

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 B

*Zerbaxa® ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von
komplizierten intraabdominellen Infektionen*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	23
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	23
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	50
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	54
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	63
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	76
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	76
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	91
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	107
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	113
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	127
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	134
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	138
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	139
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	144
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	144
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	153
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	154
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	154
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	156
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	157
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	157
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	158
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	159

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems	27
Tabelle 3-2: Wahrscheinlichkeit des Nachweises resistenter Erreger bei verschiedenen Peritonitisformen	31
Tabelle 3-3: Empfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der sekundären und tertiären Peritonitis	32
Tabelle 3-4: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei IAI mit Verdacht auf resistente Erreger ...	35
Tabelle 3-5: ARS-Daten für 2018 (Normalstation).....	39
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 Fallzahlen der IAI.....	57
Tabelle 3-10: Anzahl Fälle der IAI und Anzahl Fälle mit zwei oder mehr verschiedenen Diagnosen (Mischgruppe) für das Jahr 2017	58
Tabelle 3-11: Anzahl der Fälle IAI mit einem zusätzlichen Ereignis für das Jahr 2017	59
Tabelle 3-12: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Patientenzahlen der komplizierten IAI bei Auftreten von bestimmten zusätzlichen Erregern/Infektionen.....	60
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	62
Tabelle 3-16: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population und der Gesamtbevölkerung für das Patientenkollektiv der komplizierte IAI für die Jahre 2018 bis 2020	62
Tabelle 3-17: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv der komplizierte IAI von Ceftolozan/Tazobactam 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)	77
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	91
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	107

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	113
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	119
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)	121
Tabelle 3-27: Jahresdurchschnittsverbrauch von Metronidazol pro Fall	124
Tabelle 3-28: Jahresdurchschnittsverbrauch von Metronidazol pro Fall	126
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	127
Tabelle 3-30: Intravenöse Dosis von Zerbaxa® je nach Art der Infektion bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min	145
Tabelle 3-31: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa® bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min	145
Tabelle 3-32: Zusammenfassende Tabelle der Sicherheitsbedenken	155
Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	158

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei gramnegativen Bakterien.....	28
Abbildung 3-2: Anteil Carbapenemase-Bildner an Carbapenem-resistenten Erregern nach Erregerspezies	30
Abbildung 3-3: Europäische Resistenzepidemiologie ausgewählter Erreger gegen wichtige Antibiotikaklassen.	38
Abbildung 3-4: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für komplizierte IAI.....	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
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWaRe	Access, Watch and Reserve
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B. fragilis	Bacteroides fragilis
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor(en)
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMEL	Bundesministerium 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)
CE	Clinically Evaluable (Klinisch evaluierbar)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use

Abkürzung	Bedeutung
CIA	Critically important antimicrobials (Antibiotika von entscheidender Bedeutung)
cIAI	Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion)
CrCl	Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)
CT	Computertomographie
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)
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
E. corrodens	Eikenella corrodens
EARS-NET	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ECDC	European Centers for Disease Control and Prevention
EG	Empfehlungsgrad
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase (Breitspektrum-Beta-Lactamase)
EU	European Union (Europäische Union)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
F. tularensis	Francisella tularensis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GARDP	Global Antibiotic Research and Development Partnership

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
GUARD	Global Union for Antibiotics Research and Development
H. ducreyi	Haemophilus ducreyi
H. influenzae	Haemophilus influenzae
H. parainfluenzae	Haemophilus parainfluenzae
HAP	Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
I	Sensibel bei erhöhter Exposition
IAI	Intra-abdominal Infections (Intraabdominelle Infektion)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10
IU	International Unit (Internationale Einheit)
K. aerogenes	Klebsiella aerogenes
K. oxytoca	Klebsiella oxytoca
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KI	Konfidenzintervall
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
MDR	Multi-drug resistant (mehrfach medikamentenresistent)
ME	Mikrobiologisch Evaluierbar
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MorbiRSA-Daten	Morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich-Daten
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus
MSD	Merck Sharp & Dohme GmbH
N. meningitidis	Neisseria meningitidis
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen

Abkürzung	Bedeutung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
P. mirabilis	Proteus mirabilis
P. multocida	Pasteurella multocida
P. rettgeri	Providencia rettgeri
P. vulgaris	Proteus vulgaris
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PCR	Polymerase-Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
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. 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
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrome)
SIS	Surgical Infection Society
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
spp.	Species pluralis
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
US	Ultraschall
VAP	Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)
VerfO	Verfahrensordnung
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WBC	White Blood Cells (Weiße Blutkörperchen)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WSES	World Society of Emergency Surgery
Y. pestis	Yersinia pestis
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 beatmungsassoziierter 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 allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse,
- der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiotogramms)“

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 und Sicherheit 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 3.1.4).

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 15.02.2019 festgehalten.

Die Bestimmung der zVT erfolgte anhand der Kriterien des 5. Kapitel § 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.

„Zugelassene Antibiotika zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen: Tigecyclin, Piperacillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, Ampicillin/Sulbactam, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Ceftazidim/Avibactam, Cefepim, Meropenem, Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, Clindamycin, Tobramycin, Gentamicin, Amikacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Teicoplanin, Colistin.“ (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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

"Es liegen keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln/nichtmedikamentösen Verfahren zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen 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.

Grundsätzlich ist bei der Antibiotikatherapie von Infektionen zwischen einer kalkulierten und einer gezielten Therapie zu unterscheiden.

Für die Indikationen wurden Cochrane-Reviews, systematische Reviews sowie Leitlinien identifiziert. Die Empfehlungen differenzieren grundsätzlich nach den individuellen Risikofaktoren, dem Schweregrad der Erkrankung, dem Risiko für eine Infektion mit

multiresistenten Erregern und ggf. der Art der komplizierenden Faktoren. Zudem müssen das lokale Erregerspektrum und Resistenzprofil berücksichtigt werden. Insgesamt kann für die kalkulierte Therapie keine Empfehlung für eine konkrete Antibiotikaauswahl abgeleitet werden.

Bei Nachweis des Erregers soll auf eine gezielte Monotherapie mit schmalem 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 jeweilige Indikation zugelassenen Arzneimittel in Betracht. Im Rahmen der Darstellung der Therapiekosten im Dossier sind die Kosten aller in Frage kommenden Arzneimittel aufzuführen.

Die Geschäftsstelle weist darauf hin, dass für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.“ (2).

„Hinweis zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten. Der jeweilige Zulassungsstatus der Antibiotika sowie die empfohlene Anwendungsdauer in Abhängigkeit vom zu behandelnden Erreger sind zu berücksichtigen.

Sowohl im Vergleichsarm als auch im Verumarm ist bei Erregernachweis die gezielte Therapie durchzuführen. Es erscheint unwahrscheinlich, dass nach Vorliegen des Antibiotogramms stets Meropenem die Kriterien der patientenindividuellen Therapie erfüllt. Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Dossier zu begründen.“ (2).

MSD folgt der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle antibiotische Therapie“. Um die Vorgaben des G-BA zur zVT zu erfüllen, kann zumindest eine relevante Teilpopulation aus den klinischen Studien PN003 und PN012, welche den alleinigen Komparator Meropenem verwendete, für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Dieses Vorgehen wird im nachfolgenden begründet:

Medizinische Rationale für Meropenem bei Extended Spectrum Beta-Lactamase-(ESBL) bildender Enterobacterales und/ oder ambulant erworbener diffuser Peritonitis und/ oder Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie

Für Hoch-Risiko-Patienten mit komplizierter intraabdomineller Infektion (IAI) (community-associated) empfiehlt die Surgical Infection Society (SIS) zur initialen kalkulierten Therapie Piperacillin/Tazobactam, Doripenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder Cefepim zusammen mit Metronidazol. Alternativ kann Ceftazidim plus Metronidazol in Erwägung gezogen werden. Bei health-care associated-IAI und dem Verdacht auf resistente gramnegative Erreger empfiehlt die SIS ein Breitspektrum Carbapenem oder Ceftolozan/Tazobactam oder Ceftazidim/Avibactam als Alternative für die kalkulierte Therapie bei Patienten mit einem Risiko für ESBL-produzierende Enterobacterales¹ (55). Auch die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt bei IAI mit v. a. multiresistenten ESBL-Bildnern und *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) u. a. Meropenem und Ceftolozan/Tazobactam.

Patienten mit einer diffusen Peritonitis weisen eine schwere generalisierte Inflammation auf, die eher tödlich verlaufen kann. Liegt eine solche diffuse Peritonitis vor, empfiehlt auch hier die S2k-Leitlinie den Einsatz von Carbapenemen (56).

Entsprechend des Antibiotic Stewardship kommt auch bei Versagen der vorherigen Antibiotika-Therapie ein Carbapenem oder auch Ceftolozan/Tazobactam zur Behandlung der komplizierten IAI in Frage. Die in-vitro-Aktivität der meisten potentiellen Antibiotika befinden sich an der 90 % Empfindlichkeitsgrenze, bei der von einer empirischen Wirksamkeit auszugehen ist (siehe Modul 4 Analyse Prof. Kresken) (57). Meropenem stellt für diese ausgewählten Patienten der Studien PN003 und PN012 damit den geeigneten Studienkomparator dar.

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 früheren 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 (54).

Antibiotika-Einsatz in Deutschland

Betrachtet man die Verordnungssituation der Carbapeneme in Deutschland, so ist Meropenem 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 der relevanten Teilpopulation, das Carbapenem der Wahl (59).

Fazit

Für Patienten mit einer ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie kann das Ausmaß des Zusatznutzens somit durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber Meropenem als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie aus den Studien PN003 und PN012 nachgewiesen werden. Da eine Metaanalyse dieser beiden randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) durchgeführt wird, handelt es sich gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der VerfO des G-BA um einen Nachweis der Evidenzstufe Ia (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-233) entnommen (finale Niederschrift Beratungsgespräch 15.02.2019). 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 01.06.2019 bis zum 15.06.2019 eine orientierende Literaturrecherche. Grundlage für die Daten und Angaben in Abschnitt 3.1.2 sind aktuelle Leitlinien zu komplizierten IAI.

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 (56)
- Mazuski et al. - The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection (55)
- 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 17.01.2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-233 Ceftolozan/Tazobactam zur Behandlung von nosokomialen Pneumonien. 15.02.2019.[Data on file].

3. ratiopharm GmbH 2017. Fachinformation Tigecyclin-ratiopharm® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Hikma Pharma GmbH 2017. Fachinformation AmoxiClav Hikma i. v. 600 mg/1,2g/2,2g. Stand September 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
8. Hexal AG 2017. AmoxClav HEXAL® i. v. 500/100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand Dezember 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
9. 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.
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. PUREN Pharma GmbH & Co. KG 2018. Fachinformation Ampicillin/Sulbactam PUREN 1000 mg/500 mg; Ampicillin/Sulbactam PUREN 2000 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
12. Pfizer Pharma PFE GmbH 2019. Fachinformation Unacid® 500 mg/250 mg; Unacid® 1000 mg/500 mg; Unacid® 2000mg/1000 mg. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung. Stand Januar 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
13. ratiopharm GmbH 2018. Fachinformation Cefuroxim-ratiopharm® p.i. Stand Februar 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
14. Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH 2018. Fachinformation Cefuroxim Dr. Eberth 750 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung - Cefuroxim Dr. Eberth 1500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung. Stand August 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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 07.01.2020.
25. 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.
26. 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.

27. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2018. INVANZ® 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Mai 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
28. 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.
29. ratiopharm GmbH 2018. Fachinformation Clindamycin-ratiopharm® Injektionslösung. Stand Februar 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
30. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Clindamycin Kabi 150 mg/ml Injektionslösung / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
31. Hikma Pharma GmbH 2017. Fachinformation Clindamycin Hikma 150 mg/ml Injektionslösung. Stand Februar 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 15.01.2020.
32. CNP Pharma GmbH 2018. Fachinformation Clindasol® 150/300 mg Filmtabletten. Stand Februar 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
33. ALIUD PHARMA® GmbH 2018. Fachinformation Clindamycin AL150 / Clindamycin AL300. Stand Mai 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
34. Hexal AG 2018. Fachinformation ClindaHEXAL® Filmtabletten. Stand Oktober 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. ratiopharm GmbH 2018. Fachinformation Gentamicin-ratiopharm® SF. Stand Februar 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
39. Merck Serono GmbH 2018. Fachinformation Refobacin® 10/40/80/120 mg. Stand März 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 16.01.2020.2020.

40. 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.
41. 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.
42. STADAPHARM GmbH 2018. Fachinformation Ofloxacin STADA® 200 mg Filmtabletten; Ofloxacin STADA® 400 mg Filmtabletten. Stand November 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.

52. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2019. Gebrauchsinformation COLISTIMETHAT-Natrium INFECTOPHARM 3 Millionen I. E. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.webapo-info.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
53. 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.
54. 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.
55. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. 2017. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. Surgical Infections;18(1):1-76.
56. 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/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
57. Kresken M 2019. Ergebnistabellen in vitro Daten.[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. Verfügbar unter: <https://avs.rki.de/>. Letzter Zugriff am 07.05.2019.
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 bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten IAI (1).

Die komplizierte intraabdominelle Infektion

Bei IAI handelt es sich um Infektionen des Bauchraumes. Ursächlich ist ein Eindringen von Bakterien in die Wand abdomineller Hohlorgane. Da verschiedene Organe des Abdomens von der Infektion betroffen sein können, zählen eine Vielzahl infektiöser Prozesse zu den IAI, so z. B.: Appendizitis, Cholezystitis, Divertikulitis, sowie Perforationen des Magens und Darms. Die Infektion kann eine Abszessbildung oder einer Bauchfellentzündung (Peritonitis) zur Folge haben. In diesem Fall, wenn die Infektion das betroffene Organ also überschreitet, spricht man von einer komplizierten IAI (2, 3).

Alternativ lassen sich verschiedene Formen der Peritonitis differenzieren, die sich kausal pathogenetisch bezüglich des Erregerspektrums und der chirurgischen und antimikrobiellen Therapie substanziell voneinander unterscheiden. Dieser Differenzierung folgt auch die deutsche S2k-Leitlinie zur kalkulierten, parenteralen Antibiotika-Therapie intraabdomineller Infektionen (3).

Bei der primären (spontan bakteriellen) Peritonitis, handelt es sich um eine lokale Infektion des Bauchfells, die keine Perforation des Magen-Darm-Trakts und keine Erkrankung eines intraabdominellen Organs impliziert (2). Diese Form der Peritonitis tritt in weniger als einem Prozent aller Peritonitis-Fälle auf und ist bei erwachsenen Patienten zumeist bei Patienten mit Aszites bei alkoholischer Leberzirrhose (70 %) oder Abwehrschwäche anderer Ursache (30 %) vorzufinden (2, 4). Die sekundäre Peritonitis ist mit 80 bis 90 % die häufigste komplizierte IAI. Ursache einer sekundären Peritonitis ist eine Infektion eines intraabdominellen Organs, wie Appendizitis, Divertikulitis, gastroduodenalen Ulkusperforationen, Gallenwegsinfektionen, in deren Folge es zur Perforation des betroffenen Organs kommt. Außerdem können sekundäre Peritonitiden durch abdominelle Traumata oder Folge postchirurgischer Infektionen nach intraabdominellen Eingriffen sein. Demzufolge kann die sekundäre Peritonitis sowohl ambulant (60 %), als auch nosokomial erworben sein (40 %) (2-4). Definitionsgemäß bedürfen sekundäre Peritonitiden stets einer chirurgischen Herdsanierung oder einer interventionellen Therapie (3). Die tertiäre Peritonitis ist eine persistierende,

wiederkehrende Infektion, bei der die chirurgische Herdsanierung einer sekundären Peritonitis nicht erfolgreich war oder kein chirurgisch sanierbarer Fokus besteht (3, 4). Von der sekundären zur tertiären Peritonitis herrscht oftmals ein fließender Übergang (2). Die tertiäre Peritonitis ist eine der häufigsten Komplikationen in der klinischen Chirurgie. (5). Aufgrund des hohen Risikos für eine anhaltende systemische Entzündung sowie für Sepsis bzw. septischen Schock liegt die Mortalität bei der tertiären Peritonitis bei 30 bis 64 % (5).

Peritonitiden sind nach Pneumonien die zweithäufigste Ursache für die Aufnahme auf die Intensivstation und machen 5,8 bis zehn Prozent aller aufgenommenen Patienten und fast 20 % der Patienten mit Infektionen aus. Appendizitis, Cholezystitis und Darmperforationen (einschließlich Dickdarm, Dünndarm und Gastroduodenal) machen mehr als 80 % aller ambulant erworbenen Infektionen aus (6).

