das angenommene Erregerspektrum bestmöglich abzudecken. Im Gegensatz dazu erfolgt die Auswahl des Antibiotikums bei einer gezielter Therapie nach dem Antibiogramm, d. h. mit Kenntnis des Erregers und dessen jeweilige Sensibilität gegen Antibiotika.

Die antibiotische Therapie einer HAP sollte aufgrund der Schwere der Erkrankung nach Entnahme von adäquatem Untersuchungsmaterial schnellstmöglich erfolgen. Eine um mehr als 24 Stunden nach Entnahme der Blutkultur verzögerte antimikrobielle Therapie stellte in einer prospektiven Studie bei kritisch kranken Patienten mit P. aeruginosa-Bakteriämie einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit dar (40). Auch bei Patienten mit einer sepsisassoziierten Organdysfunktion stieg die Letalität um 7,6 % pro Stunde verzögerten Therapiebeginn (12, 41). Da die mikrobiologische Auswertung zur Bestimmung des Pneumonieerregers einige Zeit (mindestens 24 Stunden) in Anspruch nimmt (42), ist zum Zeitpunkt des Therapiebeginns der Erreger in der Regel noch nicht bekannt. Somit wird im Regelfall mit einer kalkulierten Behandlung begonnen und versucht, das angenommene Erregerspektrum bestmöglich abzudecken (12).

Die Bestimmung, ob ein Erreger empfindlich oder resistent gegenüber einem Antibiotikum ist, wird über eine in-vitro-Resistenztestung durchgeführt. Diese Testung ermöglicht Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des jeweiligen Antibiotikums in-vivo. Sie erfolgt üblicherweise über ein Antibiotogramm bzw. die Bestimmung der MHK. Bei einem Antibiotogramm wird qualitativ bestimmt, ob ein Erreger bei einer definierten Konzentration eines Antibiotikums überleben kann. Die MHK beschreibt hingegen quantitativ die minimale Konzentration eines Antibiotikums, bei der sich ein bestimmter Erreger, unter definierten in-vitro-Bedingungen, nicht mehr vermehren kann. Liegt die ermittelte MHK eines Erregers unterhalb des jeweiligen Grenzwerts, der für den Erregertyp und Antibiotikum als empfindlich gilt, ist das Antibiotikum sicher wirksam (6, 28).

Bei Vorliegen des mikrobiellen Befunds – etwa 48 bis 72 Stunden nach Beginn der kalkulierten Therapie – sollte eine Re-Evaluation des Patienten stattfinden, die eine Beurteilung des klinischen Verlaufs, Ergebnisse der initialen mikrobiologischen Diagnostik, der Röntgenverlaufsuntersuchung und von Biomarkern umfasst (12). Kann bis zur Re-Evaluation der ursächliche Erreger identifiziert werden, sollte eine Umstellung auf eine gezielte Therapie, möglichst mit verringerter therapeutischer Breite erfolgen (Deeskalationsstrategie) (6, 12, 43).

Die Auswahl der jeweiligen kalkulierten Therapie beruht auf der Abschätzung des individuellen Risikos für bestimmte Erreger, sowie möglicherweise vorhandene Antibiotika-Resistenzen. Zusätzlich spielt der Allgemeinzustand des Patienten eine wichtige Rolle für die Auswahl des Antibiotikums, sodass lebensbedrohliche Komplikationen wie Sepsis und sepsisassoziierter Organdysfunktion und die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung berücksichtigt werden müssen (6, 12). Bei Vorliegen von Risikofaktoren für MRE ist es ratsam, Antibiotika für die Therapie auszuwählen, die ein breiteres Aktivitätsspektrum haben, um die Wahrscheinlichkeit einer Wirksamkeit gegen den noch unbekanntem Erreger zu erhöhen. Die in der S3-Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie als therapierelevant erachteten Risikofaktoren sind in Tabelle 3-3 (linke Spalte) dargestellt (6, 12). Von der PEG und der DGP wurde 2003 zusätzlich eine Punktebewertung zur Risikoeinschätzung von Patienten mit HAP eingeführt (Tabelle 3-3, rechte Spalte). Diese ermöglichen eine Gewichtung zwischen einzelnen Risikofaktoren und nimmt eine Gruppierung in drei Risikogruppen vor: Patienten ohne Risikofaktoren für MRE, Patienten mit niedrigem Risiko für MRE und Patienten mit hohem Risiko für MRE (Tabelle 3-3). Da bisher nur eine retrospektive, aber keine prospektive Evaluation der Punktebewertung vorliegt, konnte die Punktebewertung und somit auch die daraus abgeleiteten Therapieempfehlung keinen Eingang in die S3-Leitlinie finden. Im Rahmen der S2k-Leitlinie wird eine Anwendung der Punktebewertung für die Auswahl der passenden initialen kalkulierten Antibiotika-Therapie als Alternative zu den Empfehlungen der S3-Leitlinie genannt (6, 12).

Tabelle 3-3: Therapierelevante Risikofaktoren und Punktebewertung zur Einschätzung des Risikos für MRE bei HAP

Risikofaktoren gemäß S3-Leitlinie	Risikofaktoren gemäß PEG und DGP	
	Kriterium	Punktwert
	Alter > 65 Jahre	1
Strukturelle Lungenerkrankung (fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen)	Strukturelle Lungenerkrankung	2
Antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen	Antiinfektive Vorbehandlung	2
Hospitalisierung \geq 5 Tage (late-onset)	Beginn der Pneumonie ab dem 5. Krankenhaustag	3
	Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nicht invasiv)	3
Septischer Schock, Sepsisassoziierte akute Organdysfunktion	Extrapulmonales Organversagen (Schock, akutes Leber- oder Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung)	4
Kolonisation durch MRGN oder MRSA		
Vorherige medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien		
Bekannte chronische P. aeruginosa-Infektion		
Gruppen		
Gruppe I: (0 bis 2 Punkte)	Spontan atmende Patienten mit \leq 2 Risikopunkten	
Gruppe II: (3 bis 5 Punkte)	Nicht beatmete Patienten mit Risikofaktoren oder beatmete Patienten ohne Risikofaktoren	
Gruppe III: (\geq 6 Punkte)	Patienten mit einem hohen Risikoprofil, in der Regel beatmet	
<p>a: Die Mehrzahl der Patienten mit einer derartigen Kolonisation werden keine HAP durch diese Erreger aufweisen.</p> <p>COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung); DGP: Deutsche Gesellschaft für Pneumonie und Beatmungsmedizin; HAP: hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger; MRSA: Methicillin-resistente Staphylococcus aureus; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.</p> <p>Quellen: 6, 12</p>		

In beiden Leitlinien richtet sich die initiale kalkulierte antibiotische Therapie nach dem Vorliegen von MRE, sowie der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung. Für spontan atmende Patienten ohne Risikofaktoren für MRE wird zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie eine Monotherapie mit der Kombination von Aminopenicillin und BLI, Cephalosporinen der Gruppe 3a oder Pneumokokken-wirksame Fluorchinolone empfohlen (Starke Empfehlung, Evidenz C) (12, 44). Bei Patienten der Gruppe II (nicht beatmete Patienten mit Risikofaktoren oder beatmete Patienten ohne Risikofaktoren) wird, gemäß S3-Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie, eine initiale Monotherapie mit einer Pseudomonas-wirksamen Substanz empfohlen. Für die Monotherapie soll daher eine Auswahl aus den folgenden Antibiotika erfolgen: Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Imipenem, Meropenem oder Ceftazidim (nur in Kombination mit einer gegen grampositive Erreger wirksamen Substanz) (Starke Empfehlung, Evidenz B).

Eine Kombination mit Aminoglykosiden und Pseudomonas-wirksamen Fluorchinolonen sollte Patienten der Gruppe III, also Patienten mit einer sepsisassoziierten Organdysfunktion und/oder invasiver Beatmung vorbehalten sein (Starke Empfehlung, Evidenz B). Nach 48 bis 72 Stunden soll die Notwendigkeit der Kombinationstherapie überprüft und bei Nachweis eines empfindlichen Erregers bzw. Stabilisierung des Patienten auf eine Monotherapie deeskaliert werden. Besteht der Verdacht auf eine Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA)-Infektion soll die Therapie um eine gegenüber MRSA-wirksame Substanz ergänzt werden (Starke Empfehlung, Evidenz B) (Tabelle 3-4) (12).

Tabelle 3-4: Empfehlung für die kalkulierte parenterale Initialtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Risikofaktoren für MRE (Patienten der Gruppen II und III)

Substanz	Dosierung/Tag (parenteral)
Pseudomonas-wirksames Beta-Laktam	
Piperacillin/Tazobactam	3-4 x 4,5 g
<i>Oder</i>	
Cefepim	3 x 2 g
Ceftazidim ^a	3 x 2 g
<i>Oder</i>	
Imipenem/Cilastatin	3-4 x 1 g
Meropenem	3 x 1-2 g
+/- ^b	
Fluorchinolon	
Ciprofloxacin ^c	3 x 400 mg
Levofloxacin ^c	2 x 500 mg
<i>Oder</i>	

Substanz	Dosierung/Tag (parenteral)
Aminoglykosid	
Gentamicin	1 x 3-7 mg/kg (Talspiegel < 1µg/ml)
Tobramycin	1 x 3-7 mg/kg (Talspiegel < 1µg/ml)
Amikacin	1 x 15-20 mg/kg (Talspiegel < 1µg/ml)
bei MRSA-Verdacht	
<i>plus</i>	
Glycopeptid oder Oxazolidinon	
Vancomycin	1 x 15-20 mg/kg (Talspiegel < 1µg/ml)
Linezolid	2 x 600 mg
<p>a: Gemäß Fachinformation nur in Kombination mit einer gegen grampositive Erreger wirksamen Substanz anzuwenden.</p> <p>b: Kombinationstherapie bei lebensbedrohlicher Infektion, sepsisassoziierter Organdysfunktion oder invasiver Beatmung.</p> <p>c: Ciprofloxacin und Levofloxacin sind gemäß Fachinformation nicht für HAP, sondern ausschließlich CAP zugelassen. Beide Wirkstoffe sind entsprechend nicht mit dem AWG von Zerbaxa® vergleichbar.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; CAP: Ambulant erworbene Pneumonie; HAP: hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie)</p> <p>Quellen: 12, 45-47</p>	

Liegt der Verdacht auf ESBL-bildende Stämme vor, sind Carbapeneme wirksam und stellen die erste Wahl der Behandlung dar (6, 12). Bei der Behandlung von Infektionen mit Verdacht auf multiresistente *P. aeruginosa* sind Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin, Imipenem, Meropenem und Ciprofloxacin wirksame Therapieoptionen. Liegt eine Resistenz gegen alle diese Optionen vor, sollte der Einsatz von Colistin erfolgen, wobei eine Kombinationstherapie anzustreben ist (S3-Leitlinie, Starke Empfehlung, Evidenz C). Im Einzelfall (schwere Infektion) kann eine Kombinationstherapie von einem Pseudomonas-wirksamen Beta-Laktam-Antibiotikum mit einem Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) oder einem Fluorchinolon in Erwägung gezogen werden. Eine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie konnte bislang allerdings noch nicht sicher belegt werden (6, 12). Bei Vorliegen einer Carbapenem-Resistenz ist laut S3-Leitlinie ebenfalls Ceftazidim/Avibactam eine Therapieoption (6, 12). Laut S2k-Leitlinie kommt Ceftazidim/Avibactam auch bei Infektionen durch ESBL-Erreger in Betracht.

Resistenzsituation

Die Ausbreitung von Resistenzen gegen Antibiotika hat sich zu einem weltweiten gravierenden Problem der öffentlichen Gesundheit entwickelt. Die Surveillance der Antibiotika-Resistenz ist daher wesentlicher Bestandteil der Deutschen Antibiotika Resistenzstrategie (DART), die durch das Bundesministerium für Gesundheit als Reaktion auf dieses weltweite Problem ins Leben gerufen wurde. Die repräsentative Datenbasis der Surveillance soll dazu dienen,

Maßnahmen zu entwickeln, um die Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen zu reduzieren (48, 49).

In Deutschland existieren auf nationaler Ebene verschiedene Initiativen zur Surveillance der Resistenzsituation. Die PEG-Resistenzstudie ermittelt seit 1975 im Abstand von drei Jahren in Deutschland, Österreich und der Schweiz die in-vitro-Empfindlichkeit klinisch wichtiger Bakterienspezies gegenüber ausgewählten Antibiotika. Der aktuelle Bericht aus 2016 beruht für das Teilprojekt H (Krankenhausisolate) auf jeweils 240 Isolaten aus insgesamt 25 Laboratorien (22 aus Deutschland, zwei aus der Schweiz, eines aus Österreich), die in dem Zeitraum von Oktober bis Dezember 2013 in das Referenzlabor eingeschickt wurden. Für das gesamte Jahr 2013 umfasst das Teilprojekt H Antibiogramme von 5.852 Bakterienstämmen (50). Weiterhin soll das 2007 ins Leben gerufene ARS- (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) Projekt des RKI neben repräsentativen Daten zum Antibiotika-Verbrauch auch jährlich die aktuelle Resistenzlage untersuchen. Aktuell (Stand 2017) umfasst das ARS-Projekt Daten aus 53 Laboratorien und 591 Krankenhäusern (51).

Die Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf deutschen Intensivstationen (SARI) Studie widmete sich über einen Zeitraum von 15 Jahren seit dem Jahr 2001 speziell der Situation auf Intensivstationen, die als Hochrisikobereiche für die Entstehung und Ausbreitung multiresistenter Erreger gesehen werden. In diesem Projekt übermittelten 44 Krankenhäuser die Anzahl der Patiententage (PT), den Antibiotika-Verbrauch, sowie die Resistenzdaten wichtiger bakterieller Erreger auf 77 Intensivstationen (9). Gemeinsam mit dem Bundesministerium für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit gibt die PEG den GERMAP-Bericht über den Antibiotika-Verbrauch und die Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen heraus. Dieser beruht größtenteils auf Daten der PEG-Resistenzstudie, ARS, SARI, sowie Daten aus dem European Antimicrobial Resistance Surveillance (EARS)-Netzwerk (24). Letzteres ist ein Projekt des ECDC (European Center for Disease Prevention and Control), zur europaweiten Resistenzüberwachung, dem von deutscher Seite das RKI angehört (52). ARS bildet weiterhin die Grundlage für die Beteiligung Deutschlands am Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Sowohl die SARI-Studie als auch die PEG-Resistenzstudie beobachten für den Zeitraum von 2001 bis 2011 eine deutliche Zunahme von *E. coli*- und *K. pneumoniae*-Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine. Während die Resistenzrate gegen Vertreter dieser Antibiotikaklasse im Jahr 2001 für *E. coli* noch zwischen einem bis drei Prozent lag, waren im Studienjahr 2010 über 15 % (20,1 % in der SARI-Studie) der *E. coli*-Isolate resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen. Seit 2011 kam es zu keinem weiteren Anstieg, sodass sich die Resistenzrate inzwischen auf einem Niveau von ca. 15 % stabilisiert hat. Eine ähnliche Situation zeigt sich für Erreger der Spezies *K. pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*), wobei sich die Resistenzraten für diese Erreger im Vergleich zu *E. coli* bereits 2001 auf einem höheren Niveau von ca. fünf Prozent befanden (9, 53-55). Diese Entwicklung lässt sich seit 2008 ebenfalls im ARS-Projekt erkennen. Der Anstieg der Resistenzrate dieser Erreger gegenüber Fluorchinolonen begann bereits in den 90er Jahren und stieg bis 2010 auf

ungefähr 30 % (9, 53-55). Erreger mit gleichzeitiger Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation, sowie gegen Fluorchinolone sind in der Regel den 3MRGN zuzuordnen (32). Der Anteil von Erregern mit dem 3MRGN-Phänotyp lag für *E. coli* im Jahre 2013 bei elf Prozent, für *K. pneumoniae* bei 13 %. Resistenzen gegenüber Carbapenemen sind bei diesen Erregern hingegen weiterhin selten. Die Resistenzrate liegt zumindest für *K. pneumoniae* laut SARI-Studie seit 2010 zumeist über einem Prozent und liegt auf Intensivstationen aktuell zwischen einem Prozent und 2,4 % (9, 49, 56).

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes der SARI-Studie um die Jahrtausendwende herum, wurden resistente gramnegative Erreger nur in Einzelfällen nachgewiesen. Einzige Ausnahme war *P. aeruginosa*, der bereits 2001 Resistenzraten von 15 bis 25 % gegenüber den wichtigsten Antibiotikaklassen zeigte. Diese Raten sind bis heute stabil. Laut PEG-Resistenzstudie sind ca. fünf Prozent der Pseudomonaden dem 3MRGN bzw. 4MRGN Phänotyp zuzuordnen (9).

Mit diesen Resistenzraten befindet sich Deutschland im europäischen Mittelfeld. In den nordeuropäischen Ländern sind gegenüber den im EARS-Projekt unter Beobachtung stehenden Antibiotika generell geringe Resistenzraten im einstelligen Prozentbereich zu beobachten. Die einzige Ausnahme bilden hier die Fluorchinolone, gegen die auch hier zweistellige Resistenzraten von *K. pneumoniae* und *E. coli* zu beobachten sind. Für viele Erregerspezies lässt sich ein Nord-Süd-, sowie ein West-Ost-Gradient feststellen. So ist in Südosteuropa mit deutlichen höheren Resistenzraten zu rechnen. Hier sind ca. ein Drittel bis etwa die Hälfte der Enterobacterales resistent gegenüber Fluorchinolonen und Drittgenerations-Cephalosporinen. Während Carbapenem-Resistenzen bei *E. coli* eine Rarität bleiben, zeigt sich bei *K. pneumoniae*-Isolaten in einigen Ländern sogar gegenüber Carbapenemen eine Resistenzrate von über zehn Prozent. In Italien und Griechenland liegt sind mehr als 30 % der *K. pneumoniae*-Isolate resistent gegen Carbapeneme. Bei *P. aeruginosa* ist die Carbapenem-Resistenz sogar noch stärker ausgeprägt. So sind bei diesen Erregern mit Ausnahme Skandinaviens, Benelux und Großbritannien in der gesamten Europäischen Union Resistenzraten im zweistelligen Prozentbereich gegen Carbapeneme zu beobachten (siehe Abbildung 3-3) (52).

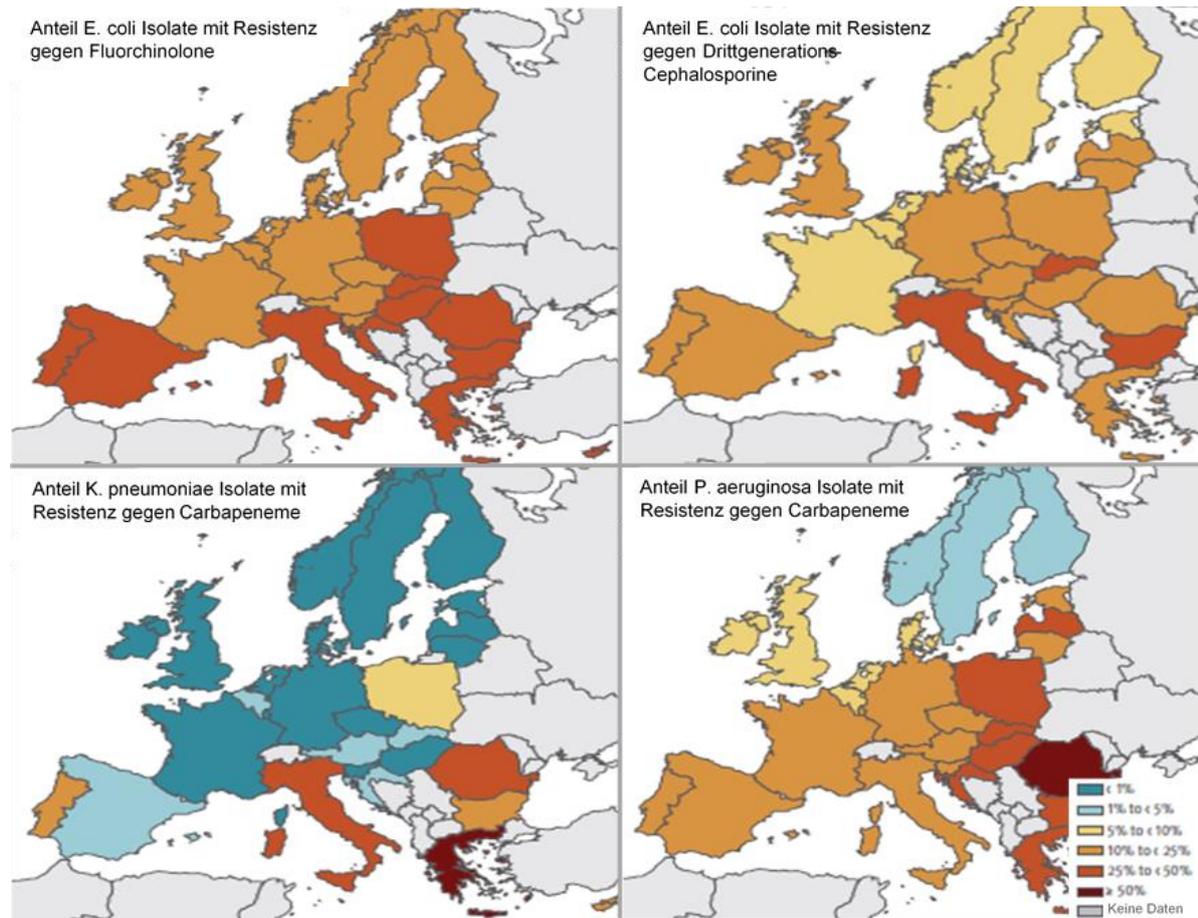


Abbildung 3-3: Europäische Resistenzepidemiologie ausgewählter Erreger gegen wichtige Antibiotikaklassen

Quelle: 52, Abbildung modifiziert von MSD

Links oben: Escherichia coli Isolate mit Resistenz gegen Fluorchinolone. Rechts oben: Escherichia coli Isolate mit Resistenz gegen Drittgenerations-Cephalosporine. Links unten: Klebsiella pneumoniae Isolate mit Resistenz gegen Carbapeneme. Rechts unten: Pseudomonas aeruginosa Isolate mit Resistenz gegen Carbapeneme. E. coli: Escherichia coli; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland sind für das ARS-Projekt (Daten aus 2018) in Tabelle 3-5 (Normalstation) und Tabelle 3-6 (Intensivstation) dargestellt. Die Tabelle 3-7 (Normalstation) und Tabelle 3-8 (Intensivstation) zeigen die Resistenzdaten aus der PEG-Resistenzstudie (Daten aus 2016). Aufgeführt sind jeweils diejenigen Erreger, gegen die laut Abschnitt 5.1 Fachinformation für Ceftolozan/Tazobactam eine klinische Aktivität erwartet werden kann (E. cloacae, E. coli, K. oxytoca, K. pneumoniae, P. mirabilis, P. aeruginosa, S. marcescens). Die Sensibilität dieser Erreger ist gegenüber den gemäß Leitlinie im AWG in Frage kommenden Antibiotika aufgetragen (12). Außerdem sind diejenigen Erreger aufgeführt, für die aufgrund ihrer Seltenheit zwar keine klinische Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, für die in-vitro-Studien jedoch darauf schließen lassen, dass Ceftolozan/Tazobactam gegen diese aktiv ist (Citrobacter freundii [C. freundii], Citrobacter koseri [C. koseri], Klebsiella aerogenes [K. aerogenes], Morganella morganii [M. morganii]).