Krankheitsbild der komplizierten intraabdominellen Infektion

Eine komplizierte IAI zeichnet sich durch abdominalen Schmerz aus, der akut als auch schleichend auftreten kann. Zu Beginn der Erkrankung ist der Schmerz oftmals stumpf und nur schwer zu lokalisieren (Schmerz im viszeralem Peritoneum). Mit der Zeit entwickelt sich daraus schließlich ein stetiger, starker und lokalisierter Schmerz (Schmerz im parietalen Peritoneum). Ein verhärtetes Abdomen deutet zusätzlich auf eine Peritonitis hin. Weiterhin kann eine komplizierte IAI ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) zur Folge haben (7)

Bei komplizierten IAI handelt es sich um schwerwiegende Infektionen, die potentiell tödlich verlaufen können (2). Die durchschnittliche IAI bedingte Letalität beträgt 23 %. Allerdings ist die Spanne der Mortalitätsrate abhängig vom betroffenen Organ und reicht dabei von 0,25 % bei Patienten mit Appendizitis bis 50 % bei Patienten mit Cholezystitis (7). 30 % aller Fälle einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks lassen sich auf IAI zurückführen lassen (3). Bei diesen Patienten steigt die Mortalität auf durchschnittlich 27,8 % bzw. 67,8 % (8). Als patientenindividuelle Faktoren mit prognostischem Wert für den Verlauf einer komplizierten IAI zählen das Alter des Patienten, vorhandene Komorbiditäten (z. B. Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs), das Ausmaß der Infektion, die Herkunft der Infektion (ambulant oder nosokomial), Unterernährung, das Vorliegen einer Organbeeinträchtigung und der Erfolg der initialen Infektionsherdsanierung. Liegen außerdem multiresistente Erreger (MRE) vor, kann dies mit höheren Fehlerraten bei der Behandlung und damit auch einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer inadäquaten initialen antimikrobiellen Therapie assoziiert werden (7, 8). Geschlechtsspezifische Besonderheiten liegen bei der komplizierten IAI nicht vor.

Die Diagnose einer komplizierten IAI erfordert den Einsatz bildgebender Verfahren (9). Der oben beschriebene Abdominalschmerz kann mit Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Je nach Lokalisation des Schmerzes bzw. je nach betroffenem Organsystem sind eine Sonographie (Ultraschall, US) oder Computertomographie (CT) notwendig. Eine weitere Methode mit der eine komplizierte IAI diagnostiziert und der Infektionsherd identifiziert werden kann, ist die Bauchspiegelung (Laparoskopie) (8-10). Bei diesem minimal-invasivem Eingriff wird ein

Endoskop in den Bauchraum eingeführt und der Bauchraum mit einer Kamera sichtbar gemacht. Nach Identifikation des Infektionsherds kann dieser möglicherweise im Rahmen einer laparoskopischen Operation direkt behandelt werden (8, 10). Systemische Manifestationen der Erkrankung sind eine erhöhte bzw. erniedrigte Körpertemperatur ($> 38\text{ °C}$ oder $< 36\text{ °C}$), eine erhöhte Herzfrequenz (> 90 Schläge pro Minute) und Atemfrequenz (> 20 Atemzüge pro Minute) sowie eine Veränderung der Anzahl weißer Blutkörperchen (White Blood Cells, WBC; $\text{WBC} > 12.000$, < 4.000 oder $> 10\%$ der unausgereiften WBC-Vorstufen) (10).

Mikrobiologische Diagnostik

Für die gesicherte Diagnosestellung ist weiterhin ein mikroskopischer, kultureller oder nicht-kultureller Erreger-Nachweis aus intraoperativ oder durch aseptische Drainagesysteme gewonnenem Sekret oder Gewebe entscheidend. Alternativ gilt die Diagnose ebenfalls als gesichert, wenn sich aus positiven Blutkulturen IAI typische Erreger, wie „Bacteroides spp., Candida spp., Clostridium spp., Enterococcus spp., Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Prevotella spp., Veillonella spp., Enterobacteriaceae“ (11) nachweisen lassen (9). Im Rahmen der Verarbeitung der Proben wird zur Validierung zunächst eine Gramfärbung durchgeführt, bei welcher dann zwischen grampositiven und gramnegativen Erregern separiert werden kann (12). Die Resistenztestung und damit die Bestimmung, ob ein Erreger empfindlich oder resistent gegenüber verschiedenen Antiinfektiva ist, wird im Allgemeinen über eine in-vitro-Resistenztestung durchgeführt. Die Befundung erfolgt durch die Erstellung eines Antibiotogramms. Die Ergebnisse der Sensibilitätstestung können im Antibiotogramm 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) (13). 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 Erregereigenschaften und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Daten aus klinischen Studien für das jeweilige Antibiotikum festgelegt. (14). 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 Antibiotogramm durch die Angabe der MHK ergänzt sein. Diese quantitative Angabe kann Experten zusätzlich bei der Auswahl der adäquaten Behandlungsoption unterstützen (3, 12, 15).

Die mikrobiologische Diagnostik von der Probennahme bis zum Antibiotogramm 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. Gemäß einer Studie von Peeters et al. werden im Rahmen der mikrobiellen Diagnostik nur zehn Prozent der zugrundeliegenden Erreger im Vorfeld einer antibiotischen Therapie identifiziert (16). Im Regelfall wird demnach mit einer sogenannten kalkulierten Antibiotika-Behandlung begonnen, bei welcher versucht wird, das angenommene Erregerspektrum bestmöglich abzudecken (2, 3, 8). Neuere molekulare diagnostische Methoden, wie die Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase-Chain Reaction, PCR) und die Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit der Flugzeitanalyse (Maldi-TOF) ermöglichen potentiell einen schnelleren Erregernachweis (3, 17). Beide Methoden ersetzen bis dato die phänotypische Resistenztestung nicht, was bspw. auf die hohen Kosten und die Notwendigkeit von geschultem Personal zurückzuführen ist (3, 17, 18).

Auf Intensivstationen wird empfohlen, Sepsis-Scores wie den SOFA (Sequential-related Organ Failure Assessment)-Score zur Risikoprädiktion anzuwenden (8). Dieser Score umfasst Laborwerte zur Atemfunktion, der Blutbildung/-gerinnung, dem Blutdruck, Störungen des zentralen Nervensystems sowie zur Leber- und Nierenfunktion (19). Eine akute Verschlechterung des SOFA-Scores um mehr als zwei Punkte legt eine Sepsis nach den aktualisierten Sepsis-Definitionen nahe (Dritte internationale Konsensus Definition der Sepsis, Sepsis-3). Der SOFA-Score beruht auf mehreren Laboruntersuchungen, die nicht immer lokal und zeitnah verfügbar sind. Daher sollte außerhalb von Intensivstationen 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 (20).

Ein weiterer Score, der eine Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten auf der Intensivstation erlaubt, ist der APACHE-II-Score (Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation Score). Dieser umfasst mehr als zehn Laborwerte und berücksichtigt die medizinische Vorgeschichte der Patienten, wie bspw. chirurgische Eingriffe (21). Des Weiteren ermöglicht der APACHE-II-Score Aussagen über das Risiko multiresistenter Erreger. Je höher dieser Score ausfällt, desto wahrscheinlicher ist die Beteiligung von MRE an der Infektion (2, 9).

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 (22).

Erreger mit Resistenzen gegenüber diesen zentralen Antibiotikaklassen stellen nicht nur hinsichtlich der eingeschränkten Therapieoptionen, sondern auch wegen der potentiellen Übertragbarkeit auf weitere Patienten, eine Herausforderung 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 multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) gerecht zu werden, die von der zum RKI gehörenden Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) entwickelt wurde (siehe Tabelle 3-1). 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 Antibiotikaklassen definiert (Piperacillin, Cefotaxim/Ceftazidim, Imipenem/Meropenem und 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 (23, 24). 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 3-1: 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 4 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

Quellen: adaptiert nach 23, 24

Zumeist sind Resistenzen gramnegativer Erreger bedingt durch die Aktivität von Beta-Laktamasen, Effluxpumpen, den Verlust oder die Mutation von Porinproteinen sowie Veränderungen der Zielstruktur (siehe Abbildung 3-1) (25). 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.

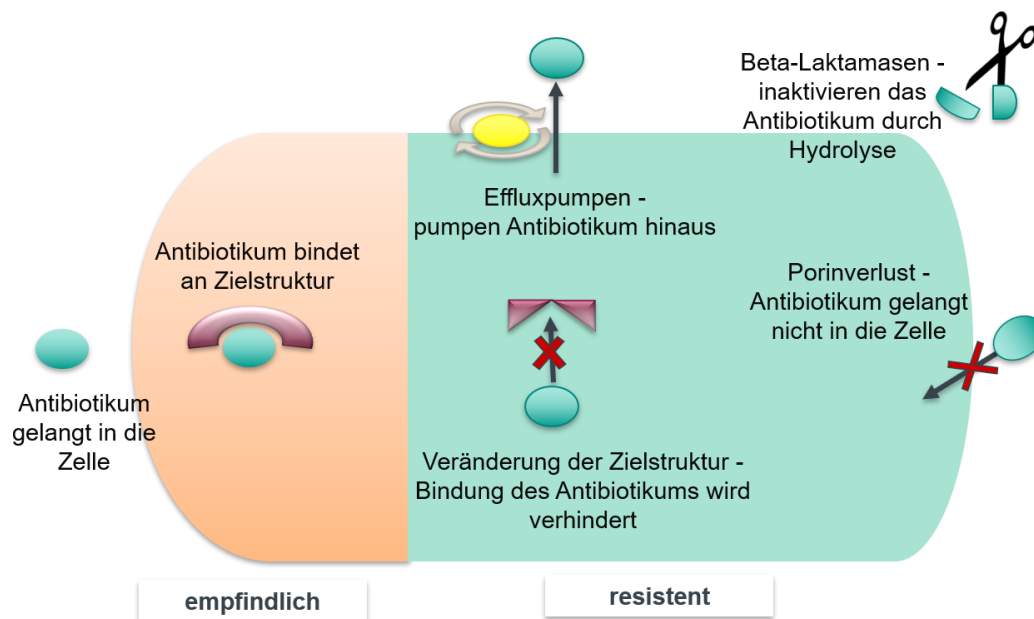


Abbildung 3-1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei gramnegativen Bakterien

Quelle: 25, Abbildung modifiziert von MSD

Bei Erregern der Spezies *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) handelt es sich bei diesen Beta-Laktamasen in Deutschland zumeist um ESBL-Enzyme vom Typ CTX-M. ESBL-Enzyme sind Enzyme, die von verschiedenen gramnegativen Bakterien produziert werden können und eine Vielzahl von Standardantibiotika inaktivieren (4). Seltener handelt es sich um Plasmid-kodierte oder überexprimierte chromosomal-kodierte Beta-Laktamasen der Ambler Klasse C (AmpC)-Enzyme. Die Einteilung von Beta-Laktamasen nach der Ambler-Klassifikation erfolgt anhand ihrer Aminosäuresequenzen (26). 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 Carbapenem-Pflicht 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 bzgl. 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 (27).

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 Carbapenemasen, 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 (23, 28-30).

Erreger der Spezies *P. aeruginosa* sind intrinsisch gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent (28, 31). 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 beispielsweise die bevorzugte Eintrittspforte für Carbapeneme darstellen, zu Resistenzen führen (28, 31). 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-Erreger definiert sind, ist dies für *P. aeruginosa* sowohl durch die Variabilität seiner Resistenzmechanismen, als auch durch die durch diese Erreger relativ leicht zu erwerbende Carbapenemresistenz 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 (23, 24). 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.

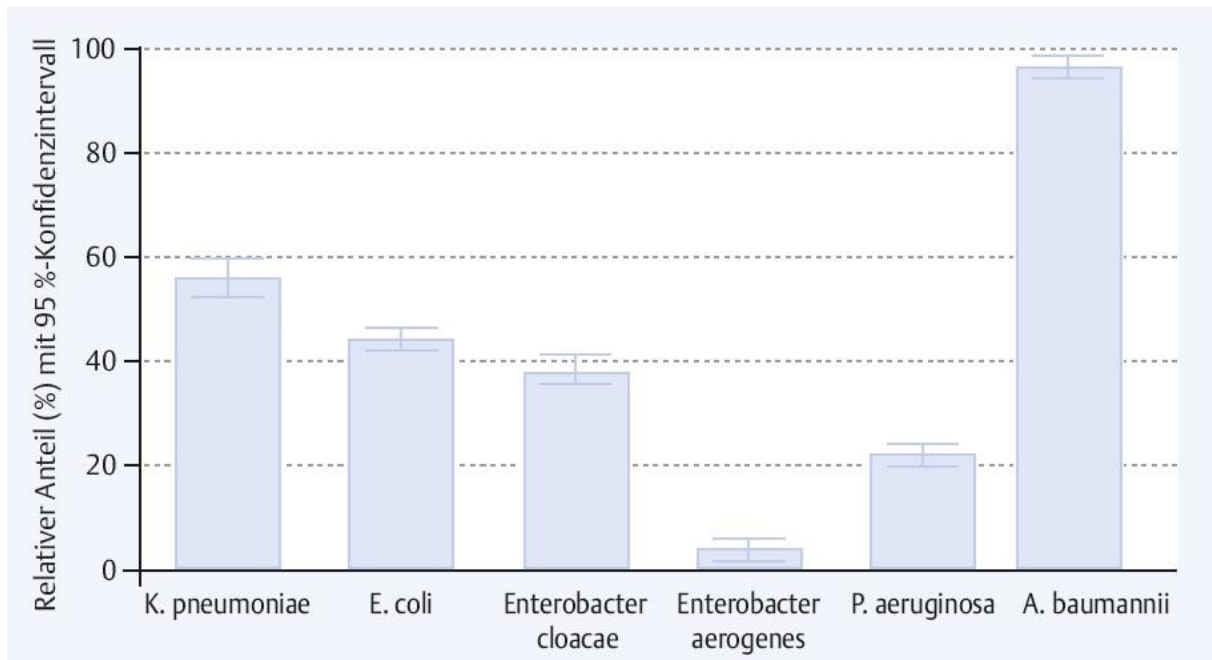


Abbildung 3-2: Anteil Carbapenemase-Bildner an Carbapenem-resistenten Erregern nach Erregerspezies

Quelle: 29

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

Erregerspektrum bei intraabdominellen Infektionen

Grundsätzlich lassen sich die unterschiedlichen Formen der Peritonitis auch an ihrem Erregerspektrum unterscheiden. Bei der primären Peritonitis handelt es sich in der Regel um eine Monoinfektion, wobei sich E. coli, Klebsiella Species pluralis (spp.), Staphylokokken, Enterokokken oder Streptokokken am häufigsten nachweisen lassen (3).

Bei der sekundären Peritonitis ist von einer Mischinfektion auszugehen, wobei das Erregerspektrum sowohl von der Pathogenese, wie auch von der Lokalisation der Perforation abhängig ist. Handelt es sich um eine ambulant erworbene sekundäre Peritonitis ist mit E. coli, Bacteroides fragilis (B. fragilis), Enterokokken sowie Hefepilzen der Candida-Gruppe zu rechnen. Im Falle der postoperativen Peritonitis kann aufgrund der häufig erfolgten Antibiotika-Vorbehandlung der Patienten von einem selektierten Erregerspektrum ausgegangen werden. Neben Enterokokken muss mit gramnegativen Problemerkern, inklusive ESBL-bildenden Enterobacterales gerechnet werden. Ebenso gehören Pilze zu den typischen Erregern der nosokomialen sekundären Peritonitis. Erreger vom Typ P. aeruginosa sind vergleichsweise selten (3). Bei der tertiären Peritonitis findet sich aufgrund der antibiotischen Vortherapie ein ähnliches Keimspektrum, wie bei der sekundären Peritonitis, sodass auch mit resistenten Erregern gerechnet werden muss. Aufgrund der anhaltenden Immunsuppression der Patienten sind opportunistische, wenig virulente Erreger allerdings häufiger, sodass vermehrt Infektionen durch P. aeruginosa und Candida spp. eine Rolle spielen (3). Insgesamt ist E. coli mit 40 bis

53 % der am häufigsten isolierten Erreger komplizierter IAI. *P. aeruginosa* macht etwa elf bis 15 % der gramnegativen Erreger bei einer komplizierten IAI aus (8, 16, 32-35).

Die Zahl der durch MRE-ausgelösten IAI hat seit den neunziger Jahren deutlich zugenommen (2, 3). In Abhängigkeit der Pathogenese, insbesondere hinsichtlich der Notwendigkeit vorheriger Antibiotika-Therapien, variiert zwischen den Peritonitisformen die Gefahr multiresistenter Erreger. Am wahrscheinlichsten ist insgesamt das Auftreten ESBL-bildender Enterobacterales, multiresistenter Pseudomonaden sowie Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) (siehe Tabelle 3-2) Seltener finden sich dagegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Carbapenem-resistente Enterobacterales sowie *Acinetobacter* spp. Mit Blick auf die einzelnen Peritonitisformen ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von MRE bei der tertiären Peritonitis am häufigsten.

Tabelle 3-2: Wahrscheinlichkeit des Nachweises resistenter Erreger bei verschiedenen Peritonitisformen

Peritonitisform	Resistenter Erreger					
	MRSA	VRE	ESBL-bildende Enterobacterales	Carbapenem-resistente Enterobacterales	(MDR) Pseudomonas	Acinetobacter spp.
Primäre Peritonitis	+	+	+++	-	-	-
Ambulant erworbene sekundäre Peritonitis	-	-	+	-	-	-
Postoperative, post-interventionelle oder posttraumatische Peritonitis	+	++	+++	+	++	+
Tertiäre Peritonitis	+	+++	+++	+	+++	+
- sehr gering (<1 % Wahrscheinlichkeit des Erregernachweises), + gering (1-5 %), ++ moderat (5-10 %), +++ hoch (>10 %) Große Variationen möglich durch lokal unterschiedliche bakterielle Ökologie sowie durch individuelle Risikokonstellationen des betroffenen Patienten. MRSA: Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>; VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken; ESBL: Extended Spectrum Beta-Lactamase; MDR: Multi-drug resistant; spp.: Spezies pluralis Quelle: 3						

Therapie

Bei einer komplizierten IAI sollte die antibiotische Therapie aufgrund der Schwere der Erkrankung, insbesondere bei kritisch kranken Patienten, nach Entnahme von adäquatem Untersuchungsmaterial schnellstmöglich erfolgen (2, 4). So konnte gezeigt werden, dass ein

um acht Stunden verzögerter Beginn der Antibiotika-Therapie bei komplizierten nosokomialen und ambulant erworbenen IAI zu einem Anstieg der Letalität und Morbidität führte (2, 36). Auch bei Patienten mit einer sepsisassoziierten Organdysfunktion stieg die Letalität um 7,6 % pro Stunde verzögerten Therapiebeginns (4, 37). Da die mikrobiologische Auswertung zur Bestimmung des Erregers einige Zeit, mindestens wohl 24 Stunden, in der Regel 48-72 Stunden in Anspruch nimmt (8), ist zum Zeitpunkt des Therapiebeginns der Erreger in der Regel noch nicht bekannt. Gemäß einer Studie von Peeters et al. gelingt der mikrobielle Erregernachweis bei etwa siebzig Prozent der Patienten mit komplizierten IAI (16). Allerdings werden nur zehn Prozent der Erreger vor Beginn der antibiotischen Therapie identifiziert (16). Somit wird im Regelfall mit einer kalkulierten Behandlung begonnen, die das zu erwartende Erregerspektrum bestmöglich abdecken soll (2, 3, 8).

Beim Vorliegen des mikrobiellen Befunds, also nach etwa 48 bis 72 Stunden, sollte eine Re-Evaluation des Patienten und der Antibiotika-Therapie stattfinden (8). Kann bis zur Re-Evaluation der ursächliche Erreger identifiziert werden, sollte eine Umstellung auf eine gezielte Therapie, möglichst mit verringerter therapeutischer Breite erfolgen (Deeskalationsstrategie) (8, 9).

Gemäß der S2k-Leitlinie für die parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen erfolgt die Auswahl des Antibiotikaregimes für Patienten mit sekundären und tertiären Peritonitiden anhand eines Stufensystems. Dieses unterteilt die Patienten in vier Stufen, wobei der Schweregrad der Erkrankung hinsichtlich der Ausbreitung der Entzündung, dem physischen Allgemeinzustand, sowie nach dem Risiko für Infektionen mit MRE eingeteilt werden (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Empfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der sekundären und tertiären Peritonitis

Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung	EG
Stufe 1: Ambulant erworben Keine Perforation Minimale Peritonitis Kreislaufstabil Kein MRE-Risiko Bsp.: Phlegmonöse Appendizitis	Enterobacterales Anaerobier Enterokokken	Cefuroxim + Metronidazol Cefotaxim + Metronidazol Ceftriaxon + Metronidazol Ciprofloxacin + Metronidazol Levofloxacin + Metronidazol Ampicillin/Sulbactam Amoxicillin/ Clavulansäure Moxifloxacin	A A A A A A A A
Stufe 2: Ambulant erworben Frische Perforation Lokalisierte Peritonitis Kreislaufstabil kein MRE-Risiko Bsp.: Perforierte Cholezystitis	Enterobacterales Anaerobier Enterokokken	Cefuroxim + Metronidazol Cefotaxim + Metronidazol Ceftriaxon + Metronidazol Ciprofloxacin + Metronidazol Levofloxacin + Metronidazol Ampicillin/Sulbactam Amoxicillin/Clavulansäure Moxifloxacin	A A A A A A A A

Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung	EG
Stufe 3: Ambulant erworben Ältere Perforation Diffuser Peritonitis Kreislaufstabil Individuelles MRE-Risiko Bsp.: frei perforierte Sigmadivertikulitis	Enterobacterales Anaerobier Enterokokken	Piperacillin/Tazobactam Ertapenem Tigecyclin Moxifloxacin Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	A A A A B
Stufe 4: Nosokomial (postoperativ/ tertiär) diffuse Peritonitis Kreislaufinstabil Hohes MRE-Risiko Bsp.: Nahtleckage nach Rektumresektion	Enterobacterales (inkl. ESBL-Bildner) Enterokokken (inkl. VRE) Anaerobier Pseudomonas spp. Staphylokokken (inkl. MRSA)	Tigecyclin ^a Meropenem (+ Linezolid) Imipenem (+ Linezolid) Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (+ Linezolid) Ceftazidim/Avibactam + Metronidazol (+ Linezolid) Fosfomycin (keine Monotherapie)	A A A B A B
a: Aufladungsdosis erforderlich, keine Monotherapie im septischen Schock Bsp.: Beispiel; EG: Empfehlungsgrad; MRE: Multiresistente Erreger; MRSA: Methicillin-resistente Staphylococcus aureus; VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken Quelle: adaptiert aus 3			

Kreislaufstabile Patienten mit ambulant erworbenen, lokalisierten Peritonitiden ohne Risikofaktoren für MRE werden gemäß Stufe 1 (keine Perforation, minimale Peritonitis) oder Stufe 2 (frische Perforation, lokalisierte Peritonitis) therapiert. Bei diesen Formen der sekundären Peritonitis ist der Infektionsherd (Fokus) der Infektion klar definiert und gezielt, z. B. chirurgisch, behandelbar (3, 4). Wie bereits beschrieben, muss zumeist mit einer Mischinfektion gerechnet werden, wobei sich die möglichen Erreger aus der Flora des Gastrointestinaltraktes ergeben (8). Das Erregerspektrum umfasst v. a. Enterobacterales wie E. coli, Anaerobier wie B. fragilis und Enterokokken und ist insbesondere von der Pathogenese und der Lokalisation der Perforation bzw. des Leckage abhängig (3, 7). Bei einer Therapie gemäß Stufe 1 und 2 werden Cephalosporine der Gruppe 2 und 3a, Fluorchinolone, jeweils in Kombination mit Metronidazol oder alternativ Aminopenicilline in Kombination mit einem BLI empfohlen (3, 4).

Handelt es sich um eine ambulant erworbene Peritonitis, allerdings mit älterer Perforation sowie diffuser, nicht länger lokalisierter Ausbreitung, bei weiterhin kreislaufstabilen Patienten, wird gemäß der Stufe 3 therapiert (3, 4). Auch bei diesen Patienten ist das Erregerspektrum aus dem Gastrointestinaltrakt abgeleitet. Allerdings ist die Infektion erheblich schwerwiegender und es gilt, aufgrund der bereits länger bestehenden Infektion und potentieller Vorbehandlung, individuelle Risikofaktoren für das Vorhandensein von MRE zu berücksichtigen. Ein typisches Beispiel für dieses Krankheitsbild ist die frei perforierende Sigmadivertikulitis (3, 4). Hierbei handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung mit Ausbildung von Abszessen oder einer diffusen Peritonitis, die oftmals eine chirurgische Eindämmung des Fokus erfordert (8, 38). Die

S2k-Leitlinie empfiehlt zur Behandlung dieser Patienten Piperacillin/Tazobactam, Tigecyclin, Ceftolozan/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol, sowie eingeschränkt Moxifloxacin (2-4, 39). Auch kommt aufgrund des Schweregrades der Erkrankung ab Stufe 3 auch der Einsatz von Carbapenemen in Betracht. Bei der ambulant erworbenen diffusen Peritonitis ist die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion durch *Pseudomonas* spp. gering. Die *Pseudomonas*-Wirksamkeit der Carbapeneme der Klasse 1, Meropenem und Imipenem/Cilastatin wird daher in der Regel nicht benötigt, sodass Ertapenem eine hinreichende Therapieoption für Patienten der Stufe 3 darstellt. Da besonders bei *P. aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), eine erhöhte Resistenz gegenüber Carbapenemen beobachtet wird, ist die explizite Empfehlung für Ertapenem in der neuen S2k-Leitlinie von 2018 im Sinne des Antibiotic Stewardship erfolgt. Dies kann ein Zeichen für die zunehmende Notwendigkeit des Einsatzes von Carbapenemen, insbesondere in Gebieten mit hoher Prävalenz von ESBL-produzierenden Enterobacterales sein (39).

Kreislaufinstabile und damit Hoch-Risiko-Patienten mit nosokomialer diffuser (postoperativer bzw. tertiärer) Peritonitis sollten gemäß Stufe 4 therapiert werden (3, 4). Die postoperative Peritonitis ist als infektiöse Komplikation eines operativen Eingriffes, eine nosokomial erworbene Form der sekundären Peritonitis. Bei der postoperativen Peritonitis liegt ein chirurgisch oder interventionell behandlungsbedürftiges Krankheitsbild vor. Die meisten Patienten sind zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits antimikrobiell vorbehandelt. Daher zeichnet sich die postoperative Peritonitis durch ein selektioniertes Erregerspektrum mit Enterokokken, gramnegativen Erregern und Pilzen aus. Während *Pseudomonas* spp. und Carbapenemase-Bildner eher selten nachgewiesen werden, sollte mit verschiedenen MRE, wie beispielsweise ESBL-Bildnern oder VRE gerechnet werden.

Bei der tertiären Peritonitis persistiert die Infektion der Abdominalhöhle ohne chirurgisch sanierbaren Fokus, nachdem zuvor die chirurgische Herdsanierung einer sekundären Peritonitis abgeschlossen worden ist. Die Patienten sind zumeist mit Breitbandantibiotika vorbehandelt (4) (z. B. im Rahmen einer perioperativen Antibiotika-Prophylaxe) (40, 41).

Als häufige Erreger werden dabei Enterokokken inkl. VRE, Staphylokokken inkl. MRSA, Enterobacterales inkl. ESBL-Bildner *Pseudomonas* spp., Anaerobier, sowie *Candida* aufgeführt (2-4, 7). Um kein Risiko bei der Behandlung einzugehen, wird gemäß Therapieempfehlungen häufig vorbeugend für eine tertiäre Peritonitis behandelt. Aufgrund der komplexen Mischinfektionen sollten Substanzen oder Kombinationen mit einem breiten Wirkspektrum eingesetzt werden. Für eine Therapie gemäß Empfehlungen der Stufe 4 sollten demnach Tigecyclin (ggf. in Kombination mit einer *Pseudomonas*-wirksamen Substanz), Piperacillin/Tazobactam, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ceftolozan/Tazobactam mit Metronidazol, Cefepim mit Metronidazol oder Ceftazidim/Avibactam mit Metronidazol (ggf. jeweils in Kombination mit Linezolid) eingesetzt werden (3, 4, 39).

Bei den von MRE verursachten, lebensbedrohlichen und schwer zu therapierenden Krankheitsbildern wie der nosokomialen diffusen Peritonitis (Stufe 4 der Therapieempfehlung), ist es notwendig, mit der Initialtherapie das zu erwartende Erregerspektrum möglichst vollständig zu erfassen. Die Antibiotika-Therapie solcher komplizierten IAI sollte

dementsprechend unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Risikofaktoren für das Vorhandensein von MRE erfolgen:

- Postoperative Peritonitis
- Tertiäre Peritonitis
- Antibiotika-Vortherapie anderer Erkrankungen (z. B. infizierter diabetischer Fuß)
- Verlegung aus Land / Region mit hoher Prävalenz resistenter Erreger
- Patienten mit häufigen Auslandsreisen in Länder mit hoher MRE-Prävalenz
- Bekannte MRE-Kolonisation des Magen-Darm-Trakts
- (Medikamentöse) Immunsuppression
- Verlängerter Krankenhausaufenthalt/Intensivstationsaufenthalt (3).

Als kalkulierte Therapie der Wahl bei Verdacht auf ESBL-bildende Stämme sind gemäß der S2k-Leitlinie (Breitspektrum-)Carbapeneme, Fosfomycin (keine Monotherapie), Tigecyclin, Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam empfohlen (siehe Tabelle 3-4) (3, 39). Besteht der Verdacht auf eine Infektion mit *Pseudomonas* spp., kommen gemäß S2k-Leitlinie Imipenem, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Gentamicin, Amikacin, Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam oder ein Polymyxin in Betracht. Der Einsatz von Ciprofloxacin und Levofloxacin sollte gemäß Leitlinie nur bei lokalen Empfindlichkeitsraten von > 90 % erfolgen (3, 4, 39). Die Fluorchinolon-Resistenzrate für *P. aeruginosa* beträgt für Gesamtdeutschland 14,2 % (42), kann jedoch lokal möglicherweise variieren.

Tabelle 3-4: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei IAI mit Verdacht auf resistente Erreger

Erreger	Antibiotikum	Empfehlungsgrad
ESBL-Bildner (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)	Tigecyclin	A
	Ceftolozan/Tazobactam	A
	Ceftazidim/Avibactam	A
	Imipenem	A
	Meropenem	A
	Ertapenem	A
	Fosfomycin (keine Monotherapie)	B
<i>Pseudomonas</i> spp.	Imipenem, Meropenem	A
	Piperacillin/Tazobactam	A
	Cefepim	A
	Gentamicin, Amikacin ^a	B
	Ciprofloxacin ^b , Levofloxacin	A
	Ceftolozan/Tazobactam	A
	Ceftazidim/Avibactam	B
a: keine Monotherapie		
b: Einsatz nur sinnvoll bei lokalen Empfindlichkeitsraten > 90 %		

Erreger	Antibiotikum	Empfehlungsgrad
ESBL: Extended-Spektrum Beta-Lactamase; E. coli: Escherichia coli; spp.: Spezies pluralis Quelle: adaptiert aus 3		

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 (43, 44).

In Deutschland existieren auf nationaler Ebene verschiedene Initiativen zur Surveillance der Resistenzsituation. Die Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) 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 Isolaten aus 25 Laboratorien (22 aus Deutschland, zwei aus der Schweiz, eines aus Österreich), die in dem Zeitraum von Oktober bis Dezember 2013 jeweils ca. 240 Isolate in das Referenzlabor eingeschickt wurden. Insgesamt umfasst das Teilprojekt H für 2013 Antibiogramme von 5.852 Bakterienstämmen (45). 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 (46).

Die 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 (22). 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 (47). Letzteres ist ein Projekt des European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) zur europaweiten Resistenzüberwachung, dem von deutscher Seite das RKI angehört (48). 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 kommt es zu keinem weiteren Anstieg, sodass sich die Resistenzrate 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 die Resistenzraten für diese Erreger sich im Vergleich zu *E. coli* bereits 2001 auf einem höheren Niveau von ca. fünf Prozent befanden (22, 49-51). 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 % (22, 49-51). Erreger mit gleichzeitiger Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation, sowie gegen Fluorchinolone sind in der Regel den 3MRGN-Erregern zuzuordnen (23). 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 und 2,4 % (22, 44, 52).

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 (22).

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) (48).