Tabelle 3-5: ARS-Daten für 2018 (Normalstation)

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Enterobacter cloacae	Piperacillin/Tazobactam	76,8	5,0	18,3	19.292
	Cefepim	85,8	5,0	9,3	5.104
	Ceftazidim	77,2	2,1	20,8	19.887
	Imipenem/Cilastatin	99,5	0,3	0,2	17.507
	Meropenem	99,6	0,2	0,2	20.196
Escherichia coli	Piperacillin/Tazobactam	85,0	7,1	7,9	213.918
	Cefepim	88,5	1,5	10,0	63.422
	Ceftazidim	88,0	3,2	8,7	216.590
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0	177.615
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	219.981
Klebsiella oxytoca	Piperacillin/Tazobactam	82,7	3,0	14,4	18.206
	Cefepim	92,6	1,8	5,6	4.795
	Ceftazidim	96,2	1,2	2,6	18.255
	Imipenem/Cilastatin	99,9	0,1	0,0	15.477
	Meropenem	99,9	0,1	0,0	18.519
Klebsiella pneumoniae	Piperacillin/Tazobactam	80,7	7,7	11,6	45.989
	Cefepim	87,2	1,0	11,8	13.006
	Ceftazidim	86,6	2,2	11,3	46.299
	Imipenem/Cilastatin	99,5	0,2	0,3	38.478
	Meropenem	99,5	0,2	0,3	47.008
Proteus mirabilis	Piperacillin/Tazobactam	96,9	2,3	0,7	45.532
	Cefepim	98,7	0,4	0,9	12.209
	Ceftazidim	98,3	0,8	0,9	45.487
	Imipenem/Cilastatin	61,2	32,0	6,8	27.442
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	46.550
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam	88,4	0,8	10,8	41.767
	Cefepim	93,7	0,6	5,7	35.615
	Ceftazidim	91,4	0,4	8,1	41.997
	Imipenem/Cilastatin	86,0	2,6	11,5	40.227
	Meropenem	88,7	6,7	4,6	42.104
Serratia marcescens	Piperacillin/Tazobactam	92,7	2,4	4,9	7.223
	Cefepim	94,5	1,4	4,1	1.771
	Ceftazidim	93,0	2,0	5,0	7.188
	Imipenem/Cilastatin	98,8	1,1	0,1	5.591

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	7.301
Citrobacter freundii	Piperacillin/Tazobactam	79,0	4,2	16,9	6.486
	Cefepim	87,4	5,0	7,7	1.837
	Ceftazidim	77,4	2,0	20,6	6.523
	Imipenem/Cilastatin	99,6	0,2	0,3	5.503
	Meropenem	99,7	0,1	0,2	6.637
Morganella morganii	Piperacillin/Tazobactam	90,2	5,8	4,0	9.512
	Cefepim	93,8	2,7	3,5	2.596
	Ceftazidim	83,1	3,5	13,4	9.550
	Imipenem/Cilastatin	70,6	26,8	2,7	6.378
	Meropenem	99,9	0,0	0,0	9.687
I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel Quelle: 49, Datenstand: 23.08.2019, abgerufen am 05.02.2020					

Tabelle 3-6: ARS-Daten für 2018 (Intensivstation)

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Enterobacter cloacae	Piperacillin/Tazobactam	91,3	2,6	6,1	2.152
	Cefepim	92,5	1,7	5,7	523
	Ceftazidim	91,2	1,7	7,1	2.153
	Imipenem/Cilastatin	98,9	0,9	0,2	1.743
	Meropenem	99,8	0,1	0,1	2.160
Escherichia coli	Piperacillin/Tazobactam	79,8	8,5	11,7	22.588
	Cefepim	83,5	1,6	14,8	6.588
	Ceftazidim	83,7	4,1	12,2	22.888
	Imipenem/Cilastatin	99,9	0,0	0,1	19.866
	Meropenem	99,9	0,0	0,1	23.152
Klebsiella oxytoca	Piperacillin/Tazobactam	76,6	3,2	20,2	3.167
	Cefepim	89,9	1,8	8,3	912
	Ceftazidim	94,2	1,5	4,3	3.163
	Imipenem/Cilastatin	99,6	0,2	0,2	2.882
	Meropenem	99,6	0,1	0,3	3.199
Klebsiella pneumoniae	Piperacillin/Tazobactam	74,7	10,2	15,1	7.754
	Cefepim	85,2	1,1	13,7	2.124
	Ceftazidim	83,1	2,6	14,2	7.777

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	Imipenem/Cilastatin	99,1	0,3	0,7	6.995
	Meropenem	99,0	0,3	0,8	7.849
Proteus mirabilis	Piperacillin/Tazobactam	95,3	3,4	1,2	4.803
	Cefepim	97,9	0,7	1,4	1.322
	Ceftazidim	97,7	1,0	1,3	4.832
	Imipenem/Cilastatin	60,8	32,0	7,2	3.157
	Meropenem	99,8	0,1	0,1	4.894
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam	80,9	1,6	17,5	8.488
	Cefepim	88,8	1,6	9,6	7.144
	Ceftazidim	85,9	1,1	13,0	8.541
	Imipenem/Cilastatin	75,4	2,9	21,7	8.261
	Meropenem	77,6	11	11,5	8.639
Serratia marcescens	Piperacillin/Tazobactam	91,3	2,6	6,1	2.152
	Cefepim	92,5	1,7	5,7	523
	Ceftazidim	91,2	1,7	7,1	2.153
	Imipenem/Cilastatin	98,9	0,9	0,2	1.743
	Meropenem	99,8	0,1	0,1	2.160
Citrobacter freundii	Piperacillin/Tazobactam	67,6	4,9	27,5	1.095
	Cefepim	74,7	6,3	19,0	352
	Ceftazidim	65,6	1,2	32,1	1.097
	Imipenem/Cilastatin	99,5	0,1	0,4	1.001
	Meropenem	99,5	0,1	0,4	1.105
Morganella morganii	Piperacillin/Tazobactam	85,1	7,7	7,2	1.062
	Cefepim	92,3	2,2	5,5	271
	Ceftazidim	76,3	4,7	19,0	1.069
	Imipenem/Cilastatin	68,5	29,1	2,4	828
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	1.076
I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel Quelle: 49, Datenstand: 23.08.2019, abgerufen am 05.02.2020					

Tabelle 3-7: PEG-Resistenzstudie für 2016 (Normalstation)

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Enterobacter cloacae	Piperacillin/Tazobactam	80,1	2,8	17,0	141
	Cefepim	83,0	13,5	3,5	141
	Ceftazidim	72,3	5,0	22,7	141
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0	141
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	141
Escherichia coli	Piperacillin/Tazobactam	89,7	1,8	8,5	388
	Cefepim	77,6	3,6	18,8	388
	Ceftazidim	79,9	7,0	13,1	388
	Imipenem/Cilastatin	99,5	0,3	0,3	388
	Meropenem	99,5	0,3	0,3	388
Klebsiella oxytoca	Piperacillin/Tazobactam	90,8	0,0	9,2	76
	Cefepim	92,1	6,6	1,3	76
	Ceftazidim	94,7	3,9	1,3	76
	Imipenem/Cilastatin	98,7	0,0	1,3	76
	Meropenem	98,7	0,0	1,3	76
Klebsiella pneumoniae	Piperacillin/Tazobactam	89,9	4,2	5,8	189
	Cefepim	82,5	0,5	16,9	189
	Ceftazidim	82,0	0,5	17,5	189
	Imipenem/Cilastatin	98,9	0,5	0,5	189
	Meropenem	98,4	1,1	0,5	189
Proteus mirabilis	Piperacillin/Tazobactam	98,3	0,0	1,7	116
	Cefepim	96,6	0,9	2,6	116
	Ceftazidim	99,1	0,0	0,9	116
	Imipenem/Cilastatin	95,7	3,4	0,9	116
	Meropenem	99,1	0,9	0,0	116
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam	0,0	90,4	9,6	459
	Cefepim	0,0	91,7	8,3	459
	Ceftazidim	0,0	90,2	9,8	459
	Imipenem/Cilastatin	0,0	88,5	11,5	459
	Meropenem	86,1	9,8	4,1	459
Serratia marcescens	Piperacillin/Tazobactam	92,9	1,2	5,9	85
	Cefepim	97,6	2,4	0,0	85
	Ceftazidim	94,1	3,5	2,4	85
	Imipenem/Cilastatin	97,6	2,4	0,0	85

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	85
Citrobacter freundii	Piperacillin/Tazobactam	80,0	0,0	20,0	30
	Cefepim	80,0	3,3	16,7	30
	Ceftazidim	70,0	6,7	23,3	30
	Imipenem/Cilastatin	96,7	3,3	0,0	30
	Meropenem	96,7	0,0	3,3	30
Citrobacter koseri	Piperacillin/Tazobactam	100,0	0,0	0,0	34
	Cefepim	97,1	0,0	2,9	34
	Ceftazidim	97,1	0,0	2,9	34
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0	34
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	34
Klebsiella aerogenes	Piperacillin/Tazobactam	67,6	8,8	23,5	34
	Cefepim	97,1	2,9	0,0	34
	Ceftazidim	64,7	0,0	35,3	34
	Imipenem/Cilastatin	97,1	2,9	0,0	34
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	34
Morganella morganii	Piperacillin/Tazobactam	98,1	0,0	1,9	52
	Cefepim	96,2	1,9	1,9	52
	Ceftazidim	65,4	19,2	15,4	52
	Imipenem/Cilastatin	86,5	11,5	1,9	52
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	52
I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel Quellen: 56, 57, Datenstand: Jahr 2016, abgerufen am 05.02.2020, Daten überarbeitet von MSD nach EUCAST Table 10.0					

Tabelle 3-8: PEG-Resistenzstudie für 2016 (Intensivstation)

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Enterobacter cloacae	Piperacillin/Tazobactam	73,4	2,5	24,1	79
	Cefepim	74,7	13,9	11,4	79
	Ceftazidim	63,3	6,3	30,4	79
	Imipenem/Cilastatin	97,5	0,0	2,5	79
	Meropenem	97,5	0,0	2,5	79
Escherichia coli	Piperacillin/Tazobactam	86,8	3,3	9,9	121
	Cefepim	71,9	0,8	27,3	121
	Ceftazidim	70,2	9,1	20,7	121
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0	121
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	121
Klebsiella oxytoca	Piperacillin/Tazobactam	73,5	0,0	26,5	34
	Cefepim	85,3	8,8	5,9	34
	Ceftazidim	88,2	11,8	0,0	34
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0	34
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	34
Klebsiella pneumoniae	Piperacillin/Tazobactam	82,9	3,7	13,4	82
	Cefepim	84,1	1,2	14,6	82
	Ceftazidim	82,9	2,4	14,6	82
	Imipenem/Cilastatin	97,6	0,0	2,4	82
	Meropenem	97,6	0,0	2,4	82
Proteus mirabilis	Piperacillin/Tazobactam	97,6	0,0	2,4	42
	Cefepim	97,6	2,4	0,0	42
	Ceftazidim	100,0	0,0	0,0	42
	Imipenem/Cilastatin	97,6	2,4	0,0	42
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	42
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam	0,0	78,2	21,8	174
	Cefepim	0,0	63,2	36,8	174
	Ceftazidim	0,0	79,3	20,7	174
	Imipenem/Cilastatin	0,0	78,2	21,8	174
	Meropenem	0,0	79,9	20,1	174
Serratia marcescens	Piperacillin/Tazobactam	95,8	2,1	2,1	48
	Cefepim	100,0	0,0	0,0	48
	Ceftazidim	93,8	0,0	6,3	48
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0	48

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	48
Citrobacter freundii	Piperacillin/Tazobactam	84,6	15,4	0,0	13
	Cefepim	100,0	0,0	0,0	13
	Ceftazidim	76,9	0,0	23,1	13
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0	13
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	13
Citrobacter koseri	Piperacillin/Tazobactam	86,7	13,3	0,0	15
	Cefepim	93,3	6,7	0,0	15
	Ceftazidim	93,3	0,0	6,7	15
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0	15
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	15
Klebsiella aerogenes	Piperacillin/Tazobactam	55,6	11,1	33,3	27
	Cefepim	96,3	3,7	0,0	27
	Ceftazidim	51,9	7,4	40,7	27
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0	27
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	27
Morganella morganii	Piperacillin/Tazobactam	100,0	0,0	0,0	11
	Cefepim	81,8	18,2	0,0	11
	Ceftazidim	36,4	27,3	36,4	11
	Imipenem/Cilastatin	90,9	9,1	0,0	11
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	11

I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel
Quellen: 56, 57, Datenstand: Jahr 2016, abgerufen am 05.02.2020, Daten überarbeitet von MSD nach EUCAST Table 10.0

An diesen Daten ist zu erkennen, dass die wichtigsten Erreger der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie Resistenzraten gegen die zentralen Antibiotikaklassen im hohen einstelligen bis zweistelligen Prozentbereich aufweisen. Daraus folgt u. a., dass bei kalkulierten Antibiotika-Therapien, insbesondere bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation, häufig die Wahl auf Meropenem fällt, um alle relevanten Erreger adäquat abzudecken. Dies zeigt sich auch in der SARI-Studie, die für den Zeitraum von 2001 bis 2015 eine Zunahme des Meropenem-Verbrauchs um ca. 640 % nachwies (9). Ein Resultat des regelmäßigen Carbapenem-Einsatzes könnten auch die Resistenzraten von ca. 20 % von *P. aeruginosa* Isolaten gegenüber Carbapenemen, wie Meropenem und Imipenem/Cilastatin sein. Zumindest konnte eine kürzlich veröffentlichte Studie einen Zusammenhang zwischen Resistenzrate und Einsatzhäufigkeit zeigen (58). Antibiotika, die sowohl gleichwertige Carbapenem-Alternativen bei der

Behandlung von Enterobacteriales, als auch geeignetere Therapeutika für Infektionen durch *P. aeruginosa* darstellen, könnten diesen Druck auf den Einsatz und die Verbreitung von Resistenzen gegen Carbapeneme verringern. Resistenzdaten zu neuen Antibiotika, wie Ceftazidim/Avibactam oder Ceftolozan/Tazobactam, die solche Carbapenem-Alternativen darstellen, werden in den großen Surveillance-Studien nicht erhoben. Beide Substanzen wurden im Access, Watch and Reserve (AWaRe) Projekt der WHO als Therapieoptionen der Reserve eingestuft, was auch deren geringe Einsatzhäufigkeit zeigt, die eine Aufnahme in epidemiologische Studien nicht rechtfertigt (59). Wirksamkeitsdaten zu Ceftolozan/Tazobactam auf Basis deutscher Erregerisolate wurden in einem gesonderten Studienprojekt mit Prof. Kresken erhoben und sind als Teil der Ableitung des Zusatznutzens in Modul 4.3.2.3 dargestellt (60).

Fazit:

Bei den in den Leitlinien dargelegten Therapieempfehlungen gilt es immer, das lokale Erregerspektrum und die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen. So unterliegt die Häufigkeit und somit auch das generelle Risiko für eine Infektion mit einzelnen Erregern und Resistenzen starken regionalen und lokalen Unterschieden, die es in der Substanzauswahl für die antibiotische Therapie zu berücksichtigen gilt (6, 12). Neben der lokalen Erreger- und Resistenzepidemiologie haben vor allem die patientenindividuellen Risikofaktoren, wie bspw. antibiotische Vortherapien (siehe Tabelle 3-3), einen entscheidenden Einfluss auf das zu erwartende Erreger- und Resistenzspektrum und somit auf die Auswahl des einzusetzenden Antibiotikums. Um diesen individuellen und lokalen Herausforderungen gerecht zu werden, empfehlen die nationalen Leitlinien je nach Risikokonstellation mehrere möglichst gleichwertige Optionen. Für Patienten mit Risikofaktor(en) für MRE kommen als Therapieoptionen für die kalkulierte Initialtherapie überhaupt nur Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Ceftazidim und Imipenem/Cilastatin in Frage. Die Auswahl des jeweiligen Antibiotikums erfolgt hierbei unter Berücksichtigung der Risikofaktoren stets patientenindividuell (6, 12).

Antibiotika-Auswahl in der klinischen Praxis

Die Auswahl des richtigen Antibiotikums zur Behandlung einer schwerwiegenden Infektion, wie der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, ist eine komplexe Entscheidung. Die Entscheidung beruht zunächst auf einer Risikoabwägung bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins multiresistenter Erreger sowie bezüglich des gesundheitlichen Grundzustands des Patienten und seiner Komorbiditäten (6, 12). Neben der individuellen Abwägung des benötigten Wirksamkeitsspektrum und dem Sicherheitsprofil der einzusetzenden Substanz, muss bei der Auswahl eines Antibiotikums auch die lokale Resistenzsituation, potentielle Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung, sowie auch ökonomische Aspekte der Therapie berücksichtigt werden (43, 61). Aufgrund dieser Komplexität der Entscheidung sollte dem behandelnden Arzt ein Expertenteam für die rationale Antibiotika-Therapie, das sogenannten Antibiotic Stewardship (ABS) Team, unterstützend zur Verfügung stehen. Die Entscheidung, welche kalkulierte Therapie bzw. im Falle einer Re-Evaluation welche gezielte Therapie, angemessen ist und welches Antibiotikum mit welcher Dosierung und Therapiedauer eingesetzt werden soll, sollte laut S3-Leitlinie zum rationalen Antibiotika-Einsatz auf einer

gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des ABS-Teams basieren (43, 61).

Das ABS-Team setzt sich zusammen aus mindestens einem Infektiologen und einem in der Infektiologie weitergebildeten und/oder ABS-fortgebildeten, klinisch-tätigen Apotheker. Idealerweise sind weiterhin ein Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektions-epidemiologie sowie ein für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlicher Arzt beteiligt (43). Das Ziel von ABS ist es, den Antibiotika-Verbrauch zu lenken und zu optimieren. Dabei gilt es die Versorgungsqualität von Patientenversorgung mit Antiinfektiva zu verbessern, um beste klinische Behandlungsergebnisse bei minimierter Toxizität zu erreichen. Damit einhergehend, soll durch diese Optimierung der unkritische Einsatz von Antibiotika reduziert werden und somit die Ausbreitung antimikrobieller Resistenzen günstig beeinflusst und Kosten reduziert werden (43, 61). Wichtige Aufgaben des ABS-Teams umfassen eine konsiliarische Tätigkeit, bspw. durch gemeinsame Visiten, die Erstellung lokaler Antibiotika-Leitlinien, aber auch Regelungen zur Freigabe von Reserveantibiotika. Zu den statistischen Aufgaben gehören die regelmäßige, mindestens jährliche Erhebung des Erregeraufkommens, lokaler Resistenzstatistiken, sowie der Antibiotika-Verbrauchsdaten. Somit nimmt das ABS-Team eine zentrale Rolle für die Antibiotika-Auswahl in der klinischen Praxis ein (43).

Bei einem kritisch kranken Patienten hat der behandelnde Arzt bei der Auswahl der initialen Antibiotika-Therapie die höchstmögliche Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs zum Ziel. Liegt zusätzlich zum kritischen Zustand des Patienten ein begründeter Verdacht auf MRE, wie bspw. ESBL-bildende Enterobacterales, vor, bietet die Entscheidung zur Behandlung mit einem Carbapenem die höchste Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg. Bei der Identifikation dieser kritischen Patienten sind sowohl die nationalen Leitlinien, als auch lokale ABS-Maßnahmen entscheidend.

Für Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, insbesondere solchen mit beatmungspflichtigen Pneumonien und individuellem MRE-Risiko stellte Meropenem bis zur Zulassung von Zerbaxa die bestmögliche, wenn nicht sogar einzige patientenindividuelle antibiotische Therapie dar.