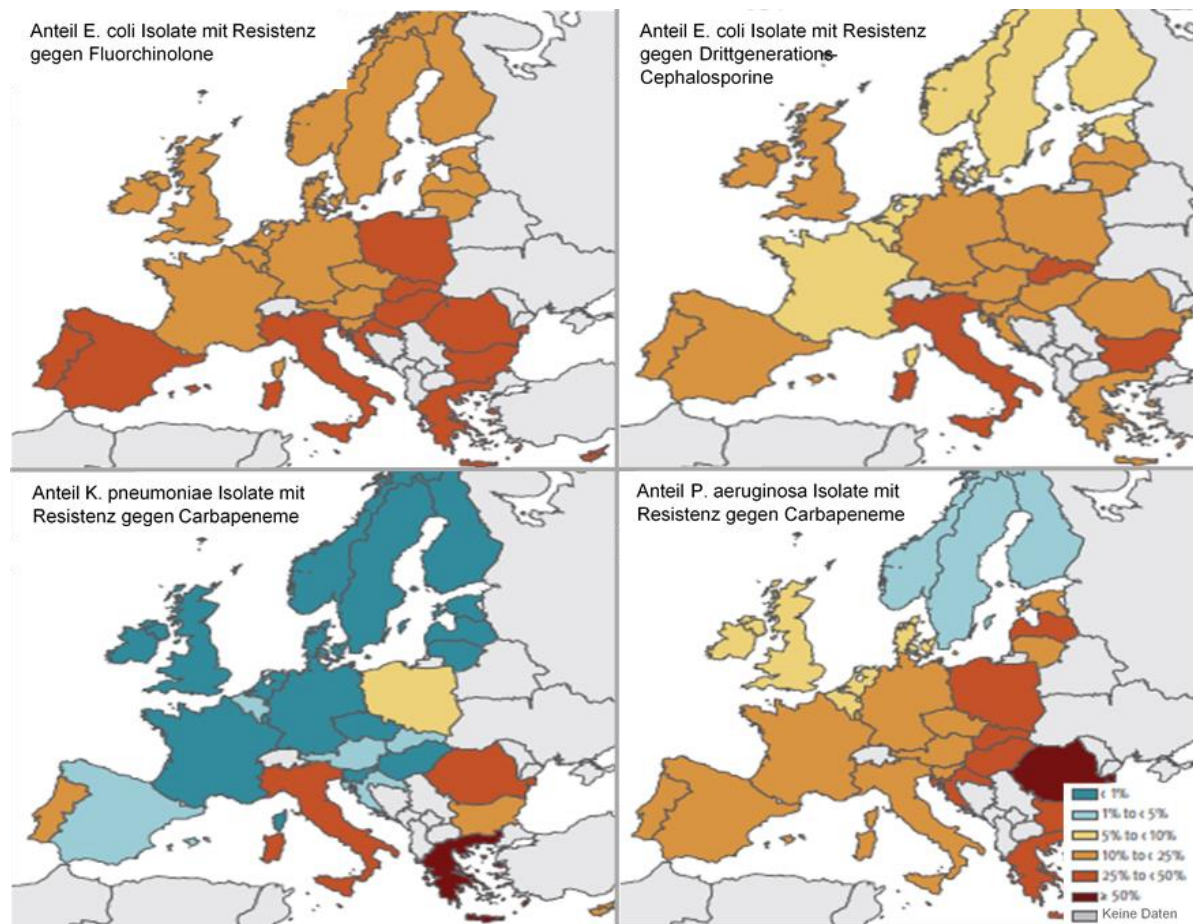


Abbildung 3-3: Europäische Resistenzepidemiologie ausgewählter Erreger gegen wichtige Antibiotikaklassen.

Quelle: 48, 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 im AWG eine klinische Aktivität erwartet werden kann (Enterobacter cloacae [E. cloacae], E. coli, K. oxytoca, K. pneumoniae, P. mirabilis, P. aeruginosa). Die Sensibilität dieser Erreger ist gegenüber den gemäß Leitlinie im AWG in Frage kommenden Antibiotika aufgetragen (3). 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	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	92,6	2,4	0,5	10.058
	Tigecyclin	77,8	18,2	4,0	13.151
Escherichia coli	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	99,9	0,0	0,1	108.274
	Tigecyclin	99,4	0,1	0,2	120.847
Klebsiella oxytoca	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	99,7	0,0	0,3	9.577
	Tigecyclin	95,8	2,7	1,6	11.467
Klebsiella pneumoniae	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	99,1	0,1	0,8	24.001
	Tigecyclin	88,0	6,5	5,4	26.969
Proteus mirabilis	Moxifloxacin	/	/	/	/
	Piperacillin/Tazobactam	96,9	2,3	0,7	45.532

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	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
	Ertapenem	99,4	0,5	0,1	23.549
	Tigecyclin	0,4	0,6	99,0	26.586
Pseudomonas aeruginosa	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	/	/	/	/
	Tigecyclin	/	/	/	/
Citrobacter freundii	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	98,1	0,4	1,6	3.253
	Tigecyclin	92,0	4,6	3,4	4.153
Morganella morganii	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	99,4	0,1	0,5	4.997
	Tigecyclin	2,5	2,0	95,4	5.670
I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel Quelle: 44, 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	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	86,6	4,3	9,1	2.066
	Tigecyclin	77,9	16,5	5,6	2.954
Escherichia coli	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	99,7	0,1	0,2	12.363
	Tigecyclin	99,4	0,4	0,2	14.619
Klebsiella oxytoca	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	99,3	0,1	0,5	1.842
	Tigecyclin	94,2	3,7	2,1	2.251
Klebsiella pneumoniae	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Imipenem/Cilastatin	99,1	0,3	0,7	6.995
	Meropenem	99,0	0,3	0,8	7.849
	Ertapenem	98,3	0,1	1,5	4.275
	Tigecyclin	84,4	7,1	8,5	5.359

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Proteus mirabilis	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	99,3	0,6	0,1	2.688
	Tigecyclin	0,6	0,8	98,6	3.101
Pseudomonas aeruginosa	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	/	/	/	/
	Tigecyclin	/	/	/	/
Citrobacter freundii	Moxifloxacin	/	/	/	/
	Piperacillin/Tazobactam	67,6	4,9	27,5	1.095
	Cefepim	74,7	6,3	19,0	352
	Ceftazidim	65,6	2,3	32,1	1.097
	Imipenem/Cilastatin	99,5	0,1	0,4	1.001
	Meropenem	99,5	0,1	0,4	1.105
	Ertapenem	98,4	0,0	1,6	580
	Tigecyclin	91,4	5,7	2,8	818
Morganella morganii	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	99,8	0,0	0,1	561
	Tigecyclin	2,2	1,6	96,2	738
I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel Quelle: 44, 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	Moxifloxacin	83,0	-	17,0	141
	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
	Ertapenem	99,3	-	0,7	141
	Tigecyclin	/	/	/	/
Escherichia coli	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	99,5	-	0,5	388
	Tigecyclin	62,4	-	37,6	388
Klebsiella oxytoca	Moxifloxacin	88,2	-	11,8	76
	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
	Ertapenem	98,7	-	1,3	76
	Tigecyclin	/	/	/	/
Klebsiella pneumoniae	Moxifloxacin	69,3	-	30,7	189
	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
	Ertapenem	98,9	-	1,1	189
	Tigecyclin	/	/	/	/

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Proteus mirabilis	Moxifloxacin	10,3	-	89,7	116
	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
	Ertapenem	99,1	-	0,9	116
	Tigecyclin	/	/	/	/
Pseudomonas aeruginosa	Moxifloxacin	/	/	/	/
	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
	Ertapenem	/	/	/	/
	Tigecyclin	/	/	/	/
Citrobacter freundii	Moxifloxacin	70,0	0,0	30,0	30
	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
	Ertapenem	90,0	0,0	10,0	30
	Tigecyclin	/	/	/	/
Citrobacter koseri	Moxifloxacin	94,1	-	5,9	34
	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
	Ertapenem	100,0	0,0	0,0	34
	Tigecyclin	/	/	/	/

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Klebsiella aerogenes	Moxifloxacin	91,2	-	8,8	34
	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
	Ertapenem	94,1	-	5,9	34
	Tigecyclin	/	/	/	/
Morganella morganii	Moxifloxacin	73,1	-	26,9	52
	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
	Ertapenem	100,0	0,0	0,0	52
	Tigecyclin	/	/	/	/
I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel Quellen: 52, 53, 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	Moxifloxacin	79,7	-	20,3	79
	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
	Ertapenem	93,7	-	6,3	79
	Tigecyclin	/	/	/	/
Escherichia coli	Moxifloxacin	57,9	-	42,1	121
	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

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	121
	Ertapenem	100,0	0,0	0,0	121
	Tigecyclin	/	/	/	/
Klebsiella oxytoca	Moxifloxacin	85,3	-	14,7	34
	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
	Ertapenem	97,1	-	2,9	34
	Tigecyclin	/	/	/	/
Klebsiella pneumoniae	Moxifloxacin	64,6	-	35,4	82
	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
	Ertapenem	97,6	0,0	2,4	82
	Tigecyclin	/	/	/	/
Proteus mirabilis	Moxifloxacin	7,1	-	92,9	42
	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
	Ertapenem	100	0,0	0,0	42
	Tigecyclin	/	/	/	/
Pseudomonas aeruginosa	Moxifloxacin	/	/	/	/
	Piperacillin/Tazobactam	0,0	79,3	20,7	174
	Cefepim	0,0	78,2	21,8	174
	Ceftazidim	0,0	79,9	20,1	174
	Imipenem/Cilastatin	0,0	65,5	34,5	174
	Meropenem	61,5	18,4	20,1	174
	Ertapenem	/	/	/	/
	Tigecyclin	/	/	/	/

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Citrobacter freundii	Moxifloxacin	76,9	-	23,1	13
	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
	Ertapenem	100,0	0,0	0,0	13
	Tigecyclin	/	/	/	/
Citrobacter koseri	Moxifloxacin	93,3	-	6,7	15
	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
	Ertapenem	93,3	-	6,7	15
	Tigecyclin	/	/	/	/
Klebsiella aerogenes	Moxifloxacin	77,8	-	22,2	27
	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
	Ertapenem	100,0	0,0	0,0	27
	Tigecyclin	/	/	/	/
Morganella morganii	Moxifloxacin	45,5	-	54,5	11
	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
	Ertapenem	90,9	-	9,1	11
	Tigecyclin	/	/	/	/
I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel					
Quellen: 52, 53, Datenstand: Jahr 2016, abgerufen am 05.02.2020, Daten überarbeitet von MSD nach EUCAST Table 10.0					

Einige der in der Leitlinie empfohlenen Antibiotika haben ein eingeschränktes Wirkspektrum, sodass Tigecyclin und Ertapenem bspw. keine Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa*-Isolate zeigen. Daher sind auch in den entsprechenden Zeilen keine in-vitro-Aktivitäten in den Tabellen angegeben. Zu Tigecyclin werden im Rahmen der PEG-Resistenzstudie keine Daten erhoben. Zu Moxifloxacin werden keine Daten im ARS-Projekt erhoben.

Mit Ausnahme der Carbapeneme gilt für alle aufgeführten Antibiotika, dass wichtige Erreger der komplizierten IAI Resistenzraten 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 (22). 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 (54). Antibiotika, die sowohl gleichwertige Carbapenem-Alternativen bei der Behandlung von Enterobacterales, 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 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 (55). 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 (56).

Fazit

Bei den in den Leitlinien dargelegten Therapieempfehlungen gilt es immer, das lokale Erregerspektrum und die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen (3, 8). 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 (3). Letztendlich haben allerdings auch patientenindividuelle Risikofaktoren (z. B. insbesondere Vorbehandlung mit bestimmten Antibiotika) einen entscheidenden Einfluss auf das zu erwartende Erregerspektrum und somit auf die Auswahl des einzusetzenden Antibiotikums. Demnach ist eine antibiotische Therapie stets eine patientenindividuelle Therapie, für welche die Leitlinien je nach Gefährdungsgrad des Patienten mehrere auf nationaler Ebene gleichwertige Empfehlungen geben (3).

Antibiotika-Auswahl in der klinischen Praxis

Die Auswahl des richtigen Antibiotikums zur Behandlung einer schwerwiegenden Infektion, wie der komplizierten IAI, 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 seinen Komorbiditäten (3, 8). Neben der individuellen Abwägung des benötigten Wirksamkeitsspektrums und dem Sicherheitsprofil der einzusetzenden Substanz, müssen bei der Auswahl eines Antibiotikums auch die lokale Resistenzsituation, potentielle Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung sowie ökonomische Aspekte der Therapie berücksichtigt werden. Aufgrund dieser Komplexität der Entscheidung sollte dem behandelnden Arzt ein Expertenteam für die rationale Antibiotika-Therapie, das sogenannten Antibiotic Stewardship-Team (ABS), 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 (57, 58).

Das ABS-Team setzt sich aus mindestens einem Infektiologen und einem in der Infektiologie weitergebildeten und/oder ABS-fortgebildeten klinisch-tätigen Apotheker zusammen. Idealerweise sind weiterhin ein Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektions-epidemiologie sowie ein für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlicher Arzt beteiligt (58). 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 (57, 58). 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 (58).

Bei einem Hoch-Risiko-Patienten (z. B. beim Vorliegen einer nosokomialen diffusen Peritonitis) muss der behandelnde Arzt/das ABS-Team bereits bei der Initialtherapie die höchstmögliche Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs ermöglichen (8). Eine schnelle Heilung von Patienten mit komplizierten IAI ist dabei abhängig von einer erfolgreichen initialen antibiotischen Behandlung und erfordert somit eine Therapieoption mit geringem Risiko sowie einer hohen Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg (16, 36). Da es sich sowohl bei der sekundären als auch tertiären Peritonitis fast immer um eine Mischinfektion mit einem breiten Spektrum an Aerobiern und Anaerobiern handelt, muss für die patientenindividuelle Therapie stets ein Breitbandantibiotikum ausgewählt werden, welches das gesamte zu erwartende Erregerspektrum abdeckt. Zusätzlich ist zu beachten, dass, insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren für MRE, wie z. B. einer fehlgeschlagenen vorhergehenden

Therapie, ein selektiertes Erregerspektrum mit MRE vorliegen kann. Für dieses komplexe Erregerspektrum, das gramnegative, grampositive, aerobe und anaerobe Bakterien umfasst, stellen Carbapeneme den Goldstandard dar (59). Liegt zusätzlich ein Verdacht auf MRE vor (insbesondere Verdacht auf ESBL-Bildner) bietet die Entscheidung zur Behandlung mit einem Carbapenem oder den neuen Cephalosporin-Inhibitor-Kombinationen, wie Ceftazidim/Avibactam oder Ceftolozan/Tazobactam aufgrund des Wirkspektrums, die höchste Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg. Bei der Identifikation dieser kritischen Patienten sind sowohl die nationalen Leitlinien als auch lokale ABS-Maßnahmen entscheidend.

Zielpopulation von Zerbaxa®

Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten IAI bei Erwachsenen (1).

Zerbaxa® ist unwirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamase Enzyme produzieren und nicht durch Tazobactam gehemmt werden können (1).

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht somit dem erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI, mit einem hohen Risiko für folgende gramnegative Erreger:

- E. cloacae
- E. coli
- K. oxytoca
- K. pneumoniae
- Proteus mirabilis (P. mirabilis)
- P. aeruginosa

Zerbaxa® zeigt ebenfalls eine Wirkung bei den grampositiven Erregern Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus und Streptococcus salivarius. Grampositive Erreger spielen jedoch innerhalb des AWG keine bedeutende Rolle, da der komplizierten IAI, wie bereits beschrieben, größtenteils gramnegative Spezies mit immer häufiger auftretender Multiresistenz zugrunde liegen.

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 (60). Die Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen bedarf eines umfassenden und übergreifenden Ansatzes und wurde bereits im Rahmen von G7- und G20-Konferenzen thematisiert (61, 62).

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 „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 (63). 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 der Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) (64, 65). 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.“ (66).

Betrachtet man Patienten mit komplizierten IAI, so werden 14,2 % der Patienten in einem kritischen Zustand in das Krankenhaus eingeliefert, 29,8 % der Patienten werden nach einer Operation auf die Intensivstation verlegt und 0,5 % sterben im Krankenhaus (67).

Eine breite Palette an Erregern, einschließlich MRE, ist für die komplizierten IAI verantwortlich. Die meisten davon sind gramnegativ, z. B. Enterobacterales (*E. coli*, *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae* einschl. ESBL-produzierender Isolate), *P. aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. (68, 69). Sepsis und septischer Schock sind die am häufigsten beobachteten Komplikationen bei Patienten mit komplizierten IAI, v. a. wenn sie initial nicht adäquat behandelt wurden (70-72). Diese Komplikationen sind schwieriger zu behandeln als Infektionen, die auf den Bauchraum beschränkt sind und können zu einer erhöhten Mortalität führen. Komplizierte IAI sind für 20 % der schweren Sepsisfälle auf der Intensivstation verantwortlich und sind nach der Pneumonie (73) der zweithäufigste Grund für infektionsassoziierte Morbidität und Mortalität. Bei einem Großteil der Fälle mit IAI, die intensivmedizinisch behandelt werden müssen, liegt tatsächlich eine Sepsis oder ein septischer Schock vor (71).

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 Antibiotic Stewardships das richtige Antibiotikum für den richtigen Erreger auswählen. Eine inadäquate kalkulierte Initialtherapie kann zu einer erhöhten Letalität führen (70). Zwei Beobachtungsstudien wurden aufgesetzt, um den Einfluss von Komplikationen durch IAI, einschließlich Sepsis und septischen Schock auf die Mortalitätsraten zu untersuchen. Die Mortalitätsraten waren in Patienten mit Sepsis und septischem Schock höher (55 % vs. 3 %) (69). Eine erhöhte Mortalität führt zwangsläufig auch zu erhöhten Behandlungskosten und einer Verlängerung des stationären Aufenthalts (73). Zudem haben Patienten mit einer Infektion aufgrund gramnegativer Pathogene ein höheres Risiko, eine inadäquate Therapie zu bekommen, was wiederum zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führt. In einer adjudizierten Meta-Analyse wurde der Effekt einer angemessenen vs. einer nicht angemessenen initialen Therapie bei hospitalisierten Patienten mit einer gramnegativen Infektion quantifiziert. So betrug das Odds Ratio (OR) bzgl. adjudizierter Gesamtsterblichkeit 0,43 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,23; 0,83]) (74). Die hohe Rate an inadäquater Therapie ist wiederum assoziiert mit einer höheren Rate an Therapieversagen und einer längeren Krankenhausverweildauer. 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 (75). So nimmt in Europa die Empfindlichkeit von bakteriellen Isolaten, die auf der Intensivstation gewonnen wurden, gegenüber Meropenem von 2009 bis 2011 ab (76). Gerade bei denjenigen Erregerspezies, die wie *E. coli* häufig Ursache IAI sind, kam es im Zeitraum zwischen 2001 und 2011 zu einem starken Anstieg der Resistenzraten. Dementsprechend ist auch die Gefahr resistenter Erreger gerade bei IAI stark angestiegen. Die Resistenzrate von ESBL-produzierenden *E. coli* liegt mittlerweile auf Intensivstationen bei 16,3 % (22). Da bei Isolaten mit ESBL-Phänotyp regelmäßig ebenfalls eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen vorliegt (laut KRINKO-Klassifikation 3MRGN-Erreger), kommen zur Therapie von Infektionen mit diesen Erregern meist nur noch Carbapeneme in Betracht (23). Der dadurch entstehende Druck veranschaulicht die Notwendigkeit, dass Carbapeneme wie z. B. Meropenem zur Reservebehandlung von komplizierten IAI vorbehalten werden sollten.

Es besteht somit ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten, die möglichst gleichwertige Alternativen zu den Carbapenemen darstellen, oder deren Einsatz sogar möglich ist, wenn gar Resistenzen gegenüber Carbapenemen vorliegen. Dies trifft besonders für folgende Erreger zu, die laut WHO die höchste Priorität für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika besitzen:

- *A. baumannii*, Carbapenem-resistent
- *P. aeruginosa*, Carbapenem-resistent
- Enterobacterales, Carbapenem-resistent, ESBL-produzierend (77).

Da im deutsch-sprachigen Raum Carbapenemasen bisher selten auftreten, kommt den ESBL-produzierenden Enterobacterales entgegen des weltweiten Trends eine höhere Bedeutung zu (3).

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 (78). 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 äußeren Membranproteine (OprD), chromosomaler AmpC-Beta-Laktamasen 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* (78). Das Wirkspektrum von Zerbaxa® richtet sich somit explizit gegen jene gramnegativen Erreger, die laut WHO höchste Priorität haben.

E. coli und *K. pneumoniae* stellen zwei der am häufigsten isolierten gramnegativen Enterobacterales, die komplizierte IAI verursachen, dar. Sie können Resistenzmechanismen einschließlich der Expression von ESBL-Enzymen entwickeln. ESBL deaktivieren durch Hydrolyse Beta-Laktam basierte Antibiotika (Penicilline und Cephalosporine). Häufig sind ESBL-produzierende Erreger ebenfalls resistent gegenüber Antibiotika anderer Klassen, wie z. B. Fluorchinolone und Aminoglykoside (79, 80).

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*, welche sonst üblicherweise als Carbapenem-pflichtig anzusehen sind. Gerade bei kritisch kranken Patienten mit komplizierten IAI, die ein hohes Risiko tragen, eine Infektion mit resistenten gramnegativen Erregern zu entwickeln (z. B. Sepsis), hängt das Überleben u. a. stark von der Verfügbarkeit einer sicheren Therapieoption ab (70). Das breite Wirkspektrum von Zerbaxa® bietet eine sichere Therapieoption auch zu Therapiebeginn, wenn nur wenig Erregerinformation verfügbar ist 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 bei der Behandlung von Patienten mit komplizierten IAI, bei Erwachsenen decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Breites Wirkspektrum
- Wirksamkeit gegen zwei der drei laut WHO wichtigsten Erreger (77).

Zerbaxa® wurde von der WHO in die AWARe Reserve group eingestuft, womit der Reservestatus von Ceftolozan/Tazobactam de facto bestätigt wird (55).

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 Abschnitt 3.2.1 bereits beschrieben, umfasst die Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam erwachsene Patienten mit komplizierten IAI, mit einem hohen Risiko für folgende gramnegative Erreger:

- E. cloacae
- E. coli
- K. oxytoca
- K. pneumoniae
- P. mirabilis
- P. aeruginosa

IAI treten häufig auf und verlaufen bei einer komplizierten IAI für viele Patienten tödlich. Bodmann et al. geben an, dass in Deutschland jährlich rund 150.000 Patienten aufgrund einer IAI behandelt werden (81). Vor allem die akute Peritonitis ist eine häufig nachgewiesene Diagnose. Dabei sind laut nationalen und internationalen Datenbanken ca. 30 % aller Fälle einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks auf IAI zurückzuführen. Zudem erfordern fast 90 % aller IAI eine primäre chirurgische Herdsanierung (3). Trotz sinkender Raten beträgt die durchschnittliche IAI bedingte Mortalität 23 % (7). Je nach betroffenem Organsystem kann das Risiko für eine Sepsis sehr hoch sein. Insgesamt lassen sich etwa ein Drittel der Fälle einer schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks auf eine IAI zurückführen (3).

In der Literatur sind nur limitiert Daten zur Prävalenz und Inzidenz der komplizierten IAI verfügbar. Aufgrund der unzureichend erfassten Eingrenzung auf die komplizierte IAI und daher nicht gegebenen Spezifität der veröffentlichten Informationen wird das AWG von Ceftolozan/Tazobactam in den epidemiologischen Daten nicht widergespiegelt. In Deutschland ist die komplizierte IAI keine meldepflichtige Erkrankung und es existiert bisher kein nationales Register für die Registrierung der komplizierten IAI. 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 komplizierten intraabdominellen Infektion anhand von Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank

Die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der komplizierte IAI 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 (82, 83). Somit bildet die DADB eine geeignete Grundlage für Analysen und dementsprechend für die Herleitung der Inzidenz bzw. Prävalenz für Zerbaxa® im AWG der komplizierte IAI. Es ist jedoch zu beachten, dass die DADB Analyse nur allgemeine IAI betrachtet, weil keine spezifischen ICD-10-Codes für die komplizierte Form der IAI existieren und somit das AWG von Zerbaxa® nicht ganz korrekt dargestellt wird.

In der von MSD angeforderten Analyse wurden vollversicherte Patienten des Kalenderjahres 2017, die eine stationäre Entlassungshauptdiagnose oder -nebendiagnose gemäß ICD-Codes für die entsprechenden AWG 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 AWG 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 DABD im jeweiligen Jahr.

Die Berechnung der Zielpopulation von Zerbaxa® für komplizierte IAI erfolgte in vier wesentlichen Schritten, die in Abbildung 3-4 dargestellt sind.

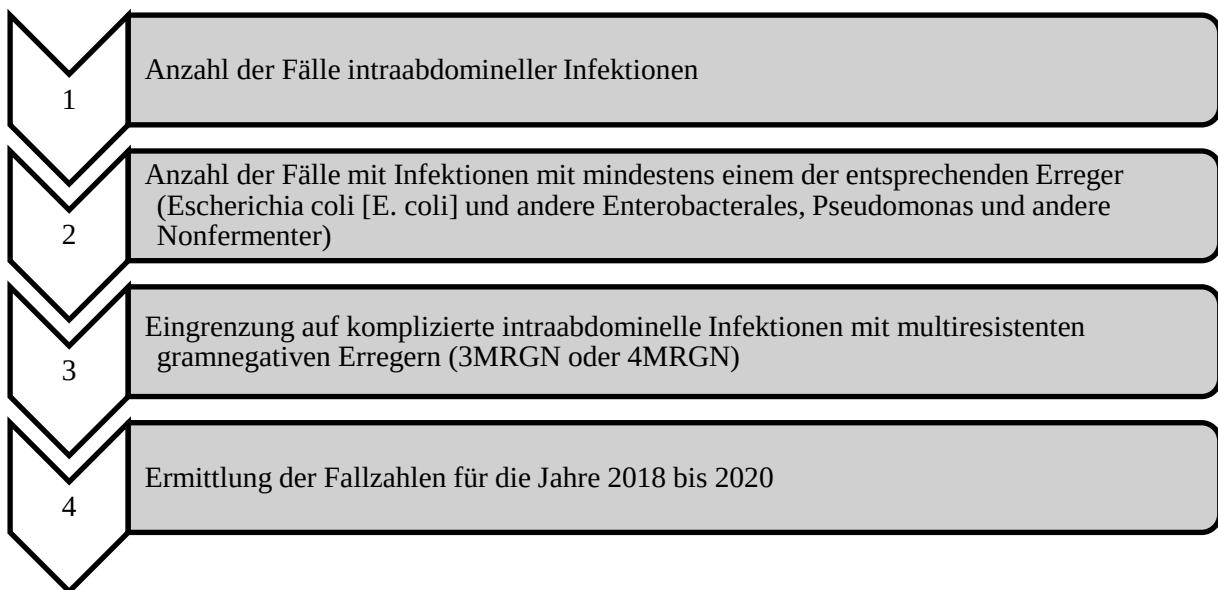


Abbildung 3-4: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für komplizierte IAI

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 intraabdomineller Infektionen

Grundlage der Analyse stellte die Anzahl der DABD-Versicherten im jeweiligen Berichtsjahr dar. Die Analyse untersuchte wie häufig IAI als Haupt- oder Nebendiagnose auftraten. Die

entsprechenden ICD-10 Codes sind: K35.2, K35.30, K35.31, K35.32, K57.0, K57.2, K57.42, K57.8, K63.1, K65.0, K80.0, K80.40, K81.0 (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Fallzahlen der IAI

ICD-10 Code	Bezeichnung
K35.2	Akute Appendizitis mit generalisierter Peritonitis
K35.30	Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis ohne Perforation oder Ruptur
K35.31	Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis mit Perforation oder Ruptur
K35.32	Akute Appendizitis mit Peritonealabszess
K57.0*	Divertikulose des Dünndarmes mit Perforation und Abszess
K57.2*	Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation und Abszess
K57.42	Divertikulitis sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung
K57.8*	Divertikulose des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation und Abszess
K63.1	Perforation des Darmes (nicht-traumatisch)
K65.0	Akute Peritonitis
K80.0*	Gallenblasenstein mit akuter Cholezystitis
K80.40	Ohne Angabe einer Gallenwegsobstruktion
K81.0	Akute Cholezystitis
IAI: intraabdominelle Infektionen (intra-abdominal infections); ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 Quellen: 84, 85	

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 DABD zeigt 5.868 Fälle für Gruppe 1 und 488 Fälle für Gruppe 2, was auf die GKV-Population hochgerechnet 171.819 bzw. 14.289 Fällen und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet 196.947 bzw. 16.379 Fällen entspricht. In Summe ergeben sich aus den beiden Gruppen somit 186.107 Fälle für die GKV-Population und 213.326 Fälle für die Gesamtbevölkerung mit IAI in Deutschland für das Jahr 2017 (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl Fälle der IAI 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 intraabdominellen Infektionen mit eindeutiger Diagnose (Gruppe 1)			
2017	5.868	171.819	196.947
Anzahl Fälle der intraabdominellen Infektionen mit zwei oder mehr verschiedenen Diagnosen (Mischgruppe – Gruppe 2)			
2017	488	14.289	16.379
Anzahl Fälle der intraabdominellen Infektionen Gesamt			
2017	6.356	186.107	213.326
a: Anzahl DABD 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) DABD: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 Quellen: 84, 86, 87			

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 komplizierten IAI sensibel (1):

- *E. cloacae*
- *E. coli*
- *K. oxytoca*
- *K. pneumoniae*
- *P. mirabilis*
- *P. aeruginosa*

Daher wurden außerdem für die Jahre 2014 bis 2017 für die ermittelten Fälle der IAI 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 44.097 Fälle und für die Gesamtbevölkerung 50.546 Fälle, bei denen ein zusätzliches Ereignis kodiert wurde. Eine Infektion mit *E. coli* und anderen Enterobacterales bzw. mit *Pseudomonas* und anderen Nonfermenter trat in der Stichprobe der DADB im Jahr 2017 in 1.401 Fällen auf. Hochgerechnet entspricht dies einer Anzahl von 41.022 Fällen in der GKV-Population bzw. 47.022 Fällen in der Gesamtbevölkerung (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der Fälle IAI mit einem zusätzlichen Ereignis für das Jahr 2017

Jahr 2017	Stichprobe^a	GKV-Population^b	Gesamtbevölkerung^c
Anzahl Fälle mit einem zusätzlichen Ereignis	1.506	44.097	50.546
Anzahl Fälle mit <i>E. coli</i> und anderen Enterobacterales bzw. <i>Pseudomonas</i> und anderen Nonfermenter	1.401	41.022	47.022
a: Anzahl DABD-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) DABD: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IAI: intraabdominelle Infektionen (Intra-abdominal infections) Quellen: 84, 86, 87			

Schritt 3: Eingrenzung komplizierte intraabdominelle Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN oder 4MRGN)

Für das Jahr 2017 wurden zudem die Fälle der komplizierten IAI mit zusätzlichem Ereignis hinsichtlich dem genauen Erregervorliegen untersucht. Diese Eingrenzung spiegelt am besten das Patientenkollektiv im AWG von Ceftolozan/Tazobactam wider, denn eine IAI mit einem MRE bedingt die Notwendigkeit einer Antibiotika-Behandlung. Damit ist das Kriterium zur Definition einer komplizierten IAI erfüllt.

Die zugehörigen relevanten erregerspezifischen ICD-10 Codes (Schlüsselnummern für besondere Zwecke) sind: U81.2-!, U81.30!, U81.4-! und U81.50!. (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Patientenzahlen der komplizierten IAI bei Auftreten von bestimmten zusätzlichen Erregern/Infektionen

ICD-10 Code	Bezeichnung
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; IAI: intraabdominelle Infektionen (Intra-abdominal infections); ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 Quellen: 84, 85	

Im Jahr 2017 traten in der DABD Stichprobe 127 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 3.719 Fällen und für die Gesamtbevölkerung 4.262 Fällen (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
Komplizierte intraabdominelle Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN oder 4MRGN) ^d	127	3.719	4.262
a: Anzahl DABD-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 komplizierte intraabdominelle Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (Schlüsselnummer U81.2-! oder U81.30! oder U81.4-! oder U81.50!) 3MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen; 4MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen; DABD: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: 84, 86, 87			

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 den Ergebnissen 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 %) (88).

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	1.138 ^a	33.108 ^b	38.245 ^c
2015	1.191 ^d	34.946 ^e	40.602 ^f
2016	1.346 ^g	39.570 ^h	45.730 ⁱ
2017	1.401 ^j	41.022 ^k	47.022 ^l

a: Anzahl DABD-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 DABD-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 DABD-Vollversicherte im Jahr 2015: 2.428.901
h: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2015: 71.404.631 (Hochrechnungsfaktor: 29,40)
i: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2015: 82.521.653 (Hochrechnungsfaktor: 33,97)
j: Anzahl DABD-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)
DABD: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quellen: 82, 84, 86, 89, 90

Die Fallzahlen der komplizierten IAI durch *E. coli* und andere Enterobacterales bzw. *Pseudomonas* und andere Nonfermenter für die GKV-Population und Gesamtbevölkerung in Deutschland stiegen von 2014 (33.108 bzw. 38.245 Fälle) bis 2017 (41.022 bzw. 47.022 Fälle) stetig an.

Die CAGR der Fallzahlen von 2014 bis 2017 betrug für die GKV-Population 7,41 % (siehe Tabelle 3-15). Die CAGR wurde anhand der verfügbaren Krankenkassendaten in einer separaten Excel-Datei ermittelt, welche dem Dossier beigelegt ist (84).

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

CAGR für die GKV-Population	7,41 %
CAGR: Compound Annual Growth Rate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: 84	

Auf Basis der ermittelten durchschnittlichen Änderungsrate wurden die zu erwartenden Fallzahlen für das in der Zielpopulation relevante Patientenkollektiv komplizierte IAI 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 (91, 92). Für Patienten mit MRGN und komplizierten IAI ergeben dies somit für das Jahr 2020 4.608 Fälle in der GKV-Population und 5.256 Fälle in der Gesamtbevölkerung.

Tabelle 3-16: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population und der Gesamtbevölkerung für das Patientenkollektiv der komplizierte IAI für die Jahre 2018 bis 2020

Komplizierte intraabdominelle Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern		
Jahr	GKV-Population^a	Gesamtbevölkerung^b
2018	3.994	4.556
2019	4.290	4.839
2020	4.608	5.256
a: Wachstumsrate zum Vorjahr: 7,41 %, basierend auf den Fallzahlen der komplizierten intraabdominellen Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern b: Hochrechnung mit GKV-Anteil in der deutschen Bevölkerung von 87,67 % GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: 84		

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 von komplizierten IAI 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 (84).