Zielpopulation von Zerbaxa®

Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP, bei Erwachsenen (1).

Zerbaxa® weist klinische Wirksamkeit gegen die folgenden gramnegativen Erreger auf: *E. cloacae*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *K. (Enterobacter) aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* (1).

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht somit dem Erwachsenen Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, mit einem hohen Risiko für folgende gramnegative Erreger:

- *E. cloacae*

- E. coli
- H. influenzae
- K. (Enterobacter) aerogenes
- K. oxytoca
- K. pneumoniae
- P. mirabilis
- P. aeruginosa
- S. marcescens

Laut in-vitro-Studien zeigen die Erreger C. freundii, C. koseri, Enterobacter aerogenes (E. aerogenes), M. morganii, Proteus vulgaris (P. vulgaris), Serratia liquefacians und S. marcescens ebenfalls eine Empfindlichkeit gegen Zerbaxa[®], sofern sie keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweisen. Die klinische Wirksamkeit von Zerbaxa[®] gegenüber diesen Erregern konnte jedoch auf Grund ihrer geringen Prävalenz in klinischen Studien nicht direkt nachgewiesen werden (1).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen gegenüber Antibiotika hat sich weltweit zu einem gravierenden Problem der öffentlichen Gesundheit entwickelt, da dadurch die erfolgreiche Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten zunehmend erschwert wird. Laut WHO stellt sie eine der größten Bedrohungen für die Gesundheitsversorgung im 21. Jahrhundert dar (62). Die Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen bedarf eines umfassenden und übergreifenden Ansatzes und wurde bereits im Rahmen von G7- und G20-Konferenzen thematisiert (63, 64).

Daher wurden nationale und internationale Programme mit dem Ziel initiiert, die Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen einzudämmen und die Entwicklung neuer Antibiotika zu fördern. So hat z. B. das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Jahr 2015 gemeinsam mit den Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) sowie Bildung und Forschung

(BMBF) die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ erarbeitet. Unter dem formulierten Ziel Nummer 6 „Forschung und Entwicklung unterstützen“ wird unter anderem darauf hingewiesen, dass in national und international abgestimmten Initiativen die Forschung zur Entwicklung von Antiinfektiva gestärkt werden soll (65). Solche Initiativen sind z. B. die Global Union for Antibiotics Research and Development Initiative (GUARD) des BMG und die Förderung der Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika im Rahmen des Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) (66, 67). Dem hohen Bedarf an neuen Antibiotika wurde auch im „Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AMVSG)“ wie folgt Rechnung getragen: „Vor dem Hintergrund der hohen Bedeutung von Antibiotika und zunehmend auftretender Antibiotika-Resistenzen ist die Versorgung mit Antibiotika eine Herausforderung von nationaler und internationaler Bedeutung. Dies soll sich auch in der Diagnostik für einen zielgenauen Einsatz von Antibiotika sowie bei der Bildung von Festbetragsgruppen und der Bewertung des Zusatznutzens abbilden.“ (68).

Gramnegative Erreger stellen weltweit eine Hauptursache für Krankenhausinfektionen dar. Sie verursachen weltweit 38 % bis 74 % der Infektionen, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme stehen und als solche nicht bereits vorher bestanden (69).

Aufgrund der in den letzten 20 Jahren stark gestiegenen Rate an antibiotikaresistenten gramnegativen Erregern ist eine breite Auswahl an noch wirksamen Antibiotika wünschenswert. Denn nur so lässt sich unter Berücksichtigung der Kriterien des ABS das richtige Antibiotikum für den richtigen Erreger auswählen. Eine nicht angemessene kalkulierte Therapie kann mit zu einer erhöhten Letalität führen (70, 71). Dies führt zwangsläufig auch zu erhöhten Behandlungskosten und einer Verlängerung des stationären Aufenthalts (72). Eine unzureichende Therapie ist zudem mit einem gesteigerten Selektionsdruck und somit einer Ausbreitung von Resistenzen verbunden, weshalb es einen hohen medizinischen Bedarf für die Entwicklung neuer Strategien in diesem Bereich gibt (73).

Die häufigste Todesursache aufgrund einer Infektion ist in der EU die Pneumonie. Im Jahr 2014 starben daran ca. 118.300 Menschen (74). Im Krankenhaus erworbene Infektionen führen häufig zur Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie. HAP und VAP machen etwa 22 % aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen in Europa aus (8, 75). In Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) stellt HAP auf Intensivstationen sogar die häufigste und außerhalb von Intensivstationen die zweithäufigste nosokomiale Infektion dar (6). Sie geht mit einer erhöhten Mortalität und Verlängerung der Verweildauer sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus einher (76, 77). Dabei gibt es Unterschiede zwischen VAP und HAP. Die mittlere Krankenhausverweildauer war bei VAP signifikant länger als bei HAP (40,1 vs. 31,9 Tage, $p < 0,05$). Auch die Verweildauer auf der Intensivstation und die Dauer der mechanischen Beatmung war signifikant höher bei Patienten mit VAP als bei HAP ($p < 0,005$) (78).

Gramnegative Bakterien machen mehr als 50 % der üblicherweise isolierten Pathogene bei nosokomialen Pneumonien aus. Unter diesen sind Erreger aus der Familie der Enterobacterales, wie *E. coli*, *K. spp.*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, sowie die Nonfermenter *P. aeruginosa* und *S. maltophilia* (25). *P. aeruginosa* mit dokumentierter Resistenz gegenüber

Beta-Laktamen, Carbapenemen, Aminoglykosiden und Fluorchinolonen stellen das größte Problem dar (79-81). In Deutschland bleibt das Resistenzniveau gemäß der Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie stabil. Der Anteil von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp betrug im Jahr 2016 bei *E. coli* 20,4 % (2010: 17,4 %; 2013: 14,9 %), der Anteil von *P. aeruginosa*-Isolaten mit Resistenz oder intermediärer Empfindlichkeit gegen Meropenem 18,4 % (2010: 19,9 %; 2013: 18,1 %) (82). Die therapeutische Wirksamkeit der derzeitigen Therapien für im Krankenhaus erworbene Pneumonie (insbesondere VAP) sind durch die zunehmende Prävalenz von Pathogenen, die ESBL, AmpC oder Methicillinresistenz exprimieren, begrenzt (83). Eine Analyse der Ergebnisse des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET) zeigt eine stetige Zunahme von Infektionen mit *K. pneumoniae*, die eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, Cephalosporinen der Gruppe 3, Aminoglykosiden oder sogar Multiresistenz aufweisen (84).

Es besteht somit ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten. Folgende Erreger haben dabei laut WHO die höchste Priorität für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika:

- *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), Carbapenem-resistent
- *P. aeruginosa*, Carbapenem-resistent
- Enterobacterales, Carbapenem-resistent, ESBL-produzierend (85).

Da im deutsch-sprachigen Raum Carbapenemasen bisher selten auftreten, kommt den ESBL-produzierenden Enterobacterales entgegen des weltweiten Trends eine höhere Bedeutung zu (6).

Zerbaxa® zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) ist die Kombination aus dem neuen und Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem BLI Tazobactam (1). Ceftolozan wirkt durch die Hemmung wichtiger bakterieller Penicillin-bindender Proteine (PBP) bakterizid, indem es die Quervernetzung der Zellwandbestandteile und somit die bakterielle Zellwandsynthese beeinträchtigt. Die chemische Struktur von Ceftolozan ähnelt der des hoch Pseudomonas-aktiven Ceftazidims. Durch eine modifizierte Seitenkette mit Pyrazolring wird die Aktivität gegenüber *P. aeruginosa* jedoch maßgeblich gesteigert. Es resultiert eine Stabilität von Ceftolozan gegenüber häufigen *P. aeruginosa*-Resistenzmechanismen, einschließlich dem Verlust der OprD, chromosomaler AmpC und der Überregulation von Effluxpumpen (MexXY, MexAB), sodass Ceftolozan auch gegenüber der Mehrzahl multiresistenter *P. aeruginosa*-Stämme aktiv ist. Durch die Kombination mit dem BLI Tazobactam wird dieses Wirkspektrum erweitert und umfasst auch ESBL-produzierende Enterobacterales spp wie *E. coli* und *K. pneumoniae* (86). Das Wirkspektrum von Zerbaxa® richtet sich somit explizit gegen jene gramnegativen Erreger, die laut WHO höchste Priorität haben.

Die Dosierungsregime für Antibiotika beruhen zumeist auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten, die bei gesunden Probanden erhoben wurden. Kritisch kranke

Patienten, wie sie Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie darstellen, zeigen häufig pathophysiologische Veränderungen, welche die Pharmakokinetik des Antibiotikums verändern und somit die Exposition beeinflussen (87). Gründe hierfür können ein vergrößertes Verteilungsvolumen, Veränderungen der Plasmaproteinbindung sowie erhöhte oder verminderte Funktion von Nieren und Leber sein. Daher sind die Plasmaspiegel von Antibiotika bei kritisch kranken Patienten hoch variabel und die Gefahr inadäquater Wirkstoffkonzentrationen steigt (88). Während Überdosierungen die Gefahr von Toxizität bergen, sind Unterdosierungen mit einem Therapieversagen verbunden (89). Dies gilt insbesondere für Infektionen mit Erregern mit verringerter Antibiotika-Empfindlichkeit (90).

Entscheidend für die Wirksamkeit eines Antibiotikums ist allerdings die Konzentration am Infektionsort. Bei HAP und VAP akkumulieren die Pathogene meist in alveolaren Kompartimenten (91). Für die Bewertung von extrazellulären Antibiotikaspiegeln bei der Therapie nosokomialer Pneumonien untersucht man die Konzentration in der „epithelial lining fluid“ (ELF) (92). Das ELF der Atemwege ist der Flüssigkeitsfilm, der alle Atemwege bedeckt und u. a. für die Reinigung eine große Bedeutung besitzt. Dosissteigerung und prolongierte Infusionen sind gängige Strategien, die schlechte Gewebegängigkeit in der Lunge zu überwinden. Eine Erhöhung der Dosis birgt jedoch das Risiko für mehr toxizitätsbedingte Ereignisse.

In einer prospektiven, multizentrischen, open-label Phase I-Studie bei Patienten mit VAP zeigte sich, dass die zulassungskonforme Dosierung von Ceftolozan/Tazobactam über die gesamte Dauer des Dosisintervalls, Wirkstoffspiegel im ELF oberhalb der Wirksamkeitsgrenzwertes (Breakpoint) lag. (1, 93).

Zerbaxa[®] sollte entsprechend der Kriterien des ABS zur Behandlung von Infektionen mit MRE bzw. Infektionen mit ausgeprägten Risikofaktoren für MRE eingesetzt werden. Hier stellt Zerbaxa[®] nicht nur bei Pseudomonas eine wertvolle Behandlungsoption dar, sondern auch bei multiresistenten Enterobacterales, bspw. ESBL-produzierende E. coli oder K. pneumoniae, die sonst üblicherweise als Carbapenem-pflichtig anzusehen sind. Hierbei handelt es sich um die häufigsten Erreger der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie der unteren Atemwege (Tabelle 3-3). Gerade bei Hochrisiko-Patienten mit hohem Letalitätsrisiko, wie es bei VAP und v. a. vHAP Patienten vorliegt, hängt das Überleben u. a. stark von der Verfügbarkeit einer sicheren Therapieoption ab (94). Das breite Wirkspektrum von Zerbaxa[®] bietet eine sichere Therapieoption auch zu Therapiebeginn, wenn nur wenig Erregerinformation verfügbar und die Gefahr einer Infektion mit Pseudomonas oder ESBL-produzierenden Enterobacterales hoch ist. Als potentielle Therapiealternative bei Vorliegen Carbapenem-pflichtiger Erreger, eröffnet Zerbaxa[®] die Möglichkeit, Carbapenem-sparend zu therapieren und damit die Resistenzbildung gegen Carbapeneme zu vermeiden.

Fazit

Zerbaxa[®] kann durch die Kombination aus dem neuen und Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem BLI Tazobactam den bestehenden, hohen ungedeckten

therapeutischen Bedarf zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP, bei Erwachsenen decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Breites Wirkspektrum
- Wirksamkeit gegen zwei der drei laut WHO wichtigsten Erreger (85).

Zerbaxa® wurde von der WHO in die AWaRe Reserve Group, eingestuft, womit der Reservestatus von Ceftolozan/Tazobactam de facto bestätigt wird (59).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Vorüberlegungen

Wie in 3.2.1 bereits beschrieben, umfasst die Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam erwachsene Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen, einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonie, mit einem hohen Risiko für folgende gramnegative Erreger:

- E. cloacae
- E. coli
- H. influenzae
- K. (Enterobacter) aerogenes
- K. oxytoca
- K. pneumoniae
- P. mirabilis
- P. aeruginosa

- *S. marcescens*

Nosokomiale Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen eines Krankenhausaufenthaltes und führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei Patienten (95). Der steigende Anteil von älteren Menschen und Immunsupprimierten, sowie häufigere chirurgische Eingriffe begünstigen die Infektionsraten (96). Das NRZ führte in den Jahren 2011 und 2016 eine Punkt-Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen und zur Antibiotika-Anwendung in Deutschland durch. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass nosokomiale Infektionen in deutschen Krankenhäusern im Jahr 2011 mit einer Prävalenz von 5,1 % und im Jahr 2016 von 4,6 % auftraten (25, 97). Damit stellen nosokomiale Infektionen ein großes Problem im Gesundheitswesen dar. Maßnahmen für die Prävention und Reduktion der Prävalenz sind dementsprechend von hoher Bedeutung (7).

Die HAP gehörte mit einem Anteil von etwa 18,7 % im Jahr 2011 in Deutschland zu den häufigsten auftretenden nosokomialen Infektionen (7, 12, 25). Patienten, die invasiv beatmet werden, haben ein besonders hohes Risiko für den Erwerb einer nosokomialen Pneumonie. Die VAP trat 2016 in 35,3 % aller nosokomialen Pneumonien auf und macht daher etwa ein Drittel der HAP aus (25). Der Großteil der Patienten erwirbt eine nosokomiale Pneumonie somit in Abwesenheit einer invasiven Beatmung.

Der Anteil der Pneumonie an nosokomialen Infektionen in Deutschland ist, gemessen an internationalen Prävalenzschätzungen, vergleichbar. Im Jahr 2011 betrug der Anteil in Großbritannien etwa 22,8 % und in den USA 21,8 %. In Österreich finden sich in der Literatur Angaben für das Jahr 2015 mit etwa 23,2 % (98-100). Die HAP und VAP machen somit rund 22 % aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen in Europa aus (8, 75). In Europa und den USA stellt die HAP auf Intensivstationen sogar die häufigste und außerhalb von Intensivstationen die zweithäufigste nosokomiale Infektion dar (6).

In der Literatur sind nur limitiert Daten zur Prävalenz und Inzidenz der im Krankenhaus erworbenen, einschließlich beatmungsassoziierter, Pneumonie verfügbar. Aufgrund der breiten Fassung und daher nicht gegebenen Spezifität der veröffentlichten Informationen wird das AWG von Ceftolozan/Tazobactam in den epidemiologischen Daten nicht widerspiegelt. In Deutschland ist die HAP keine meldepflichtige Erkrankung und es existiert bisher kein nationales Register für die Registrierung der HAP. Es stehen daher keine geeigneten publizierten Daten für eine valide und gesicherte Herleitung der Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam zur Verfügung. Um aktuelle, erregerspezifische und dem deutschen Versorgungskontext entsprechende Patientendaten darzustellen, wurden zur Herleitung der Zielpopulation Krankenkassendaten für die Jahre 2014 bis 2017 herangezogen.

Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie anhand von Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank

Die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der HAP erfolgte anhand von Krankenkassendaten. Grundlage für die Analyse bildete die Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen. Die Datenbank beinhaltet Daten von insgesamt sechs Krankenkassen und umschließt ca. 2,2 Millionen

Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Zeitraum 2012 bis 2017. Die DADB erfasst für diese Versicherten Stammdaten, zeitbezogene Diagnosen (ambulant und stationär, kodiert nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD-10]) und Verschreibungen (nach Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Code, [ATC] Pharmazentralnummer [PZN]). Zudem liegen für alle Versicherten der Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS) sowie die Informationen zu den Diagnosis-Related Groups (DRG) vor. Die in der Stichprobe der Datenbank erfasste Population ist vergleichbar mit der gesamtdeutschen GKV-Population. Es existieren nur geringfügige Abweichungen in der Alters- und Geschlechtsverteilung gegenüber den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich-Daten (MorbiRSA-Daten), die dem Bundesversicherungsamt vorliegen. Weiterhin sind auch die Sterberate nach Altersgruppen und die Häufigkeiten der Morbiditätsgruppen im Vergleich zwischen Stichprobe und MorbiRSA-Daten sehr ähnlich (101). Somit bildet die DADB eine geeignete Grundlage für Analysen und dementsprechend für die Herleitung der Inzidenz bzw. Prävalenz für Zerbaxa[®] im AWG der HAP einschließlich VAP.

In der von MSD angeforderten Analyse wurden vollversicherte Patienten des Kalenderjahres 2017, die eine stationäre Entlassungshauptdiagnose oder -nebendiagnose gemäß ICD-Codes für die entsprechenden Anwendungsgebiete und erregerspezifische Verschlüsselungen gemäß ICD- Codes für 3MRGN oder 4MRGN aufwiesen, eingeschlossen. Um Entwicklungen der letzten Jahre für die Prävalenz bzw. Inzidenz aufzuzeigen, wurden die Daten für die Kalenderjahre 2014 bis 2017 angefragt. Patienten, deren Entlassungsdatum vor dem 01.01.2018 lag und deren Ausgang daher bekannt war, wurden in die Analysen eingeschlossen.

Die antibiotisch behandelten Infektionen im jeweiligen AWG sind meist durch eine kurze Erkrankungsdauer bzw. Behandlungsdauer charakterisiert, sodass die Inzidenz der Fallzahlen direkt als Schätzer für die Prävalenz verwendet werden kann. Genaugenommen stellt das Ergebnis der Analyse damit nicht eine Schätzung der Inzidenz als Anzahl der im jeweiligen Anwendungsgebiet erkrankten Patienten im jeweiligen Jahr dar, sondern vielmehr die Anzahl der in einem Jahr aufgetretenen Fälle. Die Anzahl der Fälle in der Stichprobe wurde abschließend mithilfe des Hochrechnungsfaktors auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet. Der jeweilige Hochrechnungsfaktor entspricht dem Quotienten aus der Anzahl der GKV-Versicherten und der Anzahl der Vollversicherten des Datensatzes der DADB im jeweiligen Jahr.

Die Berechnung der Zielpopulation von Zerbaxa[®] für die im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, erfolgte in vier wesentlichen Schritten, die in Abbildung 3-4 dargestellt sind.

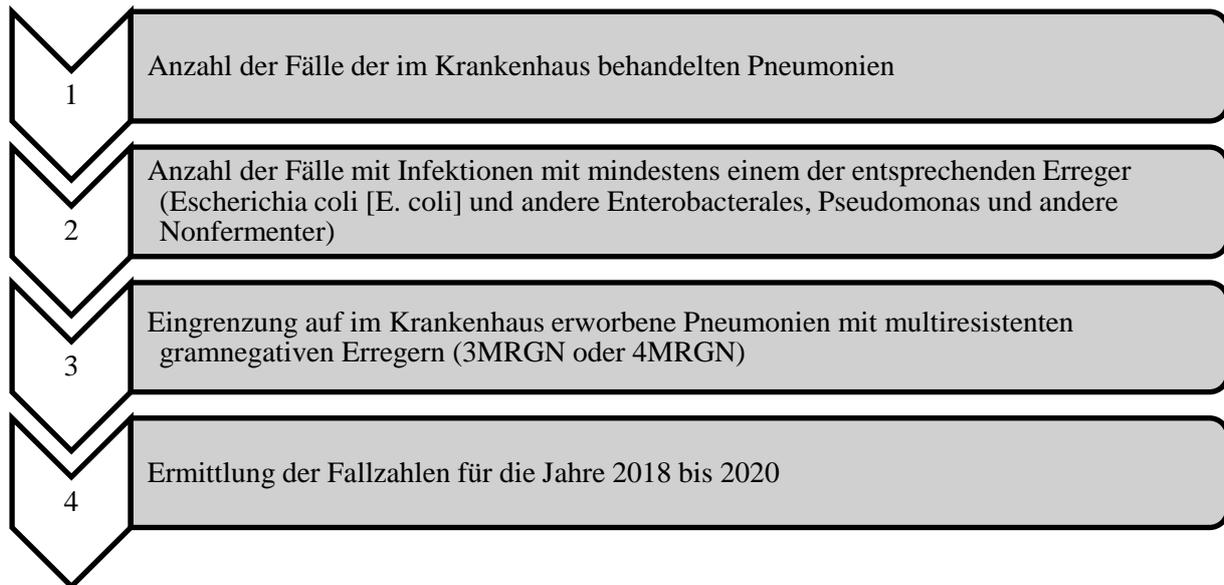


Abbildung 3-4: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für die im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierte Pneumonie

Quelle: Eigene Darstellung von MSD

3MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen;

4MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen

Schritt 1: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus behandelten Pneumonien

Grundlage der Analyse stellte die Anzahl der DADB-Versicherten im jeweiligen Berichtsjahr dar. Die Analyse untersuchte wie häufig bakterielle Pneumonien als Haupt- oder Nebendiagnose auftraten. Die zugehörigen ICD-10 Codes sind: J14, J15.0, J15.1, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9 und J18.- (siehe Tabelle 3-9). Es wurden alle verfügbaren ICD-10 Codes zur Pneumonie in die Analyse mit aufgenommen. Dabei ist zu beachten, dass die ICD-10 Codes nicht zwischen einer im Krankenhaus erworbenen oder einer ambulant erworbenen Pneumonie unterscheiden.