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 7,41 %, 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 (91, 92). Für komplizierte IAI mit MRGN werden für die Jahre 2021 bis 2025 zwischen 4.949 und 6.587 Fällen in der GKV-Population erwartet (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-17: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv der komplizierte IAI von Ceftolozan/Tazobactam für die Jahre 2021 bis 2025

Komplizierte intraabdominelle Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern	
Jahr	GKV-Population^a
2021	4.949
2022	5.316
2023	5.710
2024	6.133
2025	6.587
a: Wachstumsrate zum Vorjahr: 7,41 %, basierend auf den Fallzahlen der komplizierten intraabdominellen Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: 85	

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®)	5.256 ^a	4.608 ^b
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. b: Ermittelte Fallzahl für 2020 anhand der CAGR für die Jahre 2014 bis 2017. CAGR: Compound Annual Growth Rate; DABD: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: 85		

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 komplizierten IAI, 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 komplizierte IAI ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Die in Tabelle 3-18 angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation entspricht der Fallzahl der komplizierten IAI mit MRGN im Jahr 2020, welche anhand der durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate der Fallzahlen von 2014 bis 2017 ermittelt wurde. Es muss einerseits mit einer Überschätzung der Fallzahlen gerechnet werden, da die DABD-Analyse nicht zwangsläufig komplizierte Formen der IAI umfasst, wobei die Wahrscheinlichkeit durch die Erfassung der Infektionen mit 3MRGN oder 4MRGN sehr hoch ist. Es muss andererseits mit einer Unterschätzung der Fallzahlen gerechnet werden, da die DABD-Analyse nicht zwangsläufig Fälle erfasst, die eine kalkulierte Therapie erhalten, für die 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 komplizierten intraabdominellen Infektionen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	4.608
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: 85			

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 01.06.2019 bis zum 15.06.2019 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 zu komplizierten IAI.

Folgende Leitlinien wurden identifiziert und bei der Erstellung von Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 berücksichtigt:

- S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 (3)
- Mazuski et al. – The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection (39)

Weitere Quellen zur Beschreibung des Krankheitsbildes, der Therapiemöglichkeiten und des therapeutischen Bedarfs wurden über eine orientierende Literaturrecherche mit einschlägigen Suchbegriffen (z. B. „komplizierte intraabdominelle Infektionen“, „complicated intra-abdominal Infection“) 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 (42, 48), PEG-Resistenzstudie 2016 (52) und dem Surveillance-Programm des RKI (44) 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 komplizierte IAI in Deutschland sowie die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-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 komplizierte IAI 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 (84, 87, 92).

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. Bodmann K-F. 2010. Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. Der Chirurg;81(1):38-49.
3. 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/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf. Letzter Zugriff am 09.01.2020.
4. Eckmann C. 2016. Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz. Der Chirurg;87(1):26-33.
5. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Gupta SK. 2014. An introduction of Tertiary Peritonitis. Journal of Emergencies, Trauma, and Shock;7(2):121-3.
6. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, Eckmann C, Eggimann P, Guirao X, et al. 2016. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. Intensive Care Medicine;42(8):1234-47.

7. Weigelt JA. 2007. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*;74(Suppl 4):S29–37.
8. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffl WL, Boermeester MA, et al. 2017. Management of intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*;12(22):1-31.
9. Thalhammer F, Grisold, Hörmann C, Krafft P, Krause R, Lass-Flörl C, et al. 2011. Consensus Statement Intraabdominelle Infektionen. *Österreichische ÄrzteZeitung*;2011(Supplementum):1-8.
10. Sartelli M. 2010. A focus on intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*;5(9):1-20.
11. Robert Koch-Institut (RKI) 2016. Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen). Verfügbar unter: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/kiss-definitionen/>. Letzter Zugriff am 20.01.2020.
12. Stock I. Kapitel 2: Allgemeine Infektiologie, S. 23-36, in Stock I. (Hrsg.), Bakterien, Viren, Wirkstoffe. Eschborn: Govi-Verlag; 2009.
13. 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.
14. Bywater R, Silley P, Simjee S. 2006. Antimicrobial breakpoints - Definitions and conflicting requirements. *Veterinary Microbiology*;118(1-2):158-9.
15. Andrews JM. 2001. Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*;48(Suppl 1):5-16.
16. Peeters P, Ryan K, Karve S, Potter D, Baelen E, Rojas-Farreras S, et al. 2019. The impact of initial antibiotic treatment failure. *Infection and Drug Resistance*;12(k.A.):329-43.
17. Alahi MEE, Mukhopadhyay SC. 2017. Detection Methodologies for Pathogen and Toxins. *Sensors*;17(8):1885.
18. Becerra SC, Roy DC, Sanchez CJ, Christy RJ, Burmeister DM. 2016. An optimized staining technique for the detection of Gram positive and Gram negative bacteria within tissue. *BMC Research Notes*;9(k.A.):216.
19. 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.
20. 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.

21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. 1985. APACHE II. Critical Care Medicine;13(10):818-29.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Witte W, Mielke M. 2003. β -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz;46(10):881-90.
27. 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.
28. Moradali MF, Ghods S, Rehm BHA. 2017. Pseudomonas aeruginosa Lifestyle. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology;7(Article 39):1-29.
29. 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.
30. Munita JM, Arias CA. 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiology Spectrum;4(2):1-37.
31. 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.
32. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. 2002. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy;50(4):569-76.
33. Dupont H, Carbon C, Carlet J. 2000. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy;44(8):2028-33.

34. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. 1996. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases*;23(3):486-94.
35. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. 2001. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clinical Infectious Diseases*;33(9):1513-9.
36. Dupont H. 2007. The empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections. *International Journal of Infectious Diseases*;11(Suppl 1):1-6.
37. 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.
38. Leifeld L, Germer CT, Böhm S, Fumoulin FL, Häuser W, Kreis ME, et al. 2014. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit / Divertikulitis. Verfügbar unter: <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/divertikulitis/>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
39. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. 2017. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surgical Infections*;18(1):1-76.
40. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012. Perioperative Antibiotikaphylaxe S1 Leitlinie. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/029-022.html>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
41. Gupta R, Sample C, Bamehriz F, Birch DW. 2006. Infectious complications following laparoscopic appendectomy. *Canadian Journal of Surgery*;49(6):397-400.
42. 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.
43. 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.
44. Robert Koch-Institut (RKI) 2020. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/>. Letzter Zugriff am
45. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B 2016. PEG-Resistenzstudie. Verfügbar unter: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/Abschlussbericht_PEG_Resistenzstudie_2013_Teilprojekt_H.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.

46. Robert Koch-Institut (RKI) 2018. Übersicht Teilnahme an ARS. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Docs/TeilnahmeAnARS.pdf>. Letzter Zugriff am 19.11.2019.
47. 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: Antinfectives Intelligence, Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH; 2016.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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 10.12.2019.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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 10.11.2019.
56. Kresken M 2019. Ergebnistabellen in vitro Daten.[Data on file].
57. MacDougall C, Polk RE. 2005. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clinical Microbiology Reviews;18(4):638-56.

58. 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/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
59. Füssle R. 2011. Principles of antimicrobial therapy [Prinzipien der Antibiotikatherapie]. Anästhesiologie & Intensivmedizin;2011:896-910.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Bundesministerium für Gesundheit (BMG); Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL); Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 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.
64. Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) 2019. About GARDP. Verfügbar unter: <https://www.gardp.org/about/>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
65. 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.
66. 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.
67. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. 2014. Complicated intra-abdominal infections worldwide. World Journal of Emergency Surgery;9(37):1-10.

68. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, van Goor H, et al. 2012. Complicated intra-abdominal infections in Europe. *World Journal of Emergency Surgery*;7(1):36.
69. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Moore EE, Malangoni M, Velmahos G, et al. 2013. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study). *World Journal of Emergency Surgery*;8(1):1-7.
70. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. 2014. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical Care Medicine*;42(8):1749-55.
71. Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, Groeneveld ABJ, Sakr Y, Vincent J-L. 2010. Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Critical Care*;14(2):1-10.
72. Waele JJD, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Barrera Groba C, et al. 2014. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infectious Diseases*;14(420):1-17.
73. Herzog T, Chromik AM, Uhl W. 2010. Treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of multi-drug resistant bacteria. *European Journal of Medical Research*;15(12):525-32.
74. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. 2015. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*;15(k.A.):395.
75. 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.
76. Sader HS, Farrell DJ, Castanheira M, Flamm RK, Jones RN. 2014. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-12). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*;69(10):2713-22.
77. 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.
78. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F, et al. 2014. Ceftolozane/Tazobactam. *Drugs*;74(1):31-51.
79. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); U.S. Department of Health and Human Services 2013. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.

80. Lagacé-Wiens PRS, Nichol KA, Nicolle LE, Decorby MR, McCracken M, Alfa MJ, et al. 2007. ESBL genotypes in fluoroquinolone-resistant and fluoroquinolone-susceptible ESBL-producing *Escherichia coli* urinary isolates in Manitoba. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*;18(2):133-7.
81. Bodmann K-F. 2010. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2010. Mit der Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie eV (PEG):1-92.
82. 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.
83. Zimmermann L 2018. Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung.[Data on file].
84. Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) 2019. Analyse zur Prävalenz nosokomialer Infektionen.[Data on file].
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.

90. 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.
91. 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.
92. 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 3-29 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-18 bis 3-29 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 komplizierten intraabdominellen Infektionen	1 g/0,5 g alle acht Stunden ^b	1 ^c	vier bis 14 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	500 mg bis 2 g alle acht Stunden ^{d, e}	1 ^c	fünf bis 14 Tage ^f
Ceftazidim/Avibactam	Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	2 g/0,5 g alle acht Stunden ^g	1 ^c	fünf bis 14 Tage
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	400 mg zwei- bis dreimal täglich ^{h, i}	1 ^c	fünf bis 14 Tage
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	500 mg bis 750 mg zweimal täglich ^{h, i}	1 ^c	fünf bis 14 Tage
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	500 mg bis 750 mg zweimal täglich ^{h, i}	1 ^c	fünf bis 14 Tage
Ertapenem	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen	1 g einmal täglich ^{j, k}	1 ^c	drei 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)
Fosfomycin ^{l, m}	Akute und chronische Infektionen, insbesondere wenn Penicilline und Cephalosporine nicht gegeben werden können bzw. deren Wirksamkeit aufgrund der Lokalisation der Infektion und der Empfindlichkeit der Erreger nicht ausreicht	6 g bis 20 g in zwei bis drei Einzeldosen ^{d, n}	1 ^c	fünf bis 14 Tage ^f
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	500 mg/500 mg alle sechs Stunden ^{d, o} oder 1.000 mg/1.000 mg alle acht Stunden ^{d, o} oder alle sechs Stunden ^{d, o}	1 ^c	fünf bis 14 Tage ^f
Levofloxacin ^l Parenteral	Erwachsene mit Infektionen ^p	500 g einmal täglich ^q	1 ^c	fünf bis 14 Tage ^f
Levofloxacin ^l Oral	Erwachsene mit Infektionen ^p	500 g einmal täglich ^q	1 ^c	fünf bis 14 Tage ^f
Piperacillin/Tazobactam	Erwachsene und Kinder über 2 Jahre mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	4 g/0,5 g alle acht Stunden ^{d, r}	1 ^c	fünf bis 14 Tage
Tigecyclin	Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	<u>Anfangsdosis</u> 100 mg <u>Erhaltungsdosis</u> 50 mg alle zwölf Stunden ^{h, s}	1 ^c	fünf bis 14 Tage
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. a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch. b: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 1 g/0,5 g + dreimal täglich 0,5 g Metronidazol.				

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)
c: Es wird bei der Antibiotika-Behandlung von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. d: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche. e: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g. f: Bei fehlender Angabe in der Fachinformation wurde eine Spanne von fünf bis 14 Tagen gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 gewählt. g: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g/0,5 g + dreimal täglich 0,5 g Metronidazol. h: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene. i: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 400 mg. j: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche (13 bis 17 Jahre). k: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 1 bis 2 g. l: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der komplizierten IAI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt. m: Sollte gemäß Leitlinie nicht als Monotherapie gegeben werden. Gemäß Fachinformation wird die Verwendung mit einem anderen bakterizid wirkenden Antibiotikum empfohlen, wenn die Notwendigkeit einer Kombination mit anderen Antibiotika besteht. n: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 4 bis 8 g. o: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 1 g. p: Vollständiges Label laut Fachinformation: Erwachsene mit ambulant erworbener Pneumonie, komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen, chronischer bakterieller Prostatitis, Lungenmilzbrand zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung. q: Behandlungsmodus wurde der S2k-Leitlinie entnommen. r: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 4 g/0,5 g. s: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 0,05 bis 0,1 g. cIAI: complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektionen) Quellen: 1-21				

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 (7).

Gemäß Fachinformation ist Ceftolozan/Tazobactam für die Behandlung von komplizierten IAI bei Erwachsenen angezeigt. Ceftolozan/Tazobactam ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) im AWG gegen folgende gramnegative Erreger wirksam: *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* und *P. aeruginosa*. Ceftolozan/Tazobactam wird bei komplizierten IAI in einer Dosierung von 1 g/0,5 g alle acht Stunden als intravenöse Infusion mit einer Infusionsdauer von einer Stunde verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt vier bis 14 Tage. Laut Fachinformation ist Ceftolozan/Tazobactam bei komplizierten IAI in Kombination mit Metronidazol anzuwenden, wenn Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern besteht (7). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 1 g/0,5 g plus dreimal täglich 0,5 g Metronidazol (3).

Angaben zum Behandlungsmodus der zVT: patientenindividuelle antibiotische Therapie

Im Beratungsgespräch vom 11.01.2019 hatte der G-BA eine patientenindividuelle antibiotische Therapie unter Berücksichtigung

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

bestimmt (22). Grundsätzlich kommen, wie in Modul 2 dargestellt, eine Vielzahl an unterschiedlichen Antibiotika für die Behandlung der komplizierten IAI und daher als zVT in Betracht. Die Auswahl der geeigneten Therapie erfolgt hierbei unter Berücksichtigung der Risikofaktoren jedoch stets patientenindividuell. Für die initiale kalkulierte Therapie bei Verdacht auf ESBL-bildende Stämme sind gemäß der S2k-Leitlinie (Breitspektrum-) Carbapeneme, Fosfomycin (keine Monotherapie), Tigecyclin, Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam empfohlen. Besteht der Verdacht auf eine Infektion mit *Pseudomonas* spp., kommen gemäß S2k-Leitlinie Imipenem, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Gentamicin, Amikacin, Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam oder ein Polymyxin in Betracht. (3, 23). Die Auswahl der Fachinformationen für die Angaben in Tabelle 3-20 bis Tabelle 3-29 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 komplizierten intraabdominellen Infektionen in Frage kommen, erfolgte in einer separaten Excel-Datei, die dem Dossier in Anlage 5 beigelegt ist (24).

Meropenem

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Meropenem entsprechen der Empfehlung der Fachinformationen (11, 16). Die Fachinformation wurde exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Meropenem zur Behandlung von komplizierten IAI 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*, *Enterobacter aerogenes* (*E. aerogenes*), *E. cloacae*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), *P. mirabilis*, *Proteus vulgaris* (*P. vulgaris*) und *Serratia marcescens* (*S. marcescens*). Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *Acinetobacter*-Spezies, *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) und *P. aeruginosa*. Zudem ist Meropenem gegen einige Anaerobier wirksam. 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 (11, 16). Bei der Behandlung dieser Infektionen ist eine maximale Tagesdosis von 6 g heranzuziehen. Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g (3). In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S2k-Leitlinie von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (3, 11, 16).

Ceftazidim/Avibactam

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Ceftazidim/Avibactam entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (10).

Gemäß Fachinformation ist Ceftazidim/Avibactam zur Behandlung von komplizierten IAI bei Erwachsenen angezeigt. Ceftazidim/Avibactam ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*. Ceftazidim/Avibactam wird mit einer Dosierung von 2 g/0,5 g alle acht Stunden als intravenöse Infusion mit einer Dauer von zwei Stunden über einen Behandlungszeitraum von fünf bis 14 Tagen verabreicht. Laut Fachinformation ist Ceftazidim/Avibactam bei komplizierten IAI in Kombination mit Metronidazol anzuwenden, wenn erwiesen oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind (10). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g/0,5 g plus dreimal täglich 0,5 g Metronidazol (3).

Ciprofloxacin

Für die Behandlung mit Ciprofloxacin ist eine parenterale und eine orale Gabe möglich. Bei der oralen Gabe ist zwischen Filmtabletten und einer Suspension zu unterscheiden. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Ciprofloxacin entsprechen der Empfehlung der jeweiligen Fachinformation (1, 2, 17-20, 25). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Die parenterale Gabe von Ciprofloxacin ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von intraabdominalen Infektionen bei Erwachsenen angezeigt. Ciprofloxacin ist gemäß Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *Aeromonas* spp., *Brucella* spp., *C. koseri*, *Francisella tularensis* (*F. tularensis*), *Haemophilus ducreyi* (*H. ducreyi*), *H. influenzae*, *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), *N. meningitidis*, *Pasteurella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio* spp. und *Yersinia pestis* (*Y. pestis*). Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *A. baumannii*, *B. cepacia*, *Campylobacter* spp., *C. freundii*, *E. aeoregens*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia* spp., *P. aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens* (*P. fluorescens*) und *S. marcescens*. Zudem ist Ciprofloxacin gegen einige Anaerobier wirksam. Ciprofloxacin wird als intravenöse Infusion mit einer Dosierung von 400 mg zwei- bis dreimal täglich verabreicht (2). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 400 mg (3). Die Behandlungsdauer für durch gramnegative verursachte intraabdominale Infektionen beträgt fünf bis 14 Tage. Es ist jedoch empfohlen schnellstmöglich auf eine orale Behandlung umzusteigen (2).

Die orale Gabe mit Filmtabletten ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von intraabdominalen Infektionen bei Erwachsenen angezeigt. Ciprofloxacin ist gemäß Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *Aeromonas* spp., *Brucella* spp., *C. koseri*, *F. tularensis*, *H. ducreyi*, *H. influenzae*, *Legionella* spp., *M. catarrhalis*, *N. meningitidis*, *Pasteurella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio* spp. und *Y. pestis*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *A. baumannii*, *B. cepacia*, *Campylobacter* spp., *C. freundii*, *E. aeoregens*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia* spp., *P. aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens* (*P. fluorescens*) und *S. marcescens*. Zudem ist Ciprofloxacin gegen einige Anaerobier wirksam. Ciprofloxacin Filmtabletten werden mit einer Dosierung von 500 mg bis 750 mg zweimal täglich verabreicht (17-19, 25). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 400 mg (3). Die Behandlungsdauer für durch gramnegative verursachte intraabdominale Infektionen, einschließlich einer eventuellen anfänglich parenteralen Behandlung, beträgt fünf bis 14 Tage (17-19, 25).

Die orale Gabe mit einer Suspension ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von intraabdominalen Infektionen bei Erwachsenen angezeigt. Ciprofloxacin ist gemäß Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *Aeromonas* spp., *Brucella* spp., *C. koseri*, *F. tularensis*, *H. ducreyi*, *H. influenzae*, *Legionella* spp., *M. catarrhalis*,

N. meningitidis, Pasteurella spp., Salmonella spp., Shigella spp, Vibrio spp. und Y. pestis. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: A. baumannii, B. cepacia, Campylobacter spp., C. freundii, E. aerogenes, E. cloacae, E. coli, K. oxytoca, K. pneumoniae, M. morganii, Neisseria gonorrhoeae (N. gonorrhoeae), P. mirabilis, P. vulgaris, Providencia spp., P. aeruginosa, Pseudomonas fluorescens (P. fluorescens) und S. marcescens. Zudem ist Ciprofloxacin gegen einige Anaerobier wirksam. Ciprofloxacin in Form einer Suspension wird mit einer Dosierung von 500 mg bis 750 mg zweimal täglich verabreicht (1, 20). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 400 mg (3). Die Behandlungsdauer für durch gramnegative verursachte intraabdominale Infektionen, einschließlich einer eventuellen anfänglich parenteralen Behandlung, beträgt fünf bis 14 Tage (1, 20).

Ertapenem

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

Gemäß Fachinformation ist Ertapenem zur Behandlung von IAI bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsenen angezeigt. Ertapenem ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: C. freundii, E. aerogenes, E. cloacae, E. coli, H. influenzae, Haemophilus parainfluenzae (H. parainfluenzae), K. oxytoca, K. pneumoniae, M. catarrhalis, M. morganii, P. mirabilis, P. vulgaris und S. marcescens. Zudem ist Ertapenem gegen den Anaerobier B. fragilis und Spezies der B. fragilis-Gruppe wirksam. Ertapenem wird mit einer Dosierung von 1 g einmal täglich über einen Zeitraum von 30 Minuten infundiert verabreicht (5). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 1 g bis 2 g (3). Die Behandlungsdauer beträgt normalerweise drei bis 14 Tage (5).

Fosfomycin

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

Gemäß Fachinformation ist Fosfomycin zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen angezeigt, insbesondere wenn Penicilline und Cephalosporine nicht gegeben werden können bzw. deren Wirksamkeit aufgrund der Lokalisation der Infektion und der Empfindlichkeit der Erreger nicht ausreicht (6). Fosfomycin ist nicht explizit im AWG zugelassen und wurde auch nicht als zVT bei der Beratung mit dem G-BA identifiziert. Dennoch wird Fosfomycin aufgrund der Empfehlung der aktuellen S2k-Leitlinie zur Vollständigkeit im Dossier mit aufgeführt (3). Fosfomycin ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende gramnegative aerobe Erreger wirksam: C. freundii, E. coli, H. influenzae, N. meningitidis und Salmonella enterica. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: E. aerogenes, E. cloacae, K. oxytoca, K. pneumoniae, P. mirabilis und S. marcescens. Zudem ist Fosfomycin gegen die Anaerobier Fusobacterium spp., Peptococcus spp. und Peptostreptococcus spp. wirksam. Die Gesamttagesdosis für Fosfomycin beträgt 6 bis 16 g, welche in zwei bis drei Einzeldosen verabreicht werden sollte.

Bei schweren Infektionen kann die Tagesdosis bis auf 20 g erhöht werden, weshalb dies als Maximaldosis herangezogen wird (6). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Dosierung von 4 bis 8 g dreimal täglich (3). Fosfomycin wird als intravenöse Infusion je nach Wirkstärke über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten verabreicht. Gemäß S2k-Leitlinie sollte Fosfomycin nicht als Monotherapie gegeben werden (3). Die Fachinformation empfiehlt die Verwendung mit einem anderen bakterizid wirkenden Antibiotikum, wenn die Notwendigkeit einer Kombination mit anderen Antibiotika besteht (6).

In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S2k-Leitlinie von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (3, 6).

Imipenem/Cilastatin

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Imipenem/Cilastatin entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (8). Die Fachinformation wurde exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Imipenem/Cilastatin zur Behandlung von komplizierten IAI 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*. Zudem ist Imipenem/Cilastatin gegen einige Anaerobier wirksam. 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 (8). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 500 mg/500 mg (3). In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S2k-Leitlinie von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (3, 8).

Levofloxacin

Für die Behandlung mit Levofloxacin ist eine parenterale und eine orale Gabe möglich. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Levofloxacin entsprechen der Empfehlung der jeweiligen Fachinformation (12-15). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Die parenterale Gabe von Levofloxacin ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie, komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen, chronischer bakterieller Prostatitis und zur Prophylaxe von Lungenmilzbrand nach einer Exposition und als kurative Behandlung bei Erwachsenen angezeigt (13, 15). Levofloxacin ist nicht explizit im AWG zugelassen und wurde auch nicht als zVT bei der Beratung mit dem G-BA identifiziert. Dennoch wird Levofloxacin

aufgrund der Empfehlung der aktuellen S2k-Leitlinie zur Vollständigkeit im Dossier mit aufgeführt (3). Levofloxacin ist gemäß Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*), *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. oxytoca*, *M. catarrhalis*, *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), *P. vulgaris* und *Providencia rettgeri* (*P. rettgeri*). Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *A. baumannii*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *P. mirabilis*, *Providencia stuartii*, *P. aeruginosa* und *S. marcescens*. Zudem ist Levofloxacin gegen den Anaerobier *B. fragilis* wirksam. Da die Fachinformationen von Levofloxacin keine Dosierungsangabe und Behandlungsdauer für IAI angibt, wird die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie von einmal täglich 500 mg herangezogen (3, 13, 15). Levofloxacin wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die angegebenen Behandlungsdauern in der Fachinformation umfassen die parenterale und die orale Therapie, mit der Anmerkung, dass der Zeitpunkt des Wechsels von intravenöser auf orale Gabe vom Zustand des Patienten abhängt, dieser aber normalerweise bei zwei bis vier Tagen liegt. Da in der Fachinformation keine Behandlungsdauer für IAI angegeben ist, wird die Empfehlung aus der S2k-Leitlinie von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (3).

Die orale Gabe von Levofloxacin ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie, komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen, chronischer bakterieller Prostatitis, unkomplizierter Zystitis, akuter bakterieller Sinusitis, akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Prophylaxe von Lungenmilzbrand nach einer Exposition und als kurative Behandlung bei Erwachsenen angezeigt (12, 14). Levofloxacin ist nicht explizit im AWG zugelassen und wurde auch nicht als zVT bei der Beratung mit dem G-BA identifiziert. Dennoch wird Levofloxacin aufgrund der Empfehlung der aktuellen S2k-Leitlinie zur Vollständigkeit im Dossier mit aufgeführt (3). Levofloxacin ist gemäß Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *E. corrodens*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. oxytoca*, *M. catarrhalis*, *P. multocida*, *P. vulgaris* und *P. rettgeri*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *A. baumannii*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *P. mirabilis*, *Providencia stuartii*, *P. aeruginosa* und *S. marcescens*. Zudem ist Levofloxacin gegen den Anaerobier *Bacteroides fragilis* wirksam. Da die Fachinformationen von Levofloxacin keine Dosierungsangabe und Behandlungsdauer für IAI angibt, wird die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie von einmal täglich 500 mg und die Empfehlung von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (3, 12, 14).

Piperacillin/Tazobactam

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20 für Piperacillin/Tazobactam entsprechen der Empfehlung der Fachinformationen (4, 21). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Piperacillin/Tazobactam zur Behandlung von komplizierten IAI bei Erwachsenen und Kindern über zwei Jahren angezeigt. Piperacillin/Tazobactam ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende 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. morganii, P. vulgaris, Providencia spp., P. aeruginosa und Serratia Spezies. Zudem ist Piperacillin/Tazobactam gegen einige Anaerobier wirksam. Die empfohlene Dosierung im AWG beträgt 4 g/0,5 g alle acht Stunden über einen Behandlungszeitraum von fünf bis 14 Tagen. Piperacillin/Tazobactam wird als intravenöse Infusion mit einer Dauer von über 30 Minuten verabreicht (4). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 4 g/0,5 g (3).

Tigecyclin

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

Gemäß Fachinformation ist Tigecyclin zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen und Kindern ab 8 Jahren angezeigt. Tigecyclin ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: C. freundii, C. koseri, E. coli und K. oxytoca. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: A. baumannii, B. cepacia, E. aerogenes, E. cloacae, K. pneumoniae, M. morganii, Proteus spp., Providencia spp., S. marcescens und Stenotrophomonas maltophilia (S. maltophilia). Zudem ist Tigecyclin gegen einige Anaerobier wirksam. Gemäß Fachinformation ist eine Anfangsdosis von 100 mg gefolgt von einer Dosierung von 50 mg alle zwölf Stunden über einen Zeitraum von fünf bis 14 Tagen empfohlen. Gemäß Fachinformation darf Tigecyclin nur als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion gegeben werden (9). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 0,05 g bis 0,1 g (3).

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 komplizierten intraabdominellen Infektionen	1 g/0,5 g alle acht Stunden ^b	vier bis 14 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	500 mg bis 2 g alle acht Stunden ^{c, d}	fünf bis 14 Tage ^e
Ceftazidim/Avibactam	Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	2 g/0,5 g alle acht Stunden ^f	fünf bis 14 Tage
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	400 mg zwei- bis dreimal täglich ^{g, h}	fünf bis 14 Tage
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	500 mg bis 750 mg zweimal täglich ^{g, h}	fünf bis 14 Tage
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	500 mg bis 750 mg zweimal täglich ^{g, h}	fünf bis 14 Tage
Ertapenem	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen	1 g einmal täglich ^{i, j}	drei bis 14 Tage
Fosfomycin ^{k, l}	Akute und chronische Infektionen, insbesondere wenn Penicilline und Cephalosporine nicht gegeben werden können bzw. deren Wirksamkeit aufgrund der Lokalisation der Infektion und der Empfindlichkeit der Erreger nicht ausreicht	6 g bis 16 g in zwei bis drei Einzeldosen; Schwere Infektionen: 20 g ^{c, m}	fünf bis 14 Tage ^e

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	500 mg/500 mg alle sechs Stunden ^{c, n} oder 1.000 mg/1.000 mg alle acht Stunden ^{c, n} oder alle sechs Stunden ^{c, n}	fünf bis 14 Tage ^e
Levofloxacin ^k Parenteral	Erwachsene mit Infektionen ^o	500 g einmal täglich ^p	fünf bis 14 Tage ^e
Levofloxacin ^k Oral	Erwachsene mit Infektionen ^o	500 g einmal täglich ^p	fünf bis 14 Tage ^e
Piperacillin/Tazobactam	Erwachsene und Kinder über 2 Jahre mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	4 g/0,5 g alle acht Stunden ^{c, q}	fünf bis 14 Tage
Tigecyclin	Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	<u>Anfangsdosis:</u> 100 mg <u>Erhaltungsdosis:</u> 50 mg alle zwölf Stunden ^{g, r}	fünf bis 14 Tage

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.

a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch.

b: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 1 g/0,5 g + dreimal täglich 0,5 g Metronidazol.

c: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche.

d: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g.

e: Bei fehlender Angabe in der Fachinformation wurde eine Spanne von fünf bis 14 Tagen gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 gewählt.

f: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g/0,5 g.

g: Die Dosierung bezieht sich nur auf Erwachsene.

h: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 400 mg.

i: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche (13 bis 17 Jahre).

i: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 1 bis 2 g.

k: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der komplizierten IAI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt.

l: Sollte gemäß Leitlinie nicht als Monotherapie gegeben werden. Gemäß Fachinformation wird die Verwendung mit einem anderen bakterizid wirkenden Antibiotikum empfohlen, wenn die Notwendigkeit einer Kombination mit anderen Antibiotika besteht.

m: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 4 bis 8 g.

n: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 1 g.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
o: Vollständiges Label laut Fachinformation: Erwachsene mit ambulant erworbener Pneumonie, komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen, chronischer bakterieller Prostatitis, Lungenmilzbrand zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung. p: Behandlungsmodus wurde der S2k-Leitlinie entnommen. q: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 4 g/0,5 g. r: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 0,05 bis 0,1 g. cIAI: complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektionen) Quellen: 1-21			

Es ist zu beachten, dass bei dem zu bewertenden Arzneimittel sowie den zVT mit Fallzahlen anstatt von Patientenzahlen gerechnet wurde, wodurch seltene aber mögliche mehrere auftretende komplizierte IAI 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 vier bis 14 Tage (7). 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 (11, 16). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S2k-Leitlinie von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (3). 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/Avibactam

Ceftazidim/Avibactam wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt fünf bis 14 Tage (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.

Ciprofloxacin

Für die Behandlung mit Ciprofloxacin ist eine parenterale (intravenöse Infusion) und eine orale Gabe möglich. Bei der oralen Gabe ist zwischen Filmtabletten und einer Suspension zu unterscheiden. Für die aufgeführten Applikationsformen beträgt die Behandlungsdauer, einschließlich einer eventuellen anfänglich parenteralen Behandlung, fünf bis 14 Tage (1, 2, 17-20, 25). 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.

Ertapenem

Ertapenem wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt drei 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.

Fosfomycin

Fosfomycin wird als intravenöse Infusion verabreicht. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (6). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S2k-Leitlinie von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (3). 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 (8). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S2k-Leitlinie von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (3). 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.

Levofloxacin

Für die Behandlung mit Levofloxacin ist eine parenterale (intravenöse Infusion) und eine orale Gabe mit Filmtabletten möglich. Die angegebenen Behandlungsdauern in der Fachinformation der intravenösen Infusion umfassen die parenterale und die orale Therapie, mit der Anmerkung, dass der Zeitpunkt des Wechsels von intravenöser auf orale Gabe vom Zustand des Patienten abhängt, dieser aber normalerweise bei zwei bis vier Tagen liegt. Da die Fachinformation keine Behandlungsdauer für IAI aufführt, wird die Empfehlung aus der S2k-Leitlinie von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (3, 12-15). 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, 21). 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.

Tigecyclin

Tigecyclin wird als intravenöse Infusion verabreicht. Gemäß Fachinformation beträgt die Behandlungsdauer fünf bis 14 Tage (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.