Tabelle 3-9: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Patientenzahlen der Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierte Pneumonie

ICD-10 Code	Bezeichnung
J14	Pneumonie durch Haemophilus influenzae
J15.0	Pneumonie durch Klebsiella pneumoniae
J15.1	Pneumonie durch Pseudomonas
J15.5	Pneumonie durch Escherichia coli
J15.6	Pneumonie durch andere gramnegative Bakterien
J15.8	Sonstige bakterielle Pneumonie
J15.9	Bakterielle Pneumonie, nicht näher bezeichnet
J18.-	Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet

ICD-10 Code	Bezeichnung
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10	
Quellen: 102, 103	

Die Gesamtzahl der Fälle setzt sich zusammen aus der Anzahl der Fälle, bei denen eine eindeutige Diagnose zugewiesen wurde (Gruppe 1) und einer sogenannten Mischgruppe, welcher Fälle, die zwei oder mehr verschiedene Diagnosen aufwiesen, zugeordnet wurden (Gruppe 2). Die Stichprobe der DADB zeigt 18.239 Fälle für Gruppe 1 und 307 Fälle für Gruppe 2, was auf die GKV-Population hochgerechnet 534.049 bzw. 8.989 Fällen und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet 612.155 bzw. 10.304 Fällen entspricht. In Summe ergeben sich aus den beiden Gruppen somit 543.038 Fälle für die GKV-Population und 622.459 Fälle für die Gesamtbevölkerung mit einer im Krankenhaus behandelten Pneumonie in Deutschland für das Jahr 2017 (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus behandelten Pneumonie und Anzahl Fälle mit zwei oder mehr verschiedenen Diagnosen (Mischgruppe) für das Jahr 2017

Jahr	Stichprobe ^a	GKV-Population ^b	Gesamtbevölkerung ^c
Anzahl Fälle der im Krankenhaus behandelten Pneumonie mit eindeutiger Diagnose (Gruppe 1)			
2017	18.239	534.049	612.155
Anzahl Fälle der im Krankenhaus behandelten Pneumonie mit zwei oder mehr verschiedenen Diagnosen (Mischgruppe – Gruppe 2)			
2017	307	8.989	10.304
Anzahl Fälle der im Krankenhaus behandelten Pneumonie Gesamt			
2017	18.546	543.038	622.459
a: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2017: 2.466.778			
b: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2017: 72.228.741 (Hochrechnungsfaktor: 29,28)			
c: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2017: 82.792.351 (Hochrechnungsfaktor: 33,56)			
DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10			
Quellen: 102, 104, 105			

Schritt 2: Anzahl der Fälle mit Infektionen mit mindestens einem der entsprechenden Erreger (*Escherichia coli* und andere *Enterobacterales*, *Pseudomonas* und andere *Nonfermenter*)

Zerbaxa[®] ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1.) für folgende gramnegative Keime bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie sensibel (1):

- E. cloacae
- E. coli
- H. influenzae
- K. (Enterobacter) aerogenes
- K. oxytoca
- K. pneumoniae
- P. mirabilis
- P. aeruginosa
- S. marcescens

Daher wurden außerdem für die Jahre 2014 bis 2017 für die ermittelten Fälle der im Krankenhaus behandelten Pneumonie die Fallzahlen für das Auftreten von Infektionen aufgrund von:

- E. coli und anderen Enterobacterales bzw. Pseudomonas und anderen Nonfermenter (B96.2! und/oder B96.5!), oder
- andernorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie (U 69.0-!), Gramnegative Erreger mit bestimmten Antibiotika-Resistenzen, die besondere therapeutische oder hygienische Maßnahmen erfordern (U 81.-!), oder
- Komplexbehandlung bei Besiedelung oder Infektion mit MRE (OPS 8-987), oder
- maschinelle Beatmung oder Atemunterstützung bei Erwachsenen (OPS 8- 713)

als zusätzliches Ereignis kodiert. Insgesamt ergaben sich für die GKV-Population so hochgerechnet 193.574 Fälle und für die Gesamtbevölkerung 221.885 Fälle, bei denen ein zusätzliches Ereignis kodiert wurde (siehe Tabelle 3-11). Eine Infektion mit E. coli und anderen Enterobacterales bzw. mit Pseudomonas und anderen Nonfermenter trat in der Stichprobe der DADB im Jahr 2017 in 2.978 Fällen auf. Hochgerechnet entspricht dies einer Anzahl von 87.198 Fällen in der GKV-Population und 99.950 Fällen in der Gesamtbevölkerung.

Tabelle 3-11: Anzahl Fälle mit einem zusätzlichen Ereignis im Jahr 2017

Jahr 2017	Stichprobe^a	GKV-Population^b	Gesamtbevölkerung^c
Anzahl Fälle mit einem zusätzlichen Ereignis	6.611	193.574	221.885
Anzahl Fälle mit E. coli und anderen Enterobacterales bzw. Pseudomonas und anderen Nonfermenter	2.978	87.198	99.950

a: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2017: 2.466.778
 b: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2017: 72.228.741 (Hochrechnungsfaktor: 29,28)
 c: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2017: 82.792.351 (Hochrechnungsfaktor: 33,56)
 DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
 Quellen: 102, 104, 105

Schritt 3: Eingrenzung auf im Krankenhaus erworbene Pneumonien mit multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN oder 4MRGN)

Für das Jahr 2017 wurden zudem die Fälle der im Krankenhaus behandelten Pneumonien mit zusätzlichem Ereignis hinsichtlich dem genauen Erregervorliegen, sowie dem Erwerb der Pneumonie im Krankenhaus (einschließlich VAP), untersucht. Diese Eingrenzung spiegelt am besten das Patientenkollektiv im AWG von Ceftolozan/Tazobactam wider. Die zugehörigen relevanten erregerspezifischen ICD-10 Codes (Schlüsselnummern für besondere Zwecke) sind: U81.2-!, U81.30!, U81.4-! und U81.50!. Durch den ICD-10 Code U69.0-! erfolgte die Selektion der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Patientenzahlen der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, bei Auftreten von bestimmten zusätzlichen Erregern/Infektionen

ICD-10 Code	Bezeichnung
U69.0-!	Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie
U81.2-!	Enterobacterales mit Multiresistenz 3MRGN
U81.30!	Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 3MRGN
U81.4-!	Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN
U81.50!	Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN
3MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen; 4MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 Quellen: 102, 103	

Im Jahr 2017 traten in der DADB Stichprobe 547 Infektionen durch Enterobacterales oder P. aeruginosa mit Multiresistenz 3MRGN oder durch Enterobacterales oder P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN auf (ICD-10 Schlüsselnummern für besondere Zwecke U81.2-!, U81.30!, U81.4-! und U81.50!). Für die GKV-Population entspricht dies 16.016 Fällen und für die Gesamtbevölkerung 18.359 Fällen. Die Eingrenzung dieser Fälle auf im Krankenhaus erworbene Pneumonien (HAP) erfolgte durch die Schlüsselnummer U69.0-!. Definitionsgemäß handelt es sich bei dem Code um Pneumonien, welche frühestens 48 Stunden nach Aufnahme oder binnen 28 Tagen nach Entlassung auftreten. Die Stichprobe der DADB umfasst 233 Fälle

für das Jahr 2017. Hochgerechnet ergeben sich hiermit 6.822 Fälle für die GKV-Population und 7.820 Fälle für die Gesamtbevölkerung (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anzahl der Fälle bei Auftreten von bestimmten zusätzlichen Erregern/Infektionen für das Jahr 2017

Jahr 2017	Stichprobe^a	GKV-Population^b	Gesamtbevölkerung^c
Im Krankenhaus erworbene Pneumonien mit multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN oder 4MRGN) ^d	233	6.822	7.820
a: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2017: 2.466.778 b: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2017: 72.228.741 (Hochrechnungsfaktor: 29,28) c: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2017: 82.792.351 (Hochrechnungsfaktor: 33,56) d: Fallzahlen der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien mit multiresistenten gramnegativen Erregern (Schlüsselnummern U81.2-! oder U81.30! oder U81.4-! oder U81.50! und U69.0-!) DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: 102, 104, 105			

Schritt 4: Ermittlung der Fallzahlen für 2018 bis 2020

Um die Fallzahlen für die Jahre 2018 bis 2020 darzustellen, wurde die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (Compound Annual Growth Rate, CAGR) aus den Jahren 2014 bis 2017 errechnet. Als Basis für die Berechnungen dienten die Fallzahlen aus Schritt 2, da die Verschlüsselung für gramnegative Erreger mit bestimmten Antibiotika-Resistenzen erst ab dem Jahr 2017 verfügbar war (siehe Tabelle 3-14). In Deutschland bleibt das Resistenzniveau gemäß der Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie jedoch stabil. Der Anteil von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp betrug im Jahr 2016 bei *E. coli* 20,4 % (2010: 17,4 %; 2013: 14,9 %), der Anteil von *P. aeruginosa*-Isolaten mit Resistenz oder intermediärer Empfindlichkeit gegen Meropenem 18,4 % (2010: 19,9 %; 2013: 18,1 %) (106).

Daraus kann man ableiten, dass der Anstieg der Infektionen mit *P. aeruginosa* oder Enterobacterales mit Multiresistenz 3MRGN oder 4MRGN dem Anstieg der bakteriellen Infektionen insgesamt entspricht.

Tabelle 3-14: Anzahl Fälle mit E. coli und anderen Enterobacterales bzw. Pseudomonas und anderen Nonfermenter für die Jahre 2014 bis 2017

Jahr	Stichprobe	GKV-Population	Gesamtbevölkerung
2014	2.362 ^a	68.717 ^b	79.381 ^c
2015	2.637 ^d	77.374 ^e	89.897 ^f
2016	2.792 ^g	82.079 ^h	94.858 ⁱ
2017	2.978 ^j	87.198 ^k	99.950 ^l

a: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2014: 2.416.050
b: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2014: 70.289.808 (Hochrechnungsfaktor: 29,09)
c: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2014: 81.197.537 (Hochrechnungsfaktor 33,61)
d: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2015: 2.410.497
e: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2015: 70.728.398 (Hochrechnungsfaktor: 29,34)
f: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2015: 82.175.684 (Hochrechnungsfaktor: 34,09)
g: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2016: 2.428.901
h: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2016: 71.404.631 (Hochrechnungsfaktor: 29,40)
i: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2016: 82.521.653 (Hochrechnungsfaktor: 33,97)
j: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2017: 2.466.778
k: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2017: 72.228.741 (Hochrechnungsfaktor: 29,28)
l: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2017: 82.792.351 (Hochrechnungsfaktor: 33,56)
DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quellen: 102, 104, 107-109

Die Fallzahlen der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie durch E coli und andere Enterobacterales bzw. Pseudomonas und andere Nonfermenter für die GKV-Population und Gesamtbevölkerung stiegen von 2014 (68.717 bzw. 79.381 Fälle) bis 2017 (87.198 bzw. 99.950 Fälle) stetig an.

Die CAGR der Fallzahlen von 2014 bis 2017 betrug für die GKV-Population 8,26 % (siehe Tabelle 3-15). Die CAGR wurde anhand der verfügbaren Krankenkassendaten in einer separaten Excel-Datei ermittelt, welche dem Dossier beigefügt ist (102).

Tabelle 3-15: CAGR der Fallzahlen für die Jahre 2014 bis 2017

CAGR für die GKV-Population	8,26 %
CAGR: Compound Annual Growth Rate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: 102	

Auf Basis der ermittelten durchschnittlichen Änderungsrate wurden die zu erwartenden Fallzahlen für das in der Zielpopulation relevante Patientenkollektiv im Krankenhaus erworbene Pneumonien mit MRGN für die Jahre 2018 bis 2020 ermittelt (siehe Tabelle 3-16). Die Basis stellte die entsprechende Fallzahl in der GKV-Population im Jahr 2017 dar. Die

Bevölkerungsentwicklung in den nächsten Jahren findet durch die durchschnittliche Wachstumsrate der Fallzahlen Berücksichtigung. Im Jahr 2018 lag der GKV-Anteil in der deutschen Bevölkerung bei 87,67 %, der repräsentativ für die Jahre 2019 und 2020 herangezogen wurde (110, 111). Für Patienten mit MRGN und im Krankenhaus erworbenen Pneumonien ergeben dies somit für das Jahr 2020 8.657 Fälle in der GKV-Population und 9.875 Fälle in der Gesamtbevölkerung.

Tabelle 3-16: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population und der Gesamtbevölkerung für das Patientenkollektiv der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie für die Jahre 2018 bis 2020

Im Krankenhaus erworbene Pneumonien mit multiresistenten gramnegativen Erregern		
Jahr	GKV-Population^a	Gesamtbevölkerung^b
2018	7.386	8.425
2019	7.996	9.121
2020	8.657	9.875

a: Wachstumsrate zum Vorjahr: 8,26 %, basierend auf den Fallzahlen der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien mit multiresistenten gramnegativen Erregern
b: Hochrechnung mit GKV-Anteil in der deutschen Bevölkerung von 87,67 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: 102

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

Für Angaben bezüglich der Änderung von Prävalenz- und Inzidenzraten der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie bei Erwachsenen innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine hinreichend gesicherten Daten aus der Literatur für Deutschland vor. Um dennoch Aussagen hinsichtlich einer erwartenden Entwicklung treffen zu können, wurden hierfür ebenfalls die Daten aus der von MSD in Auftrag gegebenen Analyse der Krankenkassenroutinedaten der DADB herangezogen (102).

Die zu erwartenden Fallzahlen für das in der Zielpopulation relevante Patientenkollektiv für die Jahre 2021 bis 2025 wurde anhand der bereits errechneten CAGR ermittelt (siehe Tabelle 3-15). Diese betrug für die Jahre 2014 bis 2017 8,26 %, die repräsentativ für die nächsten fünf Jahre herangezogen wurde. Als Basis für die Vorausberechnung dienten die ermittelten Fallzahlen von 2020. Die Bevölkerungsentwicklung in den nächsten Jahren findet durch die durchschnittliche Wachstumsrate der Fallzahlen Berücksichtigung. Im Jahr 2020 wird von einem GKV-Anteil an der Gesamtbevölkerung von 87,67 % ausgegangen (110, 111). Für die HAP, einschließlich VAP, mit MRGN werden für die Jahre 2021 bis 2025 zwischen 10.690 und 14.686 Fälle in der GKV-Population erwartet (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv der HAP/VAP für die Jahre 2021 bis 2025

Im Krankenhaus erworbene Pneumonien mit multiresistenten gramnegativen Erregern	
Jahr	GKV-Population^a
2021	9.372
2022	10.146
2023	10.984
2024	11.892
2025	12.875

a: Wachstumsrate zum Vorjahr: 8,26 %, basierend auf den Fallzahlen der HAP (einschließlich VAP) mit multiresistenten gramnegativen Erregern
HAP: hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VAP: ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)
Quelle: 102

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)	9.875 ^a	8.657 ^b
<p>a: Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde aus den Daten der GKV-Patienten der DABD-Analyse hergeleitet, unter der Annahme, dass der GKV-Anteil im Jahr 2020 87,67 % entspricht.</p> <p>b: Ermittelte Fallzahl für 2020 anhand der CAGR für die Jahre 2014 bis 2017.</p> <p>CAGR: Compound Annual Growth Rate; DABD: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quelle: 102</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, wurden Krankenkassendaten der DADB verwendet, da anhand von veröffentlichten Informationen keine plausible und vor allem valide Herleitung der Zielpopulation möglich gewesen wäre. Die genaue Herleitung der Berechnung der Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam für das AWG der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie einschließlich beatmungsassozierten Pneumonie ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Die in Tabelle 3-18 angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation entspricht der Fallzahl der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie einschließlich beatmungsassozierten Pneumonie mit einer Besiedelung oder Infektion mit MRGN im Jahr 2020, welche anhand der durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate der Fallzahlen von 2014 bis 2017 ermittelt wurde. Es muss mit einer Unterschätzung der Fallzahlen gerechnet werden, da die DADB-Analyse nicht zwangsläufig Fälle erfasst, die eine kalkulierte Therapie erhalten haben, aber kein Erregernachweis erfolgte.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital- acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	8.657
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: ventilator-associated pneumonia (beatmungsassozierte Pneumonie)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Berechnung der Prävalenz erfolgte auf Basis der Krankenkassendaten der DADB, da anhand von Publikationen keine plausible und vor allem valide Herleitung der Zielpopulation möglich gewesen wäre. Die Berechnungsschritte sind in den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5 ausführlich beschrieben.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1; eine weitere Aufteilung der Zielpopulation erfolgte nicht, da sich aus den in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf einen zwischen Patientengruppen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben hatten. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht damit den Angaben in Tabelle 3-19 wobei zu beachten ist, dass es sich im eigentlichen Sinn nicht um eine Patientenzahl handelt, sondern um die Anzahl an Fällen, bei denen die Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam im Sinne seiner Zulassung in Betracht kommt. Als Zusatznutzen wird, wie in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers hergeleitet, ein „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen“ beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgte über den Zeitraum vom 01.04.2019 bis zum 31.05.2019 eine orientierende Literaturrecherche. Grundlage für die in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 erforderlichen Daten und Angaben sind aktuelle Leitlinien, Fachinformationen, Bücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zur HAP, einschließlich VAP.

Folgende Leitlinien wurden identifiziert und beim Schreiben von Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 berücksichtigt:

- S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017 (12)
- S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016 (4)
- S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus (43)
- S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 (6)

Weitere Quellen zur Beschreibung des Krankheitsbildes, der Therapiemöglichkeiten und des therapeutischen Bedarfs wurden über eine orientierende Literaturrecherche mit einschlägigen Suchbegriffen (z. B. „nosokomiale Pneumonie“, „hospital-acquired pneumonia“) identifiziert. Weiterhin wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren.

Die Beschreibung der Resistenzsituation erfolgte auf Basis der Ergebnisse verschiedener Surveillance-Programme, einschließlich des EARS-NET (52, 81), PEG-Resistenzstudie 2016 (56) und dem Surveillance-Programm des RKI (49) mit Fokus auf die deutsche Versorgungsstruktur.

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Zerbaxa®.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5

Die Bestimmung der Fallzahlen der HAP in Deutschland sowie die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte durch eine Analyse von Krankenkassendaten der DADB der Gesundheitsforen. Die Datenbank enthält Daten zu ca. 2,2 Mio. Versicherten der GKV im Zeitraum 2012 bis 2017. Die Analyse wurde von MSD in Auftrag gegeben. In die Analyse wurden die Jahre 2014 bis 2017 und alle Versicherte, die in diesem Zeitraum eine stationäre Entlassungshaupt- oder Nebendiagnose für Pneumonie aufwiesen, eingeschlossen. Die Analysendatenbank enthält eine Stichprobe von GKV-Versicherten weshalb die Ergebnisse auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet wurden. Die verwendeten Bevölkerungszahlen entstammen dem Statistischen Bundesamt (102, 105, 111).

Alle für die Bestimmung der Inzidenz notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Das verwendete Excel-Modell ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. MSD SHARP & DOHME GmbH 2019. Fachinformation Zerbaxa® 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
2. Ewig S, Philipou S. Kapitel 3: Pathologie der nosokomialen Pneumonie, S. 15-21, in Ewig S. (Hrsg.), Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017.
3. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. 2010 Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *The Lancet Infectious diseases*.10(4):279-87.
4. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, et al. 2016. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1055%2Fs-0042-101873>. Letzter Zugriff am 12.02.2020.
5. Robert Koch-Institut 2016. Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen). Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/ITS_STATIONS-KISS-Erreger-Surveillance-Protokoll_v201219.pdf. Letzter Zugriff am 29.04.2019.

6. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. 2019. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018: 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf. Letzter Zugriff am 09.01.2020.
7. Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LAP, Gropmann A, Sohr D, et al. 2013 Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung. Deutsches Ärzteblatt International.110(38):627-33.
8. Ferrer M, Torres A. 2018 Epidemiology of ICU-acquired pneumonia. Current Opinion in Critical Care.24(5):325-31.
9. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. 2017 Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (SARI). Deutsches Ärzteblatt.114(50):858-65.
10. Talbot GH, Das A, Cush S, Dane A, Wible M, Echols R, et al. 2019 Evidence-Based Study Design for Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. Journal of infectious diseases.219(10):1536-44.
11. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. 2013 Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. The Lancet Infectious diseases.13(8):665-71.
12. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, et al. 2018. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V, der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0131_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
13. American Thoracic Society (ATS); Infectious Diseases Society of America (IDSA). 2005 Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.171(4):388-416.
14. Luan Y, Sun Y, Duan S, Zhao P, Bao Z. 2018 Pathogenic bacterial profile and drug resistance analysis of community-acquired pneumonia in older outpatients with fever. Journal of international medical research.46(11):4596-604.
15. Bickenbach J, Schöneis D, Marx G, Marx N, Lemmen S, Dreher M. 2018 Impact of multidrug-resistant bacteria on outcome in patients with prolonged weaning. BMC Pulmonary Medicine.18(1):141.

16. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. 1972 Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. *Annals of Internal Medicine*.77(5):701-6.
17. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonca A, Bruining H, et al. 1996 The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*.22(7):707-10.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. 2016 The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*.315(8):801-10.
19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. 1985 APACHE II. *Critical Care Medicine*.13(10):818-29.
20. Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, De La Bellacasa JP, et al. 1999 Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited. *Thorax*.54(10):867-73.
21. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar J-R, Brun-Buisson C. 2003 Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.168(2):173-9.
22. Jung B, Embriaco N, Roux F, Forel JM, Demory D, Allardet-Servent J, et al. 2010 Microbiological data, but not procalcitonin improve the accuracy of the clinical pulmonary infection score. *Intensive Care Medicine*.36(5):790-8.
23. Shan J, Chen H-L, Zhu J-H. 2011 Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia. *Respiratory Care*.56(8):1087.
24. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL); Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). GERMAP 2015 - Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence, Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH; 2016.
25. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2017. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
26. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2019. New Definitions of S, I and R from 2019. Verfügbar unter: <http://www.eucast.org/newsiandr/>. Letzter Zugriff am 18.11.2019.
27. Bywater R, Silley P, Simjee S. 2006 Antimicrobial breakpoints - Definitions and conflicting requirements. *Veterinary Microbiology*.118(1-2):158-9.

28. Andrews JM. 2001 Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.48(Suppl 1):5-16.
29. Stock I. Kapitel 2: Allgemeine Infektiologie, S. 23-36, in Stock I. (Hrsg.), *Bakterien, Viren, Wirkstoffe [Mikrobiologie für Pharmazeuten und Mediziner]*. Eschborn: Govi-Verlag; 2009.
30. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 8: Mikrobiologie: Methoden der Probengewinnung, S. 69-80, in Ewig S. (Hrsg.), *Nosokomiale Pneumonie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017.
31. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 17: Antimikrobielle Therapie: kalkulierte und gezielte Therapie, S. 165-180, in Ewig S. (Hrsg.), *Nosokomiale Pneumonie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017.
32. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO). 2012 Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*.55:1311-54.
33. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. Epidemiologisches Bulletin Nr. 9. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/09_19.pdf?__blob=publicationFile. Letzter Zugriff am 09.12.2019.
34. Mulvey MR, Simor AE. 2009 Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*.180(4):408-15.
35. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. 2018 Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance. *Journal of the American Medical Association*.320(10):984-94.
36. Moradali MF, Ghods S, Rehm BHA. 2017 Pseudomonas aeruginosa Lifestyle. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*.7(Article 39):1-29.
37. Mischnik A, Kaase M, Lübbert C, Seifert H, Kern WV. 2015 Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii. *Deutsche medizinische Wochenschrift*.140(03):172-6.
38. Munita JM, Arias CA. 2016 Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*.4(2):1-37.
39. Curran CS, Bolig T, Torabi-Parizi P. 2018 Mechanisms and Targeted Therapies for Pseudomonas aeruginosa Lung Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.197(6):708-27.
40. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, et al. 2003 Pseudomonas aeruginosa bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*.37(6):745-51.

41. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. 2006 Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*.34(6):1589-96.
42. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer K-P, Chakraborty T. 2018 Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. *Deutsches Ärzteblatt international*.115(20-21):345-52.
43. With KD, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al. 2019. S3-Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus - Update 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
44. Bodmann K-F 2010. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2010. Verfügbar unter: https://www.uksh.de/uksh_media/Dateien_Kliniken_Institute/Diagnostikzentrum/Infektiologie_Mikrobiologie_HL/Dokumente/Leitlinien/Initialtherapie+bakterieller+Erkrankungen+bei+Erwachsenen-p-24412.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
45. Hikma Pharma GmbH 2017. Fachinformation Ceftazidim Hikma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Ceftazidim Hikma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; Ceftazidim Hikma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand Februar 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
46. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Levofloxacin Kabi 5 mg/ml Infusionslösung. Stand Juni 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 25.05.2019.
47. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml; Infusionslösung Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml; Infusionslösung Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml Infusionslösung. Stand April 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
48. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019. DART 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/DART2020_4-Zwischenbericht_2019_DE.pdf. Letzter Zugriff am 09.12.2019.
49. Robert Koch-Institut (RKI) 2020. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
50. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B 2016. PEG-Resistenzstudie: Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. aus dem Jahre 2013. Verfügbar unter: <https://www.p-e->

[g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/Abschlussbericht_PEG_Resistenzstudie_2013_Teilprojekt_H.pdf](https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/Abschlussbericht_PEG_Resistenzstudie_2013_Teilprojekt_H.pdf). Letzter Zugriff am 04.02.2020.

51. Robert Koch-Institut (RKI) 2018. Übersicht Teilnahme an ARS. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Docs/TeilnahmeAnARS.pdf>. Letzter Zugriff am 19.11.2019.
52. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2019. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe - Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2018. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>. Letzter Zugriff am 19.11.2019.
53. Kresken M 2006. PEG-Resistenzstudie 2004. Verfügbar unter: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2004.pdf. Letzter Zugriff am 10.12.2019.
54. Kresken M 2009. PEG-Resistenzstudie 2007. Verfügbar unter: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2007.pdf. Letzter Zugriff am 07.01.2020.
55. Kresken M 2013. PEG-Resistenzstudie 2010. Verfügbar unter: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2010_H.pdf. Letzter Zugriff am 05.02.2020.
56. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) 2020. Resistenzdaten - interaktive Datenbankabfrage. Verfügbar unter: <https://www.p-e-g.org/resistenz/database/index.php?study=2016>. Letzter Zugriff am 05.02.2020.
57. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2020. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 10.0. Verfügbar unter: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Letzter Zugriff am 20.01.2020.
58. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. 2013 Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity? *Antimicrobial agents and chemotherapy*.57(4):1709-13.
59. World Health Organization (WHO) 2019. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Verfügbar unter: https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/. Letzter Zugriff am 10.12.2019.
60. Kresken M 2019. Ergebnistabellen in vitro Daten. [Data on file].
61. MacDougall C, Polk RE. 2005 Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical Microbiology Reviews*.18(4):638-56.
62. World Health Organization (WHO) 2014. Antimicrobial resistance - Global Report on Surveillance. Verfügbar unter: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Letzter Zugriff am 12.06.2019.

63. Cecchini M, Langer J, Slawomirski L 2015. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond. Verfügbar unter: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Antimicrobial-Resistance-in-G7-Countries-and-Beyond.pdf>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
64. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2015. G7 Germany 2015. Combating Antimicrobial Resistance. Verfügbar unter: https://www.antibiotic-stewardship.de/fileadmin/media/zahlen_fakten/Best-Practices-Broschuere_G7.pdf. Letzter Zugriff am 16.04.2019.
65. Bundesministerium für Gesundheit; Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; Bundesministerium für Bildung und Forschung 2015. DART 2020: Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>. Letzter Zugriff am 12.06.2019.
66. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2016. Treffen der G7-Gesundheitsminister in Berlin. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2015/g7-gesundheitsministertreffen-berlin.html#c4834>. Letzter Zugriff am 08.08.2019.
67. Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) 2019. About GARDP. Verfügbar unter: <https://www.gardp.org/about/>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
68. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2016. Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz - AMVSG). Verfügbar unter: <http://dipbt.bundestag.de/doc/btd/18/102/1810208.pdf>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
69. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. 2011 Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries. *The Lancet*.377(9761):228-41.
70. Rello J. 2007 Importance of appropriate initial antibiotic therapy and de-escalation in the treatment of nosocomial pneumonia. *European Respiratory Review*.16(103):33-9.
71. Swanson JM, Wells DL. 2013 Empirical Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia. *Antibiotics*.2(3):339-51.
72. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. 2014 Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *Journal of Hospital Medicine*.9(4):232-8.
73. Nugent R, Back E, Beith A 2010. The Race Against Drug Resistance. Verfügbar unter: https://www.cgdev.org/sites/default/files/1424207_file_CGD_DRWG_FINAL.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
74. Eurostat 2017. Almost 120 000 deaths from pneumoniae in the EU. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20171110-1?inheritRedirect=true>. Letzter Zugriff am 20.06.2019.

75. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. 2018 Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities. *Eurosurveillance: Europe's Journal on infectious Disease Surveillance, Epidemiology, Prevention and Control*.23(46):1-18.
76. Ibn Saied W, Mourvillier B, Cohen Y, Ruckly S, Reignier J, Marcotte G, et al. 2019 A Comparison of the Mortality Risk Associated With Ventilator-Acquired Bacterial Pneumonia and Nonventilator ICU-Acquired Bacterial Pneumonia. *Critical Care Medicine*.47(3):345-52.
77. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. 2010 Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*.51(Suppl 1):120-5.
78. Micek ST, Kollef MH, Torres A, Chen C, Rello J, Chastre J, et al. 2015 *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia. *Infection Control and Hospital Epidemiology*.36(10):1190-7.
79. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. 1999 Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Critical Care Medicine*.27(5):887-92.
80. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. 2013 Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology*.34(1):1-14.
81. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2018. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe - Annual report of the European antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET) 2017. Verfügbar unter: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>. Letzter Zugriff am 14.08.2019.
82. Kresken M, Körber-Irrgang B, Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e V 2018. Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2016 – Resistenzsituation im stationären Versorgungsbereich. [Data on file].
83. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. 2010 Ventilator-associated pneumonia. *European Journal of Internal Medicine*.21(5):360-8.
84. Noll I, Eckmanns T. 2018 Gegenläufige Entwicklungen. *Deutsches Ärzteblatt*.115(49):2291-2.
85. World Health Organization (WHO) 2017. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Verfügbar unter: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>. Letzter Zugriff am 20.01.2020.

86. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F, et al. 2014 Ceftolozane/Tazobactam. *Drugs*.74(1):31-51.
87. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. 2014 Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill. *The Lancet Infectious diseases*.14(6):498-509.
88. Roberts JA, Joynt GM, Choi GY, Gomersall CD, Lipman J. 2012 How to optimise antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit. *International Journal of Antimicrobial Agents*.39(3):187-92.
89. Hagel S, Fiedler S, Hohn A, Brinkmann A, Frey OR, Hoyer H, et al. 2019 Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET). *BioMed Central*.20(1):330.
90. Valenza G, Seifert H, Decker-Burgard S, Laeuffer J, Morrissey I, Mutters R. 2012 Comparative Activity of Carbapenem Testing (COMPACT) study in Germany. *International Journal of Antimicrobial Agents*.39(3):255-8.
91. Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, Dhanani J, Andrews K, Ellwood D, et al. 2019 Intrapulmonary pharmacokinetics of antibiotics used to treat nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacilli. *International Journal of Antimicrobial Agents*.53(3):234-45.
92. Boselli E, Breilh D, Cannesson M, Xuereb F, Rimmelé T, Chassard D, et al. 2004 Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Medicine*.30(5):976-9.
93. Caro L, Larson K, Nicolau DP, Waele JJD, Kuti JL, Saralaya R, et al. 2018. Lung penetration and PK/PD attainment in pulmonary epithelial lining fluid (ELF) following 3 g administration of Ceftolozane/Tazobactam (TOL/TAZ) to ventilated, critically-ill patients. Verfügbar unter: https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjl-brhz7TkAhUM03AKHRulDywQFjAAegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.escmid.org%2Fescmid_publications%2Fescmid_library%2Fmaterial%2F%3Fmid%3D63932&usq=AOvVaw0by2QOhCt7efZtTStQ9aBl. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
94. Alvarez-Lerma F. 1996 Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Medicine*.22(5):387-94.
95. Geffers C, Gastmeier P. 2011 Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*.108(6):87-93.
96. Vonberg RP, Mutters NT. Epidemiologische Grundlagen nosokomialer Infektionen. S. 1-14, in Dettenkofer, M.; Frank, U.; Just, H.-M.; Lemmen, S.; Scherrer, M. (Hrsg.), *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016.

97. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2013. Deutsche Nationale Punkt-Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2011. Verfügbar unter: <https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/PPS-Abschlussbericht-Stand05-08-2013final.pdf>.
Letzter Zugriff am 04.02.2020.
98. Torgersen C, Dankl D. 2018 Nosokomiale Infektionen des postoperativen Patienten. Wiener klinisches Magazin.21(1):14-7.
99. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. 2014 Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. The New England Journal of Medicine.370(13):1198-208.
100. Walger P, Popp W, Exner M. 2013 Stellungnahme der DGKH zu Prävalenz, Letalität und Präventionspotenzial nosokomialer Infektionen in Deutschland 2013. Hygiene & Medizin.38(7/8):329-38.
101. Zimmermann L 2018. Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung. [Data on file].
102. Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) 2019. Analyse zur Prävalenz nosokomialer Infektionen. [Data on file].
103. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2019. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision. German Modification. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/>. Letzter Zugriff am 19.06.2019.
104. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2017. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. Letzter Zugriff am 29.04.2019.
105. Statistisches Bundesamt (DeStatis) 2019. Bevölkerungsstand 2014-2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html. Letzter Zugriff am 29.04.2019.
106. Kresken M 2018. Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2016 - Resistenzsituation im stationären Versorgungsbereich. Verfügbar unter: http://www.peg-symposien.org/tl_files/symposien/symposium_2018/bad_honnef_symposium_2018/gallery/Kresken.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
107. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2016. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2015. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.

[fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html). Letzter Zugriff am 29.04.2019.

108. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2016. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. Letzter Zugriff am 29.04.2019.

109. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2015. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2014. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. Letzter Zugriff am 29.04.2019.

110. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2018. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf. Letzter Zugriff am 13.08.2019.

111. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019. Bevölkerungsstand 2018. Verfügbar unter: www.genesis.destatis.de. Letzter Zugriff am 13.08.2019.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-27 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-18 bis 3-27 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	2 g/1 g alle acht Stunden	1 ^b	acht bis 14 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit schwerer Pneumonie, einschließlich im Krankenhaus erworbener sowie beatmungsassoziierter Pneumonie	0,5 g bis 2 g alle acht Stunden ^{c, d}	1 ^b	sieben bis 14 Tage ^e
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit schwerer Lungenentzündung	2 g alle 12 Stunden ^{f, g}	1 ^b	sieben bis 14 Tage
Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit nosokomialer Pneumonie	<u>Intermittierende Verabreichung</u> 2 g alle acht Stunden ^{h, g} <u>Kontinuierliche Infusion</u> Startdosis von 2 g gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 4 bis 6 g alle 24 Stunden ^{h, g}	1 ^b	sieben bis 14 Tage ^e
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit schwerwiegender Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie	500 mg/500 mg alle sechs Stunden ^{c, i} <u>oder</u> 1.000 mg/1.000 mg alle acht Stunden ^{c, i} <u>oder</u> alle sechs Stunden ^{c, i}	1 ^b	sieben bis 14 Tage ^e
Piperacillin/ Tazobactam	Erwachsene und Jugendliche mit schweren Pneumonien, einschließlich	4 g/0,5 g alle sechs Stunden ^{c, j}	1 ^b	fünf bis 14 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	nosokomialen und ventilatorassoziierten Pneumonien			
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch.</p> <p>b: Es wird bei der Antibiotika-Behandlung von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Die Darstellung der Prävalenz erfolgt anhand von Fallzahlen anstatt von Patientenzahlen. Die angegebenen Informationen in dieser und in den darauffolgenden Tabellen beziehen sich daher nicht auf den einzelnen Patienten, sondern auf den einzelnen Fall.</p> <p>c: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche.</p> <p>d: Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt drei- bis viermal täglich 1 g.</p> <p>e: Bei fehlender Angabe in der Fachinformation wurde eine Spanne von sieben bis 14 Tagen gemäß Empfehlung der S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie herangezogen.</p> <p>f: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr (ca. 12 Jahre).</p> <p>g: Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g.</p> <p>h: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg.</p> <p>i: Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt dreimal täglich 1 g.</p> <p>j: Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt drei- bis viermal täglich 4 g/0,5 g.</p> <p>HAP: hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)</p> <p>Quellen: 1-10</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es ist zu beachten, dass die Berechnung der GKV-Zielpopulation und somit die Darstellung der Prävalenz, wie in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet, anhand von Fallzahlen anstatt von Patientenzahlen erfolgte. Daher wird in Tabelle 3-20 und in den darauffolgenden Tabellen bei den angegebenen Informationen sowie bei den einzelnen Berechnungen nicht der einzelne Patient bzw. die Anzahl der Patienten, sondern der einzelne Fall bzw. die Anzahl der Fälle berücksichtigt.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels: Ceftolozan/Tazobactam

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Ceftolozan/Tazobactam entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (5).

Gemäß Fachinformation ist Ceftolozan/Tazobactam für die Behandlung von im Krankenhaus erworbener Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiierter Pneumonie, angezeigt.

Ceftolozan/Tazobactam ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) im AWG gegen folgende gramnegative Erreger wirksam: *E. cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. (Enterobacter) aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* und *S. marcescens*. Ceftolozan/Tazobactam wird bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, in einer Dosierung von 2 g/1 g alle acht Stunden als intravenöse Infusion mit einer Infusionsdauer von einer Stunde verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt acht bis 14 Tage.

Angaben zum Behandlungsmodus der zVT: patientenindividuelle antibiotische Therapie

Im Beratungsgespräch vom 14.09.2018 hatte der G-BA eine patientenindividuelle antibiotische Therapie unter Berücksichtigung

- des lokalen Erregerspektrums,
- des (lokalen) Resistenzprofils,
- des Risikos für Infektionen mit MRE gemäß allgemeinem anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse,
- der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)

bestimmt (11). Grundsätzlich kommen, wie in Modul 2 dargestellt, eine Vielzahl an unterschiedlichen Antibiotika für die Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie einschließlich der beatmungsassozierten Pneumonie und daher als zVT in Betracht. Die Auswahl der geeigneten Therapie erfolgt hierbei unter Berücksichtigung der Risikofaktoren jedoch stets patientenindividuell. Für Patienten mit Risikofaktor(en) für MRE kommen als Therapieoptionen für die kalkulierte Initialtherapie nur Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Ceftazidim und Imipenem/Cilastatin in Frage (2, 12). Die Auswahl der Fachinformationen für die Angaben in Tabelle 3-20 bis Tabelle 3-27 für diese Wirkstoffe erfolgte exemplarisch. Für die zVT wurden die Fachinformationen der jeweils wirtschaftlichsten Präparate der verfügbaren Wirkstärken berücksichtigt. Es wurden dabei Fachinformationen selektiert, die im gemeinsamen AWG und der gemeinsamen Population zugelassen sind. Zudem wurde die Aktualität der Fachinformation, u.a. in Hinblick auf die gelisteten Erreger, berücksichtigt.

Die Kostenberechnungen für alle Wirkstoffe, die grundsätzlich für die Behandlung von der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie einschließlich der beatmungsassoziierter Pneumonie in Frage kommen, erfolgte in einer separaten Excel-Datei, die dem Dossier in Anlage 5 beigelegt ist (13).

Meropenem

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Meropenem entsprechen der Empfehlung der Fachinformationen (7, 8). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Meropenem zur Behandlung von schweren Pneumonien, einschließlich krankenhaushaus- oder beatmungsassoziierten Pneumonien bei Erwachsenen und Kindern älter als drei Monate, angezeigt. Meropenem ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *C. freundii*, *C. koseri*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. morgani*, *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), *P. mirabilis*, *P. vulgaris* und *S. marcescens*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *Acinetobacter*-Spezies, *Burkholderia cepaci* (*B. cepaci*) und *P. aeruginosa*. Meropenem wird mit einer Dosierung von 500 mg oder 1 g alle acht Stunden als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von ca. 15 bis 30 Minuten verabreicht. Es wird außerdem darauf hingewiesen, dass eine Dosierung von 2 g dreimal täglich bei Erwachsenen und Jugendlichen bei der Behandlung bestimmter Infektionen, wie z. B. Infektionen durch weniger anfällige Bakterienstämme (z. B.: *Enterobacterales*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) oder bei sehr schweren Infektionen, angebracht ist (7, 8). Bei der Behandlung dieser Infektionen ist eine maximale Tagesdosis von 6 g heranzuziehen. Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt drei- bis viermal täglich 1 g (2). In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S3-Leitlinie von sieben bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (2, 7, 8).

Cefepim

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Cefepim entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (1, 9). Die Fachinformation wurde exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Cefepim zur Behandlung von schwerer Lungenentzündung bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. Cefepim ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *A. baumannii*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), *M. morgani*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Serratia liquefaciens* und *S. marcescens*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*. Die empfohlene Dosierung im AWG beträgt 2 g alle zwölf Stunden über einen Behandlungszeitraum von sieben bis maximal 14 Tage. Cefepim kann als langsame Injektion über drei bis fünf Minuten oder als Kurzzeitinfusion über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten verabreicht werden (1, 9). Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g (2).

Ceftazidim

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Ceftazidim entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (3). Die Fachinformation wurde exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Ceftazidim zur Behandlung von nosokomialer Pneumonie bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) angezeigt. Ceftazidim ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *C. koseri*, *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. meningitidis* und *P. mirabilis*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *A. baumannii*, *B. cepacia*,

C. freundii, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *Serratia* spp. und *M. morgani*. Gemäß Fachinformation besteht für Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg die Möglichkeit einer intermittierenden Verabreichung oder einer kontinuierlichen Infusion. Bei der intermittierenden Verabreichung beträgt die zu verabreichende Dosis 2 g alle acht Stunden. Bei der kontinuierlichen Infusion ist eine Startdosis von 2 g gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 4 bis 6 g alle 24 Stunden angezeigt. Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g (2). Ceftazidim wird durch eine intravenöse Injektion oder Infusion, oder mittels tiefer intramuskulärer Injektion verabreicht (3). In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S3-Leitlinie von sieben bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (2, 3).

Imipenem/Cilastatin

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Imipenem/Cilastatin entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (6). Die Fachinformation wurde exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Imipenem/Cilastatin zur Behandlung von schwerwiegender Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr angezeigt. Imipenem/Cilastatin ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis* und *S. marcescens*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *A. baumannii* und *P. aeruginosa*. Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg/500 mg alle sechs Stunden oder 1.000 mg/1.000 mg alle sechs oder acht Stunden. Die maximale Tagesdosis beträgt daher 4.000 mg/4.000 mg, die bei sehr schweren Infektionen und bei Verdacht auf oder Nachweis von Infektionen durch weniger empfindliche Erreger wie *P. aeruginosa* verabreicht werden sollte. Imipenem/Cilastatin wird als intravenöse Infusion und bei Dosen von ≤ 500 mg/500 mg mit einer Applikationsdauer von 20 bis 30 Minuten bzw. bei Dosen von > 500 mg/500 mg mit einer Applikationsdauer von 40 bis 60 Minuten verabreicht (6). Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt dreimal täglich 500 mg/500 mg (2). In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S3-Leitlinie von sieben bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (2, 6).

Piperacillin/Tazobactam

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Piperacillin/Tazobactam entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (4, 10). Die Fachinformation wurde exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Piperacillin/Tazobactam zur Behandlung von schweren Pneumonien, einschließlich nosokomialen und ventilatorassoziierten Pneumonien bei Erwachsenen und Jugendlichen angezeigt. Piperacillin/Tazobactam ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *C. koseri*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* und *P. mirabilis*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *A. baumannii*, *B. cepacia*, *C. freundii*, Enterobacter-Spezies, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morgani*, *P. vulgaris*, *Providencia* ssp., *P. aeruginosa* und *Serratia* Spezies.

Die empfohlene Dosierung im AWG beträgt 4 g/0,5 g alle sechs Stunden über einen Behandlungszeitraum von fünf bis 14 Tagen. Piperacillin/Tazobactam wird als intravenöse Infusion mit einer Dauer von 30 Minuten verabreicht (4, 10). Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt drei- bis viermal täglich 4 g/0,5 g (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ceftolozan/Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	2 g/1 g alle 8 Stunden	acht bis 14 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit schwerer Pneumonie, einschließlich im Krankenhaus erworbener sowie beatmungsassoziierter Pneumonie	0,5 g bis 2 g alle 8 Stunden ^{b, c}	sieben bis 14 Tage ^d
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit schwerer Lungenentzündung	2 g alle 12 Stunden ^{e, f}	sieben bis 14 Tage
Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit nosokomialer Pneumonie	<u>Intermittierende Verabreichung</u> 2 g alle 8 Stunden ^{g, f} <u>Kontinuierliche Infusion</u>	sieben bis 14 Tage ^d

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Startdosis von 2 g gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 4 bis 6 g alle 24 Stunden ^{g,f}	
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit schwerwiegender Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie	500 mg/500 mg alle 6 Stunden ^{b, h} oder 1.000 mg/1.000 mg alle 8 Stunden ^{b, h} oder alle 6 Stunden ^{b, h}	sieben bis 14 Tage ^d
Piperacillin/Tazobactam	Erwachsene und Jugendliche mit schweren Pneumonien, einschließlich nosokomialen und ventilatorassoziierten Pneumonien	4 g/0,5 g alle 6 Stunden ^{b, i}	fünf bis 14 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch. b: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche. c: Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt drei- bis viermal täglich 1 g. d: Bei fehlender Angabe in der Fachinformation wurde eine Spanne von sieben bis 14 Tagen gemäß Empfehlung der S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie herangezogen. e: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr (ca. 12 Jahre). f: Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g. g: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg. h: Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt dreimal täglich 1 g. i: Die empfohlene Dosierung der S3-Leitlinie beträgt drei- bis viermal täglich 4 g/0,5 g. HAP: hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie) Quellen: 1-10</p>			

Es ist zu beachten, dass bei dem zu bewertenden Arzneimittel sowie den zVT mit Fallzahlen anstatt von Patientenzahlen gerechnet wurde, wodurch möglicherweise mehrere auftretende im Krankenhaus erworbene Pneumonien bei einem Patienten berücksichtigt werden, was in seltenen Fällen auftreten kann.

**Anzahl der Behandlungstage pro Fall pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel:
Ceftolozan/Tazobactam**

Ceftolozan/Tazobactam wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt acht bis 14 Tage (5). Bei bakteriellen Infektionen mit Antibiotika-Behandlung wird von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Daher beschränkt sich die Anzahl der Behandlungen pro Fall pro Jahr auf eine Behandlung.

**Anzahl der Behandlungstage pro Fall pro Jahr der zVT: patientenindividuelle
antibiotische Therapie****Meropenem**

Meropenem wird als intravenöse Infusion verabreicht. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (7, 8). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S3-Leitlinie von sieben bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (2). Bei bakteriellen Infektionen mit Antibiotika-Behandlung wird von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Daher beschränkt sich die Anzahl der Behandlungen pro Fall pro Jahr auf eine Behandlung.

Cefepim

Cefepim wird als intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht. Gemäß Fachinformation beträgt die Behandlungsdauer sieben bis maximal 14 Tage (1, 9). Bei bakteriellen Infektionen mit Antibiotika-Behandlung wird von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Daher beschränkt sich die Anzahl der Behandlungen pro Fall pro Jahr auf eine Behandlung.

Ceftazidim

Ceftazidim wird als eine intravenöse Injektion oder Infusion, oder mittels tiefer intramuskulärer Injektion verabreicht. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (3). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S3-Leitlinie von sieben bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (2). Bei bakteriellen Infektionen mit Antibiotika-Behandlung wird von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Daher beschränkt sich die Anzahl der Behandlungen pro Fall pro Jahr auf eine Behandlung.

Imipenem/Cilastatin

Imipenem/Cilastatin wird als intravenöse Infusion verabreicht. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (6). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S3-Leitlinie von sieben bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (2). Bei bakteriellen Infektionen mit Antibiotika-Behandlung wird von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Daher beschränkt sich die Anzahl der Behandlungen pro Fall pro Jahr auf eine Behandlung.

Piperacillin/Tazobactam

Piperacillin/Tazobactam wird als intravenöse Infusion verabreicht. Gemäß Fachinformation beträgt die Behandlungsdauer fünf bis 14 Tage (4, 10). Bei bakteriellen Infektionen mit

Antibiotika-Behandlung wird von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Daher beschränkt sich die Anzahl der Behandlungen pro Fall pro Jahr auf eine Behandlung.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungs-assoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	acht bis 14 Tage	<u>6 g/3 g Tagesdosis</u> <u>2 g/1 g alle 8 Stunden:</u> <u>1 g/0,5 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag	<u>1 g/0,5 g Pulver</u> acht Tage: 48 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 48 g/24 g bis 84 g/42 g
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Meropenem		sieben bis 14 Tage ^b	<u>1,5 g Tagesdosis</u> <u>500 mg alle 8 Stunden</u> <u>500 mg Pulver</u>	<u>500 mg Pulver</u> sieben Tage: 21 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit schwerer Pneumonie, einschließlich im Krankenhaus erworbener sowie beatmungs-assoziiertes Pneumonie		= 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	<u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 21 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 10,5 g bis 21 g
			<u>6 g Tagesdosis</u> <u>2 g alle 8 Stunden</u> <u>500 mg Pulver</u> = 4 Durchstechflaschen pro Gabe = 12 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg Pulver</u> sieben Tage: 84 Durchstechflaschen 14 Tage: 168 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 42 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 42 g bis 84 g
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit schwerer Lungenentzündung	sieben bis 14 Tage	<u>4 g Tagesdosis</u> <u>2 g alle 12 Stunden</u> <u>1 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 4 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 2 Durchstechflaschen pro Tag	<u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 28 Durchstechflaschen 14 Tage: 56 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 14 Durchstechflaschen 14 Tage: 28 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 28 g bis 56 g
Ceftazidim ^c		sieben bis 14 Tage ^b	<u>Intermittierende Verabreichung</u> <u>6 g Tagesdosis</u> <u>2 g alle 8 Stunden</u>	<u>0,5 g Pulver</u> sieben Tage: 84 Durchstechflaschen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit nosokomialer Pneumonie		<u>0,5 g Pulver</u> = 4 Durchstechflaschen pro Gabe = 12 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	14 Tage: 168 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 42 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 21 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 42 g bis 84 g
			<u>Kontinuierliche Infusion</u> <u>2 g Startdosis</u> <u>0,5 g Pulver</u> = 4 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche <u>4-6 g Erhaltungsdosis alle 24 Stunden</u> <u>0,5 g Pulver</u> = 8-12 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u>	<u>0,5 g Pulver</u> sieben Tage: 60-88 Durchstechflaschen 14 Tage: 116-172 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 30-44 Durchstechflaschen 14 Tage: 58-86 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 15-22 Durchstechflaschen 14 Tage: 29-43 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 30 g bis 86 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			= 4-6 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 2-3 Durchstechflaschen pro Tag	
Imipenem/ Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit schwerwiegender Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie	sieben bis 14 Tage ^b	<u>2.000 mg/2.000 mg Tagesdosis</u> <u>500 mg/500 mg alle 6 Stunden</u> <u>500 mg/500 mg Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 4 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg/500 mg Pulver</u> sieben Tage: 28 Durchstechflaschen 14 Tage: 56 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 14 g/14 g bis 28 g/28 g
			<u>3.000 mg/3.000 mg Tagesdosis</u> <u>1.000 mg/1.000 mg alle 8 Stunden</u> <u>500 mg/500 mg Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg/500 mg Pulver</u> sieben Tage: 42 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 21 g/21 g bis 42 g/42 g
			<u>4.000 mg/4.000 mg Tagesdosis</u> <u>1.000 mg/1.000 mg alle 6 Stunden</u> <u>500 mg/500 mg Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 8 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg/500 mg Pulver</u> sieben Tage: 56 Durchstechflaschen 14 Tage: 112 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 28 g/28 g bis 56 g/56 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Piperacillin/ Tazobactam	Erwachsene und Jugendliche mit schweren Pneumonien, einschließlich nosokomialen und ventilator-assoziierten Pneumonien	fünf bis 14 Tage	<u>16 g/2 g Tagesdosis</u> <u>4 g/0,5 g alle 6 Stunden</u> <u>2 g/0,25 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 8 Durchstechflaschen pro Tag <u>4 g/0,5 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 4 Durchstechflaschen pro Tag	<u>2 g/0,25 g Pulver</u> fünf Tage: 40 Durchstechflaschen 14 Tage: 112 Durchstechflaschen <u>4 g/0,5 g Pulver</u> fünf Tage: 20 Durchstechflaschen 14 Tage: 56 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 80 g/10 g bis 224 g/28 g
<p>a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch.</p> <p>b: Bei fehlender Angabe in der Fachinformation wurde eine Spanne von sieben bis 14 Tagen gemäß Empfehlung der S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie herangezogen.</p> <p>c: Die Berechnung erfolgte unter der Annahme, dass die Initialdosis vorab zusätzlich zur Erhaltungsdosis gegeben wird.</p> <p>HAP: hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)</p> <p>Quellen: 1-10</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zu den Kalkulationsgrundlagen (Berechnung des Verbrauchs)

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall basieren auf den offiziellen Vorgaben zur Dosierung der gültigen Fachinformationen, sowie den in Tabelle 3-21 hergeleiteten Behandlungstagen pro Jahr der aufgeführten Arzneimittel. Tabelle 3-22 zeigt alle möglichen Dosierungen für alle verfügbaren Wirkstärken auf.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels:
Ceftolozan/Tazobactam**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-22 ermittelt.

Die empfohlene Dosierung von Ceftolozan/Tazobactam beträgt 2 g/1 g dreimal täglich. Der Verbrauch pro Gabe entspricht zwei Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht sechs Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g. Die Behandlungsdauer beträgt acht bis 14 Tage (5).

Bei einer Behandlungsdauer von acht Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 48 Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g pro Fall. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 84 Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g pro Fall. Bei einer Dosierung von 2 g/1 g dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von acht bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 48 g/24 g bis 84 g/42 g Ceftolozan/Tazobactam bzw. von 48 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g pro Jahr.

Die Durchstechflaschen werden bei dem zu bewertenden Arzneimittel für die zu verabreichende Dosis komplett verbraucht. Es ergibt sich dementsprechend kein Verwurf.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zVT: patientenindividuelle
antibiotische Therapie****Meropenem**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Meropenem aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-22 ermittelt. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (7, 8). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S3-Leitlinie von sieben bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (2).

Die empfohlene Dosierung von Meropenem beträgt 0,5 g bis zu 2 g alle acht Stunden bei bestimmten und sehr schweren Infektionen (7, 8). Der Verbrauch pro Gabe entspricht einer bis vier Durchstechflaschen à 500 mg oder einer bis zwei Durchstechflaschen à 1 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht drei bis zwölf Durchstechflaschen à 500 mg oder drei bis sechs Durchstechflaschen à 1 g.

Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21 bis 84 Durchstechflaschen à 500 mg bzw. 21 bis 42 Durchstechflaschen à 1 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 bis 168 Durchstechflaschen à 500 mg bzw. 42 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g. Bei einer Dosierung von 0,5 g bis 2 g dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 10,5 g bis 84 g Meropenem bzw. von 21 bis 168 Durchstechflaschen à 500 mg oder 21 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g.

Die Durchstechflaschen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Meropenem je nach Dosierung und Wirkstärke für die zu verabreichende Dosis teilweise komplett und teilweise nicht komplett verbraucht, wodurch sich in manchen Fällen ein Verwurf ergibt.

Cefepim

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Cefepim aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-22 ermittelt.

Die empfohlene Dosierung von Cefepim beträgt 2 g alle zwölf Stunden (1, 9). Der Verbrauch pro Gabe entspricht einer Durchstechflasche à 2 g oder zwei Durchstechflaschen à 1 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht zwei Durchstechflaschen à 2 g oder vier Durchstechflaschen à 1 g. Die Behandlungsdauer beträgt sieben bis 14 Tage (1, 9).

Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 28 Durchstechflaschen à 1 g oder 14 Durchstechflaschen à 2 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 56 Flaschen à 1 g oder 28 Durchstechflaschen à 2 g. Bei einer Dosierung von 2 g zweimal täglich und einer Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 28 g bis 56 g Cefepim bzw. von 28 bis 56 Durchstechflaschen à 1 g oder 14 bis 28 Durchstechflaschen à 2 g.

Die Durchstechflaschen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Cefepim für die zu verabreichende Dosis komplett verbraucht, wodurch sich kein Verwurf ergibt.

Ceftazidim

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Ceftazidim aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-22 ermittelt. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (3). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S3-Leitlinie von sieben bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (2). Laut der Fachinformation von Ceftazidim besteht bei der Therapie die Möglichkeit einer intermittierenden Verabreichung und einer kontinuierlichen Infusion (3).

Für die intermittierende Verabreichung beträgt die empfohlene Dosierung 2 g alle acht Stunden (3). Der Verbrauch pro Gabe entspricht vier Durchstechflaschen à 500 mg, zwei Durchstechflaschen à 1 g oder einer Durchstechflasche à 2 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht zwölf Durchstechflaschen à 500 mg, sechs Durchstechflaschen à 1 g oder drei Durchstechflaschen à 2 g. Bei sieben bis 14 Behandlungstagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 g bis 84 g Ceftazidim bzw. von 84 bis 168 Durchstechflaschen à 500 mg, 42 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g oder 21 bis 42 Durchstechflaschen à 2 g.

Für die kontinuierliche Infusion wird eine Initialdosis von 2 g gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 4 g oder 6 g alle 24 Stunden empfohlen (3). Wenn die Initialdosis vorab zusätzlich zur Erhaltungsdosis verabreicht wird, ergibt sich ein Verbrauch von vier Durchstechflaschen à 500 mg, zwei Durchstechflaschen à 1 g oder einer Durchstechflasche à 2 g für die Initialdosis. Für die Erhaltungsdosis von 4 oder 6 g an den Behandlungstagen ergibt sich ein Verbrauch von acht bis zwölf Durchstechflaschen à 500 mg, vier bis sechs Durchstechflaschen à 1 g oder zwei bis drei Durchstechflaschen à 2 g. Bei einer Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 30 g bis 86 g Ceftazidim bzw. von 60 bis 172 Durchstechflaschen à 500 mg, 30 bis 86 Durchstechflaschen à 1 g oder 15 bis 42 Durchstechflaschen à 2 g.

Die Durchstechflaschen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Ceftazidim für die zu verabreichende Dosis komplett verbraucht, wodurch sich kein Verwurf ergibt.

Imipenem/Cilastatin

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Imipenem/Cilastatin aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-22 ermittelt. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (6). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S3-Leitlinie von sieben bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (2).

Die empfohlene Dosierung von Imipenem/Cilastatin beträgt 500 mg/500 mg alle sechs Stunden oder 1.000 mg/1.000 mg alle acht oder alle sechs Stunden (6). Der Verbrauch pro Gabe entspricht einer oder zwei Durchstechflaschen à 500 mg/500 mg. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht vier bis acht Durchstechflaschen à 500 mg/500 mg.

Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 28 bis 56 Durchstechflaschen à 500 mg/500 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 56 bis 112 Durchstechflaschen à 500 mg/500 mg. Bei einer Dosierung von 500 mg/500 mg alle sechs Stunden oder 1.000 mg/1.000 mg alle acht oder alle sechs Stunden und einer Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14 g/14 g bis 56 g/56 g Imipenem/Cilastatin bzw. von 28 bis 112 Durchstechflaschen à 500 mg/500 mg pro Jahr.

Die Durchstechflaschen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Imipenem/Cilastatin für die zu verabreichende Dosis komplett verbraucht, wodurch sich kein Verwurf ergibt.

Piperacillin/Tazobactam

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Piperacillin/Tazobactam aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-22 ermittelt.

Die empfohlene Dosierung von Piperacillin/Tazobactam beträgt 4 g/0,5 g alle sechs Stunden. Der Verbrauch pro Gabe entspricht zwei Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g oder einer Durchstechflasche à 4 g/0,5 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht acht Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g oder vier Durchstechflaschen à 4 g/0,5 g. Die Behandlungsdauer beträgt fünf bis 14 Tage (4, 10).

Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 40 Durchstechflaschen à 2 g/0,25 g oder 20 Durchstechflaschen à 4 g/0,5 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 112 Durchstechflaschen à 2 g/0,25 g oder 56 Durchstechflaschen à 4 g/0,5 g. Bei einer Dosierung von 4 g/0,5 g alle sechs Stunden und einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 80 g/10 g bis 224 g/28 g Piperacillin/Tazobactam bzw. von 40 bis 112 Durchstechflaschen à 2 g/0,25 g oder 20 bis 56 Durchstechflaschen à 4 g/0,5 g.

Die Durchstechflaschen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Piperacillin/Tazobactam für die zu verabreichende Dosis komplett verbraucht, wodurch sich kein Verwurf ergibt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ceftolozan/Tazobactam	PZN: 11349622	1.088,85 € ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	1.088,85 € ^a (Zerbaxa [®] 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat; 10 Stück)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Meropenem	PZN: 10274365 178,02 € ^b (Meropenem Noridem 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	178,02 € ^b
	PZN: 07402687 321,91 € ^a (Meropenem Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 10 Stück)	321,91 € ^a
Cefepim	PZN: 10021575 145,75 € ^b (Cefepim Rotexmedica 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	145,75 € ^b
	PZN: 10021612 282,98 € ^b (Cefepim Rotexmedica 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	282,98 € ^b
Ceftazidim	PZN: 10984196 35,88 € ^a (Ceftazidim Hikma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	35,88 € ^a
	PZN: 10984204 61,26 € ^a (Ceftazidim Hikma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 10 Stück)	61,26 € ^a
	PZN: 10984210 135,66 € ^a (Ceftazidim Hikma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 10 Stück)	135,66 € ^a
Imipenem/Cilastatin	PZN: 05463006 156,07 € ^a (Imipenem/Cilastatin Kabi 500mg/500mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	156,07 € ^a
Piperacillin/Tazobactam	PZN: 03719559 108,97 € ^a (Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; 10 Stück)	108,97 € ^a
	PZN: 13814282	220,92 € ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	220,92 € ^b (Piperacillin/Tazobactam Puren 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; 12 Stück)	
<p>a: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 %.</p> <p>b: Herstellerabgabepreis zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 %</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch</p> <p>Stand der LAUER-TAXE: 16.12.2019</p> <p>Quelle: 14</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-23 entstammen der LAUER-TAXE mit Datum vom 16.12.2019 (14). Da das zu bewertende Arzneimittel, sowie alle zweckmäßigen Vergleichstherapien, in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung finden, wurde für die Darstellung der Kosten der Klinik-Einkaufspreis (Klinik-EK) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt. Falls kein Klinik-EK in der LAUER-TAXE gelistet war, wurde der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer herangezogen. Rabatte nach § 130 und § 130a wurden nicht berücksichtigt. Es wurde jeweils die wirtschaftlichste Packung je verfügbarer Wirkstärke berücksichtigt. Falls für die Behandlung von einem Fall eine Packung nicht vollständig verbraucht wird, ist davon auszugehen, dass nicht benötigtes Pulver oder Ampullen für die Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung in stationären Behandlungseinrichtungen für den Folgepatienten verwendet werden.

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels: Ceftolozan/Tazobactam

Der Klinik-EK beträgt 915,00 € für eine Packung von Zerbaxa[®] mit je zehn Stück 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Stand 16.12.2019). Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer für eine Packung mit je zehn Stück 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ergeben sich Kosten für die GKV von 1.088,85 €.

Angaben zu den Kosten der zVT: patientenindividuelle antibiotische Therapie

Meropenem

Die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung der 500 mg Wirkstärke ist Meropenem Noridem mit zehn Stück und der 1 g Wirkstärke Meropenem Kabi mit zehn Stück. Für Meropenem Noridem 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung wurde der APU aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Der APU beträgt für eine Packung mit zehn Stück à 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 149,60 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 178,02 € pro Packung. Für Meropenem

Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung wurde der Klinik-EK aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Der Klinik-EK beträgt für eine Packung mit zehn Stück à 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung 270,51 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 321,91 € pro Packung.

Cefepim

Die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung der 1 g Wirkstärke ist Cefepim Rotexmedica mit zehn Stück und der Wirkstärke 2 g Cefepim Rotexmedica mit zehn Stück. Für beide Packungen wurde der APU aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Der APU beträgt für eine Packung Cefepim Rotexmedica mit zehn Stück à 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 122,48 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 145,75 €. Für eine Packung mit zehn Stück à 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt der APU 237,80 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 282,98 € pro Packung.

Ceftazidim

Die wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungen sind Ceftazidim Hikma der Wirkstärke 500 mg, 1 g und 2 g mit zehn Stück. Für alle Packungen wurde der Klinik-EK aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Für eine Packung 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung mit zehn Stück beträgt der Klinik-EK 30,15 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 35,88 €. Der Klinik-EK für eine Packung mit zehn Stück à 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung beträgt 51,48 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 61,26 € pro Packung. Für eine Packung mit zehn Stück à 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung beträgt der Klinik-EK 114,00 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 135,66 € pro Packung.

Imipenem/Cilastatin

Die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung ist Imipenem/Cilastatin Kabi der Wirkstärke 500 mg/500 mg mit zehn Stück. Für Imipenem/Cilastatin wurde der Klinik-EK aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Der Klinik-EK beträgt für eine Packung mit zehn Stück à 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 131,15 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 156,07 € pro Packung.

Piperacillin/Tazobactam

Die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung der Wirkstärke 2 g/0,25 g ist Piperacillin/Tazobactam Kabi mit zehn Stück und der Wirkstärke 4 g/0,5 g Piperacillin/Tazobactam Puren mit zwölf Stück. Für Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung wurde der Klinik-EK aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Dieser beträgt für eine Packung mit zehn Stück à 2 g/0,25 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 91,57 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 108,97 € pro Packung. Für Piperacillin/Tazobactam Puren 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung wurde der APU aus der LAUER-TAXE (Stand:

16.12.2019) berücksichtigt. Dieser beträgt für eine Packung mit zwölf Stück à 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 185,65 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 220,92 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

	associated pneumonia, VAP)			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit schwerer Pneumonie, einschließlich im Krankenhaus erworbener sowie beatmungsassoziierter Pneumonie	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit schwerer Lungenentzündung	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit nosokomialer Pneumonie	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit schwerwiegender Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Piperacillin/Tazobactam	Erwachsene und Jugendliche mit schweren Pneumonien, einschließlich nosokomialen und ventilatorassozierten Pneumonien	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: ventilator-associated pneumonia (beatmungsassozierte Pneumonie) Quellen: 1, 3-10</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel: Ceftolozan/Tazobactam

Die Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (5). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der HAP einschließlich VAP im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für den einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM) ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle antibiotische Therapie**Meropenem**

Die Fachinformation von Meropenem führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (7, 8). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der HAP einschließlich VAP im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für EBM-Leistungen ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Cefepim

Die Fachinformation von Cefepim führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (1, 9). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der HAP einschließlich VAP im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für EBM-Leistungen ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Ceftazidim

Die Fachinformation von Ceftazidim führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (3). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der HAP einschließlich VAP im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für EBM-Leistungen ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Imipenem/Cilastatin

Die Fachinformation von Imipenem/Cilastatin führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (6). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der HAP einschließlich VAP im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für EBM-Leistungen ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Piperacillin/Tazobactam

Die Fachinformation von Piperacillin/Tazobactam führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der

Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (4, 10). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der HAP einschließlich VAP im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für EBM-Leistungen ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 werden entsprechend der Fachinformationen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen benannt (1, 3-10). Entsprechend entfällt die Berechnung der Kosten.

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-18 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-19 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit schwerer Pneumonie, einschließlich im Krankenhaus erworbener sowie beatmungsassoziierter Pneumonie	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit schwerer Lungenentzündung	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit nosokomialer Pneumonie	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit schwerwiegender Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Piperacillin/ Tazobactam	Erwachsene und Jugendliche mit schweren Pneumonien, einschließlich nosokomialen und ventilatorassozierten Pneumonien	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<p>a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie) Quellen: 1, 3-10</p>				

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel: Ceftolozan/Tazobactam

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (5).

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle antibiotische Therapie

Meropenem

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (7, 8).

Cefepim

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1, 9).

Ceftazidim

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (3).

Imipenem/Cilastatin

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (6).

Piperacillin/Tazobactam

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (4, 10).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.2.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-18, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ceftolozan/Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	5.226,48 € bis 9.146,34 €	45.245.637,36 € bis 79.179.865,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit schwerer Pneumonie, einschließlich im Krankenhaus erworbener sowie beatmungsassoziierter Pneumonie	373,84 € bis 2.704,04 €	3.236.332,88 € bis 23.408.874,28 €
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit schwerer Lungenentzündung	396,17 € bis 792,34 €	3.429.643,69 € bis 6.859.287,38 €
Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit nosokomialer Pneumonie	183,78 € bis 526,84 €	1.590.983,46 € bis 4.560.853,88 €
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit schwerwiegender Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie	437,00 € bis 1.747,98 €	3.783.109,00 € bis 15.132.262,86 €
Piperacillin/Tazobactam	Erwachsene und Jugendliche mit schweren Pneumonien, einschließlich nosokomialen und ventilatorassozierten Pneumonien	368,20 € bis 1.030,96 €	3.187.507,40 € bis 8.925.020,72 €

a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch.

b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-18, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)

Quellen: 1, 3-10

Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten stellen die in Tabelle 3-21 dargestellten Behandlungstage pro Jahr, sowie die in Tabelle 3-23 errechneten Arzneimittelkosten, dar. Der Rechenweg für die in Tabelle 3-27 dargestellten Jahrestherapiekosten wird im Folgenden genauer erläutert.

Bei allen Arzneimitteln wurden die Behandlungstage pro Jahr der Behandlungsdauer pro Behandlung gleichgesetzt, da bei einer Antibiotika-Behandlung von einem Behandlungszyklus ausgegangen wird. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde jeweils die wirtschaftlichste Dosierungsmöglichkeit anhand der wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Wirkstärke und Packungsgröße berücksichtigt. Bei dem zu bewertenden Arzneimittel, sowie bei allen zVT wird ohne Verwurf gerechnet, da davon ausgegangen ist, dass unversehrtes Pulver oder Ampullen von angebrochenen Packungen in stationären Behandlungseinrichtungen für andere Patienten weiterverwendet und nicht verworfen werden.

Wie in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet, umfasst die zugrundeliegende GKV-Population 8.657 Patienten für das Jahr 2020. Es wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht mit Patientenzahlen, sondern mit Fallzahlen gerechnet, um mögliche mehrere auftretende Infektionen bei einem Patienten innerhalb von einem Jahr zu berücksichtigen. Die Jahrestherapiekosten stellen somit keine Unterschätzung dar.

Angaben zu Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel: Ceftolozan/Tazobactam

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6 g/3 g über acht Behandlungstage beträgt 4,8 Packungen der 1 g/0,5 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 1.088,85 € pro Packung der 1 g/0,5 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 4,8 Packungen ergeben sich Kosten von 5.226,48 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6 g/3 g über 14 Behandlungstage beträgt 8,4 Packungen der 1 g/0,5 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 1.088,85 € pro Packung der 1 g/0,5 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 8,4 Packungen ergeben sich Kosten von 9.146,34 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 8.657 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 45.245.637,36 € bis 79.179.865,38 € für Ceftolozan/Tazobactam.

Angaben zu Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle antibiotische Therapie**Meropenem**

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1,5 g über sieben Behandlungstage beträgt 2,1 Packungen der 500 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 178,02 € pro Packung der 500 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2,1 Packungen ergeben sich Kosten von 373,84 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6 g über 14 Behandlungstage beträgt 8,4 Packungen der 1 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 321,91 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 8,4 Packungen ergeben sich Kosten von 2.704,04 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 8.657 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 3.236.332,88 € bis 23.408.874,28 € für Meropenem.

Cefepim

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 4 g über sieben Behandlungstage beträgt 1,4 Packungen der 2 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 282,98 € pro Packung der 2 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1,4 Packungen ergeben sich Kosten von 396,17 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 4 g über 14 Behandlungstage beträgt 2,8 Packungen der 4 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 282,98 € pro Packung der 4 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2,8 Packungen ergeben sich Kosten von 792,34 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 8.657 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 3.429.643,69 € bis 6.859.287,38 € für Cefepim.

Ceftazidim

Für Ceftazidim wurden die Jahrestherapiekosten für die intermittierende Verabreichung und die kontinuierliche Infusion getrennt berechnet, da diese unterschiedliche Behandlungsmodi aufweisen.

Bei der intermittierenden Verabreichung beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6 g über sieben Behandlungstage 4,2 Packungen der 1 g Wirkstärke. Bei einem GKV-relevanten Preis von 61,26 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 4,2 Packungen ergeben sich Kosten von 257,29 € pro Fall pro Jahr. Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6 g über 14 Behandlungstage beträgt 8,4 Packungen der 1 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-

relevanten Preis von 61,26 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 8,4 Packungen ergeben sich Kosten von 514,58 € pro Fall pro Jahr.

Bei der kontinuierlichen Infusion beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer von Tagesdosis von 4 g über sieben Behandlungstage drei Packungen der 1 g Wirkstärke. Bei einem GKV-relevanten Preis von 61,26 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 8,6 Packungen ergeben sich Kosten von 183,78 € pro Fall pro Jahr. Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6 g über 14 Behandlungstage beträgt 8,6 Packungen der 1 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 61,26 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 8,6 Packungen ergeben sich Kosten von 526,84 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 8.657 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 1.590.983,46 € bis 4.560.853,88 € für Ceftazidim.

Imipenem/Cilastatin

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 2 g/2 g über sieben Behandlungstage beträgt 2,8 Packungen der 500 mg/500 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 156,07 € pro Packung der 500 mg/500 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2,8 Packungen ergeben sich Kosten von 437,00 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 4 g/4 g über 14 Behandlungstage beträgt 11,2 Packungen der 500 mg/500 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 156,07 € pro Packung der 500 mg/500 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 11,2 Packungen ergeben sich Kosten von 1.747,98 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 8.657 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 3.783.109,00 € bis 15.132.262,86 € für Imipenem/Cilastatin.

Piperacillin/Tazobactam

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 16 g/2 g über fünf Behandlungstage beträgt 1 2/3 Packungen der 4 g/0,5 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 220,92 € pro Packung der 4 g/0,5 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1 2/3 Packungen ergeben sich Kosten von 368,20 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 16 g/2 g über 14 Behandlungstage beträgt 4 2/3 Packungen der 4 g/0,5 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 220,92 € pro Packung der 4 g/0,5 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 4 2/3 Packungen ergeben sich Kosten von 1.030,96 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 8.657 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 3.187.507,40 € bis 8.925.020,72 € für Piperacillin/Tazobactam.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

Ceftolozan/Tazobactam wird ausschließlich im stationären Bereich eingesetzt. Die Schätzung der Prävalenz von jährlich 8.657 Fällen, wie in Abschnitt 3.2.3 ermittelt, stellt zwar die potentiellen, bei Weitem aber nicht die erwarteten Fallzahlen und damit verbundenen Kosten dar.

Bei Ceftolozan/Tazobactam handelt es sich um ein Antibiotikum mit Reservestatus und deshalb nur bei Infektionen eingesetzt wird, wenn ein sehr hohes Risiko für *P. aeruginosa* und/oder multiresistente ESBL-bildende Enterobacterales vorliegt.

Ceftolozan/Tazobactam wirkt gegen *P. aeruginosa* (Carbapenem-resistent) und Enterobacterales (ESBL-bildend). Beide Keime werden in der WHO PRIORITY PATHOGENS LIST mit "high priority" geführt. Ceftolozan/Tazobactam gehört damit zu einer der wenigen verfügbaren Substanzklassen zur Behandlung schwerer bakterieller Infektionen und wurde von der WHO in die AWaRe Reserve Group eingestuft. Damit wird der Reservestatus von Ceftolozan/Tazobactam de facto bestätigt (5, 15, 16).

Diese Liste der WHO soll den Ländern weltweit als Grundlage zur Priorisierung der Entwicklung von Risk-Management Strategien für „critically important antimicrobials“ (CIA) (und damit auch Ceftolozan/Tazobactam) dienen. Sie hat zum Ziel, eine Resistenzentwicklung zu verhindern und damit die Wirksamkeit dieser Antibiotika in der Humanmedizin zu erhalten. Zu diesen Strategien gehört auch die Entwicklung eines Risk Management Planes zum restriktiven Einsatz dieser Antibiotika.

Dies wird in Deutschland in der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ aufgegriffen. Sie schlägt Kernstrategien vor, wie die Qualität

der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich verbessert werden kann. So empfiehlt die S3-Leitlinie als eine der Kernstrategien die Anwendung lokaler Behandlungsleitlinien/-pfade, Antiinfektiva-Hauslisten sowie spezieller Sonderrezept-, Freigaberegungen bzw. Anwendungsbeschränkungen (17).

Die Empfehlungen der nationalen medizinischen Behandlungsleitlinien stehen im Einklang mit den Anforderungen an ABS in Deutschland. Sie weisen grundsätzlich darauf hin, dass die lokale Resistenzsituation berücksichtigt und eine Deeskalation sowie Verkürzung der Behandlung erfolgen soll, wenn mikrobiologische Befunde vorliegen und eine klinische Besserung eingetreten ist. Durch die Reduktion der Therapiebreite und damit der Antibiotika-Last soll die Resistenzentwicklung durch eine Minimierung des Selektionsdruckes günstig beeinflusst werden.

Das hat zur Folge, dass trotz der breiten Zulassung (und den daraus resultierenden potentiell hohen Fallzahlen), Ceftolozan/Tazobactam von den Fachgesellschaften in den bereits zugelassenen Anwendungsgebieten dezidiert als Reserveantibiotikum positioniert wurde. So wird Ceftolozan/Tazobactam nur bei Infektionen empfohlen, wenn ein sehr hohes Risiko für *P. aeruginosa* und multiresistente ESBL-bildende Enterobacterales vorliegen. Aus Gründen der „Antimicrobial Stewardship“ sollte dabei immer abgewogen werden, inwieweit die Anwendung von breit wirksamen Antibiotika (z.B. Kombinationen Cephalosporine und BLI) notwendig ist (2, 12, 18).

Dass im Versorgungsalltag die Empfehlungen der Leitlinien zum Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam umgesetzt werden, spiegeln die Verbrauchszahlen des AVS Antiinfektiva-Report 2019 des RKI wider. Dieser enthält die Verbrauchszahlen von 215 Referenzkrankenhäusern und 3.125 Stationen. So wurde im Jahr 2017/2018 in deutschen Krankenhäusern (ohne Fachkrankenhäuser) Ceftolozan/Tazobactam im Mittel mit einer DDD von 0,0 pro PT (Range 0,00-0,16) aufgeführt. Zu Vergleich wurde Meropenem, welches in den Leitlinien ebenfalls bei hohem Risiko für *P. aeruginosa* und multiresistenten Enterobacterales empfohlen wird, im Mittel mit 1,58 DDD/ 100 PT (Range 0,00-7,27) verbraucht (19).

Unter der Annahme, dass eine Zählleinheit einer Infusion entspricht, wurden 2018 ca. 1.432 Fälle mit Zerbaxa® in den bereits zugelassenen AWG, komplizierte intraabdominelle Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis, mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 7 Tagen behandelt (20). Damit ist davon auszugehen, dass die tatsächlich zu erwartenden Fallzahlen für Ceftolozan/Tazobactam ca. 3,1 % der potentiellen Fallzahlen, für die bereits im Jahr 2018 zugelassenen AWG, entsprechen. Es wird angenommen, dass dieser Anteil ebenfalls für die tatsächlich zu erwartenden Fallzahlen im AWG der im Krankenhaus erworbene Pneumonie, inkl. beatmungsassoziierter Pneumonie übertragen werden kann.

Es ist von einer rein stationären Anwendung aus folgenden Gründen auszugehen:

1. Die Indikationen für Zerbaxa[®] sind die Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen, komplizierten Harnwegsinfektionen, akute Pyelonephritis und im Krankenhaus erworbene Pneumonie, inkl. beatmungsassoziierter Pneumonie. Die Indikation zu einer initialen parenteralen Antibiotika-Therapie im Rahmen der Behandlung einer komplizierten intraabdominellen Infektionen, komplizierter Harnwegsinfektionen, akuten Pyelonephritis und im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, inkl. beatmungsassoziierter Pneumonie, erfordert in der Regel einen stationären Aufenthalt.

2. Zerbaxa[®] muss als eine 1-stündige Infusion alle acht Stunden intravenös appliziert werden (5). Ein derartiges Dosierungsregime ist in der ambulanten Versorgung praktisch nicht durchführbar. Auch aus diesem Grund kommt Zerbaxa[®] ausschließlich für die Anwendung im stationären Bereich in Frage.

3. Um die Entstehung von Resistenzen zu vermeiden und die Wirksamkeit von Zerbaxa[®] und anderen Antibiotika zu erhalten, sollte Zerbaxa[®] nur zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, wenn bekannt ist oder stark vermutet wird, dass diese von sensiblen Bakterien verursacht werden. Sobald die Ergebnisse einer mikrobiologischen Kultur und Informationen zur Sensibilität des Erregers verfügbar sind, sollten diese bei der Auswahl oder Änderung der antibakteriellen Therapie herangezogen werden (5). Die Therapie mit Zerbaxa[®] erfordert somit eine engmaschige mikrobiologische Begleitung und Kontrolle, welche praktisch nur stationär möglich ist und auch dort den Einsatz stark reglementiert und einschränkt.

Daher geht MSD seit Markteinführung wie folgt vor:

- Zerbaxa[®] wird nur an Kliniken abgeben,
- dies ist in den maßgeblichen Datenbanken, insbesondere der LAUER-TAXE, entsprechend ausgewiesen,
- eine Abgabe im ambulanten Sektor wird nicht beworben oder gefördert.

Dem G-BA liegt zum Nachweis die eidesstattliche Versicherung des Geschäftsführers zur Markteinführung mit dem Antrag zur Freistellung vom 02.07.2015 (ANR:2015-F-008) vor (21).

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Ceftolozan/Tazobactam bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder bei Überempfindlichkeit gegen andere Cephalosporin-Antibiotika und bei schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme) kontraindiziert. Aufgrund dieser Kontraindikationen ist jedoch nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Therapieabbrüche

Bei der Wahl einer Therapie zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie wird zwischen kalkulierter und gezielter antibiotischer Therapie unterschieden. Da die mikrobiologische Auswertung zur Bestimmung des Pneumonie Erregers einige Zeit (mindestens 24 Stunden) in Anspruch nimmt, ist zum Zeitpunkt des Therapiebeginns der Erreger in der Regel noch nicht bekannt (22). Somit wird im Regelfall mit einer kalkulierten Behandlung auf Basis des lokalen krankenhausspezifischen Erregerspektrums begonnen (2). Bei Vorliegen des mikrobiellen Befunds – etwa 48 bis 72 Stunden nach Beginn der kalkulierten Therapie – sollte eine Re-Evaluation des Patienten stattfinden (2). Kann bis zur Re-Evaluation der ursächliche Erreger identifiziert werden, sollte eine Umstellung auf eine gezielte Therapie, möglichst mit verringerter therapeutischer Breite erfolgen (Deeskalationsstrategie) (2, 12, 23).

In der Studie PN008 haben 32,4 % der Patienten mit Ceftolozan/Tazobactam gegenüber 31,8 % der Patienten, die mit Meropenem behandelt wurden, die Studie abgebrochen. Therapieabbrüche wegen eines Unerwünschten Ereignisses (UE) waren im Rahmen der Studie PN008 innerhalb der Safety-Population bei 37 Patienten (10,2 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 42 Patienten (11,7 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet (RR: 0,89; 95 %-KI: [0,58; 1,35]; $p = 0,579$). Aufgrund der insgesamt guten Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam, wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Therapieabbrüchen bedingt durch UE eingeschränkt.

Da die in der Studie berücksichtigten Patienten mit Therapieabbrüchen trotz einer verkürzten Behandlungsdauer grundsätzlich erstmal mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt werden ist von einer Überschätzung der Versorgungsanteile auszugehen. Es ist ein Einfluss auf die Therapiekosten zu erwarten, da diese Patienten nicht die empfohlene Dauer an Behandlungstagen (acht bis 14 Tage) mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt werden.

Patientenpräferenzen

Es ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Der Einschluss in eine klinische Studie.

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

Wie in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 8.657 Fälle geschätzt, die mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt werden können. Es ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der anderen fünf Wirkstoffe, die hauptsächlich bei Patienten mit hohem Risiko für MRE eingesetzt werden, Ceftolozan/Tazobactam nur bei einem Teil dieser errechneten Patientenpopulation in Frage kommt. Eine konkrete Berechnung der Kosten oder eine Differenzierung der Versorgungsanteile im stationären Bereich für die einzelnen AWG von Zerbaxa[®] ist allerdings aufgrund fehlender Daten für den Behandlungsalltag nicht möglich.

Es wird außerdem in den nächsten Jahren mit einem moderaten Anstieg der HAP-Fallzahlen gerechnet, was mit einer höheren Anzahl an im Krankenhaus erworbenen Infektionen durch MRGN einhergeht. Die berechnete durchschnittliche Wachstumsrate der Fallzahlen für die nächsten Jahre beträgt 8,26 %. Für die HAP, einschließlich VAP mit einem Risiko für MRE werden in den nächsten fünf Jahren ca. 9.372 bis 12.875 Fälle in der GKV-Population erwartet. Aufgrund der kalkulierten Zunahme der Fälle mit bestimmten MRGN ist auch ein Anstieg des Verbrauchs von Ceftolozan/Tazobactam zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer, den Therapiemodalitäten und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den gültigen Fachinformationen von Ceftolozan/Tazobactam (Stand August 2019), Meropenem (Stand Dezember 2017 und April 2018), Cefepim (Stand Juli 2016), Ceftazidim (Stand Februar 2017), Imipenem/Cilastatin (Stand September 2018) und Piperacillin/Tazobactam (Stand April 2017 bzw. Dezember 2018) entnommen (1, 3-10). Bei Nichtangabe der Behandlungsdauer in der Fachinformation, wurde

eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen gemäß Empfehlung der S3-Leitlinie herangezogen (2).

Für die zVT wurden die Fachinformationen der jeweils wirtschaftlichsten Präparate der verfügbaren Wirkstärken berücksichtigt. Es wurden dabei Fachinformationen selektiert, die im gemeinsamen AWG und der gemeinsamen Population zugelassen sind. Zudem wurde die Aktualität der Fachinformation, u.a. in Hinblick auf die gelisteten Erreger, berücksichtigt.

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und den zVT beruht auf den Preisangaben der LAUER-TAXE mit Stand 16.12.2019.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Rotexmedica GmbH 2016. Fachinformation Cefepim Rotexmedica 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand Juli 2016. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
2. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, et al. 2018. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V, der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0131_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
3. Hikma Pharma GmbH 2017. Fachinformation Ceftazidim Hikma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Ceftazidim Hikma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; Ceftazidim Hikma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand Februar 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
4. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand April 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
5. MSD SHARP & DOHME GmbH 2019. Fachinformation Zerbaxa® 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 17.01.2020.

6. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg; Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand September 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
7. Noridem Enterprises Ltd. 2018. Fachinformation Meropenem Noridem 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand April 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
8. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Meropenem Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Meropenem Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand Dezember 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
9. Rotexmedica GmbH 2016. Fachinformation Cefepim Rotexmedica 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand Juli 2016. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
10. PUREN Pharma GmbH & Co. KG 2018. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam PUREN 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-145 Ceftolozan/Tazobactam zur Behandlung von nosokomialen Pneumonien. 31.10.2018. [Data on file].
12. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. 2019. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018: 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf. Letzter Zugriff am 09.01.2020.
13. MSD SHARP & DOHME GmbH 2020. Kostenberechnungen für alle zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet HAP. [Data on file].
14. Lauer Fischer 2019. LAUER-TAXE® Online 4.0. [Data on file].
15. World Health Organization (WHO) 2017. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Verfügbar unter: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>. Letzter Zugriff am 20.01.2020.
16. World Health Organization (WHO) 2017. WHO list of Critically Important Antimicrobials for Human Medicine (WHO CIA list). Verfügbar unter: https://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/cia/en/. Letzter Zugriff am 16.04.2019.
17. With KD, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al. 2019. S3-Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus - Update 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-

0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.

18. Wagenlehner F, Schmiemann G, Urologie DGf 2017. Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0441_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
19. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. RKI Antiinfektiva - Report für das Jahr 2017/2018: Datenstand 21.08.2019. Verfügbar unter: <https://avs.rki.de/>. Letzter Zugriff am 07.05.2019.
20. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG 2019. Dataview[®] Hospital Focus - Verordnungen von Zerbaxa[®] 2016 - 2018. [Data on file].
21. MSD SHARP & DOHME GmbH 2015. Anlage V - Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1a SGB V i.V.m. § 15 VerfO wegen Geringfügigkeit für Fertigarzneimittel & eidesstattliche Erklärung. [Data on file].
22. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer K-P, Chakraborty T. 2018 Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. Deutsches Ärzteblatt international.115(20-21):345-52.
23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. 2016 The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Journal of the American Medical Association.315(8):801-10.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bzw. der Fach- und Gebrauchsinformation von Zerbaxa® (Stand: August 2019) entnommen worden (1, 2).

Anforderungen an die Diagnostik

Es sind keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik notwendig.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals inklusive spezieller Notfallmaßnahmen

Es sind keine besonderen Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals notwendig. Bei der Anwendung von Zerbaxa® sind die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten (Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Anforderung an die Infrastruktur

Es bestehen keine besonderen Anforderungen.

Behandlung und Behandlungsdauer bzw. Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Tabelle 3-28 zeigt je nach Art der Infektion die empfohlenen intravenösen Dosierungsschemata für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance, CrCl) > 50 ml/min.

Tabelle 3-28: Intravenöse Dosis von Zerbaxa® je nach Art der Infektion bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min

Art der Infektion	Dosis	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Komplizierte intraabdominelle Infektion ^a	1 g Ceftolozan/ 0,5 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	4 – 14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektion, akute Pyelonephritis	1 g Ceftolozan/ 0,5 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	7 Tage

Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie ^b	2 g Ceftolozan/ 1 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	8 – 14 Tage
a: Bei Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern in Kombination mit Metronidazol anzuwenden.				
b: Anzuwenden in Kombination mit Antibiotika gegen Gram-positive Krankheitserreger, wenn bestätigt oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.				

Tabelle 3-29 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungsschemata für Zerbaxa[®] bei Patienten mit einer CrCl ≤ 50 ml/min.

Tabelle 3-29: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa[®] bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min

Geschätzte CrCl (ml/min) ^a	Komplizierte intraabdominale Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis ^b	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie ^b
30 bis 50	500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden	1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
15 bis 29	250 mg Ceftolozan/125 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden	500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
Hämodialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz	Eine einmalige Initialdosis von 500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg Ceftolozan/50 mg Tazobactam nach 8 Stunden, die während der weiteren Behandlung alle 8 Stunden gegeben wird (an den Hämodialyse-Tagen sollte die Dosis so früh wie möglich nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden).	Eine einmalige Initialdosis von 1,5 g Ceftolozan/0,75 g Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 300 mg Ceftolozan/150 mg Tazobactam nach 8 Stunden, die während der weiteren Behandlung alle 8 Stunden gegeben wird (an den Hämodialyse-Tagen sollte die Dosis so früh wie möglich nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden).
a: Die CrCl wurde nach der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt.		
b: Die Infusionsdauer für alle intravenös angewendeten Dosen von Zerbaxa [®] beträgt 1 Stunde. Diese Empfehlungen gelten für alle Indikationen. Die Dauer der Behandlung sollte sich nach den Empfehlungen in Tabelle 3-28 richten.		
CrCl: Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)		

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Personen ist auf Grund des Lebensalters allein keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte CrCl > 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte die Dosis wie in Tabelle 3-29 angegeben angepasst werden (siehe Abschnitte 5.1 und 6.6 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zerbaxa® wird intravenös angewendet. Die Infusionsdauer für alle Dosen von Zerbaxa® beträgt 1 Stunde.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Inkompatibilitäten (siehe Abschnitt 6.2 der Fachinformation)

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Zubereitung der Dosen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Zubereitung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung für jede Durchstechflasche wird mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke pro Durchstechflasche rekonstituiert. Nach Rekonstitution sollte die Durchstechflasche vorsichtig geschwenkt werden, um das Pulver aufzulösen. Das dabei entstandene Volumen beträgt ca. 11,4 ml pro Durchstechflasche. Die resultierende Konzentration beträgt etwa 132 mg/ml (88 mg/ml Ceftolozan und 44 mg/ml Tazobactam) pro Durchstechflasche.

Vorsicht: die rekonstituierte Lösung darf nicht direkt injiziert werden.

Die empfohlenen Dosierungsschemata für Zerbaxa® basieren auf Indikation und renaler Funktion. Die Zubereitung für jede Dosis wird im Folgenden gezeigt.

Zubereitung der 2 g Ceftolozan/1 g Tazobactam-Dosis: Den gesamten Inhalt von zwei rekonstituierten Durchstechflaschen (ca. 11,4 ml pro Durchstechflasche) mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 1,5 g Ceftolozan/0,75 g Tazobactam-Dosis: Den gesamten Inhalt von einer rekonstituierten Durchstechflasche (ca. 11,4 ml) und 5,7 ml von einer zweiten rekonstituierten Durchstechflasche mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam-Dosis: Den gesamten Inhalt (ca. 11,4 ml) von einer rekonstituierten Durchstechflasche mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam-Dosis: 5,7 ml der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 300 mg Ceftolozan/150 mg Tazobactam-Dosis: 3,5 ml der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 250 mg Ceftolozan/125 mg Tazobactam-Dosis: 2,9 ml der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 100 mg Ceftolozan/50 mg Tazobactam-Dosis: 1,2 ml der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Die Infusionslösung von Zerbaxa® ist klar und farblos bis leicht gelblich.

Farbabweichungen in diesem Bereich haben keinen Einfluss auf die Wirkstärke des Arzneimittels.

Einer der Wirkstoffe, Ceftolozan, kann schädliche Wirkungen haben, wenn er in Gewässer gelangt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial darf nicht über das Abwasser

entsorgt werden und ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Die gemäß Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführten Bestandteile umfassen Natriumchlorid, Arginin, Citronensäure.
- Überempfindlichkeit gegen andere Cephalosporin-Antibiotika.
- Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende und gelegentlich auch tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) sind möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der Fachinformation). Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion während der Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam ist das Arzneimittel abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine, Penicilline oder gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika können auch gegen Ceftolozan/ Tazobactam überempfindlich sein.

Ceftolozan/Tazobactam ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter früherer Überempfindlichkeit gegen Ceftolozan, Tazobactam oder Cephalosporine (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Ceftolozan/Tazobactam ist auch kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta- Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme) (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Ceftolozan/Tazobactam sollte bei Patienten mit allen sonstigen bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline oder auf andere Beta-Laktam-Antibiotika mit Vorsicht angewendet werden.

Wirkung auf die Nierenfunktion

Bei Patienten, die Ceftolozan/Tazobactam erhielten, wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Ceftolozan/Tazobactam-Dosis sollte der Nierenfunktion entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2 der Fachinformation bzw. Tabelle 3-29 aus diesem Dokument).

In klinischen Studien zu komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis war die Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion geringer als bei denen, die zu Studienbeginn eine normale oder leicht eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung zu Behandlungsbeginn sollten während der Behandlung häufig auf jegliche Veränderung der Nierenfunktion überwacht werden und falls notwendig, sollte die Dosis von Ceftolozan/Tazobactam angepasst werden.

Grenzen der klinischen Daten

Immunsupprimierte Patienten, Patienten mit schwerer Neutropenie und dialysepflichtige Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

In einer Studie mit Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen waren Appendixperforation oder perityphlitischer Abszess die häufigste Diagnose, die bei 420/970 (43,3 %) der Patienten auftrat; 137/420 (32,6 %) dieser Patienten litten zu Studienbeginn an diffuser Peritonitis. Ungefähr 82 % aller Patienten hatten zu Studienbeginn einen APACHE-II-Score von < 10 und 2,3 % der Patienten hatten eine Bakteriämie. Für die klinisch evaluierbaren Patienten (Clinically Evaluable, CE) betragen die klinischen Heilungsraten unter Ceftolozan/Tazobactam bei den 293 Patienten unter 65 Jahren 95,9 % und bei den 82 Patienten ab 65 Jahren 87,8 %.

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit komplizierten unteren Harnwegsinfektionen sind begrenzt. In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit aktiver Kontrolle hatten 18,2 % (126/693) der mikrobiologisch evaluierbaren (ME) Patienten komplizierte untere Harnwegsinfektionen. Darunter waren 60/126 Patienten, die mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt wurden. Einer dieser 60 Patienten hatte zu Studienbeginn eine Bakteriämie.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Über das Auftreten einer Antibiotika-assoziierten Kolitis und pseudomembranösen Kolitis in Verbindung mit Ceftolozan/ Tazobactam wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese Infektionen können einen Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich erreichen. Daher ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn bei Patienten während oder nach der Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam eine Diarrhö auftritt. In solchen Fällen sollte das Absetzen der Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam und die Anwendung unterstützender Maßnahmen sowie einer speziellen Therapie gegen *Clostridioides difficile* erwogen werden.

Nicht empfindliche Mikroorganismen

Die Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam kann das übermäßige Wachstum von nicht empfindlichen Mikroorganismen fördern. Wenn während oder nach der Therapie eine Superinfektion auftritt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Ceftolozan/Tazobactam ist nicht wirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamase-Enzyme bilden, welche nicht von Tazobactam gehemmt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Direkte Antiglobulintest (Coombs-Test)-Serokonversion und potenzielles Risiko einer hämolytischen Anämie

Während der Behandlung mit Ceftolozan/ Tazobactam kann es zu einem positiven direkten Antiglobulintest (direct antiglobulin test, DAGT) kommen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In klinischen Studien gab es bei Patienten mit einem positiven DAGT keine Hinweise auf eine Hämolyse aufgrund der Behandlung.

Natriumgehalt

Ceftolozan/Tazobactam enthält 230 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 11,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g. Nach Rekonstitution mit 10 ml einer 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung (physiologische Kochsalzlösung) für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 265 mg Natrium, entsprechend 13,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

In-vitro- und in-vivo-Studien lassen keine signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Substraten, Inhibitoren und Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) erwarten.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ceftolozan, Tazobactam und der M1-Metabolit von Tazobactam in therapeutischen Plasmakonzentrationen zu keiner Hemmung von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 führten und auch zu keiner Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

Ceftolozan und Tazobactam waren in vitro in therapeutischen Plasmakonzentrationen keine Substrate für P-gp oder BCRP und Tazobactam war kein Substrat für OCT2. In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Ceftolozan in therapeutischen Plasmakonzentrationen in vitro keine Hemmwirkung auf P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2-K ausübt. In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass weder Tazobactam noch der Tazobactam-Metabolit M1 in therapeutischen Plasmakonzentrationen eine Hemmwirkung auf P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2- oder BSEP-Transporter haben.

Tazobactam ist ein Substrat für OAT1 und OAT3. In vitro führte Tazobactam zu einer Hemmung der humanen OAT1- und OAT3- Transporter mit IC₅₀-Werten von 118 bzw. 147 µg/ml. Die gleichzeitige Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam mit dem OAT1- und OAT3-Substrat Furosemid im Rahmen einer klinischen Studie führte zu keinem signifikanten Anstieg der Furosemid- Plasmaexpositionen (der Quotient aus den geometrischen Mitteln betrug für C_{max} 0,83 und für die Area under the Curve [AUC] 0,87). Jedoch können Wirkstoffe, die zu einer Hemmung von OAT1 oder OAT3 führen (wie z. B. Probenecid), die Tazobactam-Plasmakonzentrationen erhöhen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten bezüglich der Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam bei Schwangeren vor. Tazobactam ist plazentagängig. Über die Plazentagängigkeit von Ceftolozan ist bisher nichts bekannt.

Tierexperimentelle Studien mit Tazobactam haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation), jedoch ohne Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen. Studien mit Ceftolozan an Mäusen und Ratten ergaben keinen Hinweis auf Reproduktionstoxizität oder auf eine Teratogenität. Die Anwendung von Ceftolozan bei Ratten während der Trächtigkeit und Laktation war mit einer Abnahme der akustischen Schreckreaktion bei den männlichen Nachkommen am 60. Tag nach der Geburt verbunden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Zerbaxa[®] sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken für die schwangere Frau und den Fetus übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ceftolozan und Tazobactam in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Zerbaxa[®] zu unterbrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Zerbaxa[®] verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Ceftolozan und Tazobactam auf die Fruchtbarkeit beim Menschen wurden nicht untersucht. In Fertilitätsstudien an Ratten wurde nach intraperitonealer Gabe von Tazobactam oder nach intravenöser Gabe von Ceftolozan keine Wirkung auf Fertilität und das Paarungsverhalten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Zerbaxa[®] kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach Anwendung von Zerbaxa[®] kann Schwindelgefühl auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Laborwerte

Während der Behandlung mit Zerbaxa[®] kann es zu einem positiven direkten Coombs-Test kommen. In den klinischen Studien zu komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen lag die Inzidenz der Serokonversion zu einem positiven direkten Coombs-Test bei 0,2 % bei den Patienten, die Zerbaxa[®] erhielten, und bei 0 % bei den Patienten, die das Vergleichsmedikament erhielten. In der klinischen Studie zu im Krankenhaus erworbener Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, lag die Inzidenz der Serokonversion, die zu einem positiven direkten Coombs-Test führte, bei 31,2 % bei den Patienten, die Zerbaxa[®] erhielten und bei 3,6 % bei den Patienten, die Meropenem erhielten. In klinischen Studien gab es unabhängig von der Behandlungsgruppe bei den Patienten mit einem positiven direkten Coombs-Test keine Hinweise auf Hämolyse.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es liegen keine Erfahrungen mit Überdosen von Zerbaxa[®] vor. Die höchste in klinischen Studien bei gesunden, freiwilligen Probanden gegebene Einzeldosis Zerbaxa[®] betrug 3 g Ceftolozan/1,5 g Tazobactam. Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Zerbaxa[®] abgesetzt und eine allgemeine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Zerbaxa[®] kann mittels Hämodialyse eliminiert werden. Durch die Hämodialyse werden ungefähr 66 % von Ceftolozan, 56 % von Tazobactam sowie 51 % des M1-Metaboliten von Tazobactam eliminiert.

Dauer der Haltbarkeit (gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

30 Monate.

Nach Rekonstitution ist die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung für 4 Tage bei Lagerung bei 2 bis 8 °C nachgewiesen. Das Arzneimittel ist lichtempfindlich

und sollte bei Lagerung außerhalb der Originalverpackung vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, fällt die Einhaltung der Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in den Verantwortungsbereich des Anwenders, außer die Rekonstitution/Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt; in der Regel sollten 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschritten werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation (Product Information) von Zerbaxa[®] entnommen worden (2).

- Zerbaxa[®] ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Eine sonstige Bedingung und Auflage der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird im Anhang II Abschnitt C der Produktinformation (Product Information) von Zerbaxa[®] folgendes genannt (2):

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte.

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG

vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Produkt innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Der Assessment Report zu Zerbaxa[®] beinhaltet keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (2, 3).

Zusätzlich finden sich noch Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels im Anhang II Abschnitt D (siehe Abschnitt 3.4.4).

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen wurden dem Anhang II Abschnitt D der Produktinformation (Product Information) von Zerbaxa[®], dem Assessment Report Abschnitt 2.6 sowie der Zusammenfassung des Risikomanagement-Plan (RMP) entnommen (2-4).

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Sicherheitsbedenken

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) hat im Zulassungsverfahren nachfolgende Maßnahmen, die sich im aktuellen Risk-Management-Plan widerspiegeln und zur Veröffentlichung im EPAR vorgesehen sind, als bedeutsam klassifiziert und empfohlen (siehe Tabelle 3-30).

Tabelle 3-30: Zusammenfassende Tabelle der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Keine

Plan zur Pharmakovigilanz

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken gemäß GVP-Modul 5 festgestellt. Daher sind weder Risikominimierungs- noch Pharmakovigilanz-Aktivitäten erforderlich.

Zusätzliche Überwachung (Additional Monitoring)

Zerbaxa[®] unterliegt einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) und ist in der Packungsbeilage mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet (5). Zerbaxa[®] wird dementsprechend nach dem Inverkehrbringen in der EU engmaschig überwacht. Dies betrifft u.a. alle Arzneimittel, die einen nach dem 01.01.2011 zugelassenen Wirkstoff enthalten. Durch die zusätzliche Überwachung wird mehr Wissen generiert, da nach der Zulassung

normalerweise mehr Menschen mit dem Arzneimittel behandelt werden. Es bedeutet nicht, dass das Arzneimittel unsicher ist. Das medizinische Fachpersonal oder Patienten werden gebeten vermutete Nebenwirkungen zu melden. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Sicherheitsinformationen. Eine ähnliche Erklärung ist ebenfalls in der Packungsbeilage enthalten (6).

Informationen am Anfang der Fachinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für Abschnitte 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 wurden der Fachinformation bzw. den Anhängen I und II der Produktinformation von Zerbaxa[®] entnommen. Zusätzlich wurde für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 die Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plan sowie der EPAR verwendet (1-4).

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. MSD SHARP & DOHME GmbH 2019. Fachinformation Zerbaxa[®] 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
2. European Medicines Agency (EMA) 2019. Zerbaxa[®]: EPAR - Product Information. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_en.pdf. Letzter Zugriff am 08.11.2019.
3. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2019. Zerbaxa[®]: EPAR - Assessment report. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zerbaxa-h-c-3772-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Letzter Zugriff am 08.11.2019.
4. European Medicines Agency (EMA) 2019. Zerbaxa[®]: EPAR - Risk Management Plan Summary. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zerbaxa-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Letzter Zugriff am 08.11.2019.
5. European Medicines Agency (EMA) 2019. List of medicinal products under additional monitoring. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf. Letzter Zugriff am 20.11.2019.
6. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf. Letzter Zugriff am 18.08.2019.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-31 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Für das zu bewertende Arzneimittel fällt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder eine Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen

Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-31 bei.

Da das zu bewertende Arzneimittel in stationären Behandlungseinrichtungen eingesetzt wird, erfolgt die Abrechnung der Kosten über DRG. Einige notwendige Leistungen, wie die Zubereitung der Infusionslösung, sind bereits im EBM-Katalog erhalten und sind daher hier nicht mehr gesondert darzustellen.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

Nicht zutreffend.