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

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. Patienten-gruppe	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 komplizierten intra-abdominellen Infektionen	vier bis 14 Tage	<u>3 g/1,5 g Tagesdosis</u> <u>1 g/0,5 g alle 8 Stunden</u> <u>1 g/0,5 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	<u>1 g/0,5 g Pulver</u> vier Tage: 12 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 12 g/6 g bis 42 g/21 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten intra-abdominellen Infektionen	fünf bis 14 Tage ^b	<u>1,5 g Tagesdosis</u> <u>500 mg alle 8 Stunden</u> <u>500 mg Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg Pulver</u> fünf Tage: 15 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> fünf Tage: 15 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 7,5 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> fünf Tage: 60 Durchstechflaschen 14 Tage: 168 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> fünf Tage: 30 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 30 g bis 84 g
Ceftazidim/Avibactam	Erwachsene mit komplizierten intra-abdominellen Infektionen (cIAI)	fünf bis 14 Tage	<u>6 g/1,5 g Tagesdosis</u> <u>2 g/0,5 g alle 8 Stunden</u> <u>2 g/0,5 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	<u>2 g/0,5 g Pulver</u> fünf Tage: 15 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 30 g/7,5 g bis 84 g/21 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit intra-abdominalen Infektionen	fünf bis 14 Tage	<u>800 mg Tagesdosis</u> <u>400 mg alle 12 Stunden</u> <u>100 mg Infusionslösung</u> = 4 Flaschen pro Gabe = 8 Flaschen pro Tag <u>200 mg Infusionslösung</u> = 2 Flaschen pro Gabe = 4 Flaschen pro Tag <u>400 mg Infusionslösung</u> = 1 Flasche pro Gabe = 2 Flaschen pro Tag	<u>100 mg Infusionslösung</u> fünf Tage: 40 Flaschen 14 Tage: 112 Flaschen <u>200 mg Infusionslösung</u> fünf Tage: 20 Flaschen 14 Tage: 56 Flaschen <u>400 mg Infusionslösung</u> fünf Tage: 10 Flaschen 14 Tage: 28 Flaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 4 g bis 11,2 g
			<u>1,2 g Tagesdosis</u> <u>400 mg alle 8 Stunden</u> <u>100 mg Infusionslösung</u> = 4 Flaschen pro Gabe = 12 Flaschen pro Tag <u>200 mg Infusionslösung</u> = 2 Flaschen pro Gabe = 6 Flaschen pro Tag <u>400 mg Infusionslösung</u> = 1 Flasche pro Gabe = 3 Flaschen pro Tag	<u>100 mg Infusionslösung</u> fünf Tage: 60 Flaschen 14 Tage: 168 Flaschen <u>200 mg Infusionslösung</u> fünf Tage: 30 Flaschen 14 Tage: 84 Flaschen <u>400 mg Infusionslösung</u> fünf Tage: 15 Flaschen 14 Tage: 42 Flaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 6 g bis 16,8 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit intra-abdominalen Infektionen	fünf bis 14 Tage	<u>1 g Tagesdosis</u> <u>500 mg alle 12 Stunden</u> <u>100 mg Filmtabletten</u> = 5 Filmtabletten pro Gabe = 10 Filmtabletten pro Tag <u>250 mg Filmtabletten</u> = 2 Filmtabletten pro Gabe = 4 Filmtabletten pro Tag <u>500 mg Filmtabletten</u> = 1 Filmtablette pro Gabe = 2 Filmtabletten pro Tag	<u>100 mg Filmtabletten</u> fünf Tage: 50 Filmtabletten 14 Tage: 140 Filmtabletten <u>250 mg Filmtabletten</u> fünf Tage: 20 Filmtabletten 14 Tage: 56 Filmtabletten <u>500 mg Filmtabletten</u> fünf Tage: 10 Filmtabletten 14 Tage: 28 Filmtabletten Jahresdurchschnittsverbrauch: 5 g bis 14 g
			<u>1,5 g Tagesdosis</u> <u>750 mg alle 12 Stunden</u> <u>250 mg Filmtabletten</u> = 3 Filmtabletten pro Gabe = 6 Filmtabletten pro Tag <u>750 mg Filmtabletten</u> = 1 Filmtablette pro Gabe = 2 Filmtabletten pro Tag <u>Weitere Möglichkeiten</u> = 1 Filmtablette à 500 mg + 1 Filmtablette à 250 mg pro Gabe	<u>250 mg Filmtabletten</u> fünf Tage: 30 Filmtabletten 14 Tage: 84 Filmtabletten <u>750 mg Filmtabletten</u> fünf Tage: 10 Filmtabletten 14 Tage: 28 Filmtabletten <u>Weitere Möglichkeiten</u> fünf Tage: 10 Filmtabletten à 500 mg + 10 Filmtabletten à 250 mg 14 Tage: 28 Filmtabletten à 500 mg + 28 Filmtabletten à 250 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 7,5 g bis 21 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
			= 2 Filmtabletten à 500 mg + 2 Filmtabletten à 250 mg pro Tag	
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit intra-abdominalen Infektionen	fünf bis 14 Tage	<u>1 g Tagesdosis</u> <u>500 mg alle 12 Stunden</u> <u>Saft 5 %</u> = 10 ml pro Gabe = 20 ml pro Tag <u>Saft 10 %</u> = 5 ml pro Gabe = 10 ml pro Tag	<u>Saft 5 %</u> fünf Tage: 100 ml 14 Tage: 280 ml <u>Saft 10 %</u> fünf Tage: 50 ml 14 Tage: 140 ml Jahresdurchschnittsverbrauch: 5 g bis 14 g
			<u>1,5 g Tagesdosis</u> <u>750 mg alle 12 Stunden</u> <u>Saft 5 %</u> = 15 ml pro Gabe = 30 ml pro Tag <u>Saft 10 %</u> = 7,5 ml pro Gabe = 15 ml pro Tag	<u>Saft 5 %</u> fünf Tage: 150 ml 14 Tage: 420 ml <u>Saft 10 %</u> fünf Tage: 75 ml 14 Tage: 210 ml Jahresdurchschnittsverbrauch: 7,5 g bis 21 g
Ertapenem	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intra-abdominellen Infektionen	drei bis 14 Tage	<u>1 g Tagesdosis</u> <u>1 g alle 24 Stunden</u> <u>1 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 1 Durchstechflasche pro Tag	<u>1 g Pulver</u> drei Tage: drei Durchstechflaschen 14 Tage: 14 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 3 g bis 14 g
Fosfomycin ^{c, d}		fünf bis 14 Tage ^b	<u>6 g Tagesdosis</u> <u>3 g alle 12 Stunden</u> <u>2 g Pulver</u> = 2 Flaschen pro Gabe = 4 Flaschen pro Tag	<u>2 g Pulver</u> fünf Tage: 20 Flaschen 14 Tage: 56 Flaschen <u>3 g Pulver</u> fünf Tage: 10 Flaschen 14 Tage: 28 Flaschen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
	Akute und chronische Infektionen, insbesondere wenn Penicilline und Cephalosporine nicht gegeben werden können bzw. deren Wirksamkeit aufgrund der Lokalisation der Infektion und der Empfindlichkeit der Erreger nicht ausreicht		<u>3 g Pulver</u> = 1 Flasche pro Gabe = 2 Flaschen pro Tag <u>5 g Pulver</u> = 1 Flasche pro Gabe = 2 Flaschen pro Tag <u>8 g Pulver</u> = 1 Flasche pro Gabe = 2 Flaschen pro Tag	<u>5 g Pulver</u> fünf Tage: 10 Flaschen 14 Tage: 28 Flaschen <u>8 g Pulver</u> fünf Tage: 10 Flaschen 14 Tage: 28 Flaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 30 g bis 84 g
			<u>6 g Tagesdosis</u> <u>2 g alle 8 Stunden</u> <u>2 g Pulver</u> = 1 Flasche pro Gabe = 3 Flaschen pro Tag <u>3 g Pulver</u> = 1 Flasche pro Gabe = 3 Flaschen pro Tag <u>5 g Pulver</u> = 1 Flasche pro Gabe = 3 Flaschen pro Tag <u>8 g Pulver</u> = 1 Flasche pro Gabe = 3 Flaschen pro Tag	<u>2 g Pulver</u> fünf Tage: 15 Flaschen 14 Tage: 42 Flaschen <u>3 g Pulver</u> fünf Tage: 15 Flaschen 14 Tage: 42 Flaschen <u>5 g Pulver</u> fünf Tage: 15 Flaschen 14 Tage: 42 Flaschen <u>8 g Pulver</u> fünf Tage: 15 Flaschen 14 Tage: 42 Flaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 30 g bis 84 g
			<u>20 g Tagesdosis</u> <u>10 g alle 12 Stunden</u> <u>2 g Pulver</u> = 5 Flaschen pro Gabe = 10 Flaschen pro Tag	<u>2 g Pulver</u> fünf Tage: 50 Flaschen 14 Tage: 140 Flaschen <u>3 g Pulver</u> fünf Tage: 40 Flaschen 14 Tage: 112 Flaschen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)
			<u>3 g Pulver</u> = 4 Flaschen pro Gabe = 8 Flaschen pro Tag <u>5 g Pulver</u> = 2 Flaschen pro Gabe = 4 Flaschen pro Tag <u>8 g Pulver</u> = 2 Flaschen pro Gabe = 4 Flaschen pro Tag	<u>5 g Pulver</u> fünf Tage: 20 Flaschen 14 Tage: 56 Flaschen <u>8 g Pulver</u> fünf Tage: 20 Flaschen 14 Tage: 56 Flaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 100 g bis 280 g
			<u>20 g Tages-dosis</u> <u>6,67 g alle 8 Stunden</u> <u>2 g Pulver</u> = 4 Flaschen pro Gabe = 12 Flaschen pro Tag <u>3 g Pulver</u> = 3 Flaschen pro Gabe = 9 Flaschen pro Tag <u>5 g Pulver</u> = 2 Flaschen pro Gabe = 6 Flaschen pro Tag <u>8 g Pulver</u> = 1 Flasche pro Gabe = 3 Flaschen pro Tag	<u>2 g Pulver</u> fünf Tage: 60 Flaschen 14 Tage: 168 Flaschen <u>3 g Pulver</u> fünf Tage: 45 Flaschen 14 Tage: 126 Flaschen <u>5 g Pulver</u> fünf Tage: 30 Flaschen 14 Tage: 84 Flaschen <u>8 g Pulver</u> fünf Tage: 15 Flaschen 14 Tage: 42 Flaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 100 g bis 280 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)
Imipenem/ Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten intra-abdominellen Infektionen	fünf bis 14 Tage ^b	<u>2.000 mg/</u> <u>2.000 mg Tagesdosis</u> <u>500 mg/</u> <u>500 mg alle</u> <u>6 Stunden</u> <u>500 mg/500 mg</u> <u>Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 4 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg/500 mg Pulver</u> fünf Tage: 20 Durchstechflaschen 14 Tage: 56 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 10 g/10 g bis 28 g/28 g
			<u>3.000 mg/</u> <u>3.000 mg Tagesdosis</u> <u>1.000 mg/</u> <u>1.000 mg alle</u> <u>8 Stunden</u> <u>500 mg/500 mg</u> <u>Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg/500 mg Pulver</u> fünf Tage: 30 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 15 g/15 g bis 42 g/42 g
			<u>4.000 mg/</u> <u>4.000 mg Tagesdosis</u> <u>1.000 mg/</u> <u>1.000 mg alle</u> <u>6 Stunden</u> <u>500 mg/</u> <u>500 mg Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 8 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg/500 mg Pulver</u> fünf Tage: 40 Durchstechflaschen 14 Tage: 112 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 20 g/20 g bis 56 g/56 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)
Levofloxacin ^c Parenteral	Erwachsene mit Infektionen ^e	fünf bis 14 Tage ^b	<u>500 mg Tagesdosis</u> <u>500 mg alle 24 Stunden</u> <u>250 mg Infusionslösung</u> = 2 Infusionslösungen pro Gabe = 2 Infusionslösungen pro Tag <u>500 mg Infusionslösung</u> = 1 Infusionslösung pro Gabe = 1 Infusionslösungen pro Tag	<u>250 mg Infusionslösung</u> fünf Tage: 10 Infusionslösungen 14 Tage: 28 Infusionslösungen <u>500 mg Infusionslösung</u> fünf Tage: 5 Infusionslösungen 14 Tage: 14 Infusionslösungen Jahresdurchschnittsverbrauch: 2,5 g bis 7 g
Levofloxacin ^c Oral	Erwachsene mit Infektionen ^e	fünf bis 14 Tage ^b	<u>500 mg Tagesdosis</u> <u>500 mg alle 24 Stunden</u> <u>250 mg Filmtabletten</u> = 2 Filmtabletten pro Gabe = 2 Filmtabletten pro Tag <u>500 mg Filmtabletten</u> = 1 Filmtablette pro Gabe = 1 Filmtablette pro Tag	<u>250 mg Filmtabletten</u> fünf Tage: 10 Filmtabletten 14 Tage: 28 Filmtabletten <u>500 mg Filmtabletten</u> fünf Tage: 5 Filmtabletten 14 Tage: 14 Filmtabletten Jahresdurchschnittsverbrauch: 2,5 g bis 7 g
Piperacillin/ Tazobactam	Erwachsene und Kinder über 2 Jahre mit komplizierten intra-abdominellen Infektionen	fünf bis 14 Tage	<u>12 g/1,5 g Tagesdosis</u> <u>4 g/0,5 g alle 8 Stunden</u> <u>2 g/0,25 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag	<u>2 g/0,25 g Pulver</u> fünf Tage: 30 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen <u>4 g/0,5 g Pulver</u> fünf Tage: 15 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 60 g/7,5 g bis 168 g/21 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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)
			<u>4 g/0,5 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	
Tigecyclin ^f	Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren mit komplizierten intra-abdominellen Infektionen (cIAI)	fünf bis 14 Tage	<u>100 mg Tagesdosis</u> <u>100 mg Anfangsdosis</u> <u>50 mg Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 2 Durchstechflaschen pro Tag <u>50 mg alle 12 Stunden</u> <u>50 mg Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 2 Durchstechflaschen pro Tag	<u>50 mg Pulver</u> fünf Tage: 12 Durchstechflaschen 14 Tage: 30 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 0,6 g bis 1,5 g

a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch.

b: Bei fehlender Angabe in der Fachinformation wurde eine Spanne von fünf bis 14 Tagen gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 gewählt.

c: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der komplizierten IAI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt.

d: Sollte gemäß Leitlinie nicht als Monotherapie gegeben werden. Gemäß Fachinformation wird die Verwendung mit einem anderen bakterizid wirkenden Antibiotikum empfohlen, wenn die Notwendigkeit einer Kombination mit anderen Antibiotika besteht.

e: Vollständiges Label laut Fachinformation: Erwachsene mit ambulant erworbener Pneumonie, komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen, chronischer bakterieller Prostatitis, Lungenmilzbrand zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung.

f: Die Berechnung erfolgte unter der Annahme, dass die Initialdosis vorab zusätzlich zur Erhaltungsdosis gegeben wird.

cIAI: complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektionen)

Quellen: 1-21

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. 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 1 g/0,5 g dreimal täglich. Der Verbrauch pro Gabe entspricht einer Durchstechflasche à 1 g/0,5 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht drei Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g. Die Behandlungsdauer beträgt vier bis 14 Tage (7).

Bei einer Behandlungsdauer von vier Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von zwölf Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g. Bei einer Dosierung von 1 g/0,5 g dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von vier bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 12 g/6 g bis 42 /21 g Ceftolozan/Tazobactam bzw. von zwölf bis 42 Durchstechflaschen.

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 (11, 16). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S2k-Leitlinie von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (3).

Die empfohlene Dosierung von Meropenem beträgt 0,5 g bis zu 2 g alle acht Stunden bei bestimmten und sehr schweren Infektionen (11, 16). 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 fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 15 bis 60 Durchstechflaschen à 500 mg oder 15 bis 30 Durchstechflaschen à 1 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 bis 168 Durchstechflaschen à 500 mg oder 42 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g. Bei einer Dosierung von 0,5 g bis 2 g dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7,5 g bis 84 g Meropenem bzw. von 15 bis 168 Durchstechflaschen à 0,5 g oder 15 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.

Ceftazidim/Avibactam

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

Die empfohlene Dosierung von Ceftazidim/Avibactam beträgt 2 g/0,5 g alle acht Stunden. Der Verbrauch pro Gabe entspricht einer Durchstechflasche à 2 g/0,5 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht drei Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g. Die Behandlungsdauer beträgt fünf bis 14 Tage (10).

Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 15 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g. Bei einer Dosierung von 2 g/0,5 g dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 30 g/7,5 g bis 84 g/21 g Ceftazidim/Avibactam bzw. von 15 bis 42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g.

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

Ciprofloxacin

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

Für die parenterale Gabe ist gemäß Fachinformation eine Dosis von 400 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen (2). Der Verbrauch pro Gabe entspricht vier Flaschen à 100 mg, zwei Flaschen à 200 mg oder einer Flasche à 400 mg. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht acht bis zwölf Flaschen à 100 mg, vier bis sechs Flaschen à 200 mg oder zwei bis drei Flaschen à 400 mg. Die Behandlungsdauer beträgt fünf bis 14 Tage. Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 40 bis 60 Flaschen à 100 mg,

20 bis 30 Flaschen à 200 mg oder zehn bis 15 Flaschen à 400 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 112 bis 168 Flaschen à 100 mg, 56 bis 84 Flaschen à 200 mg oder 28 bis 42 Flaschen à 400 mg. Bei einer Dosierung von 400 mg zwei- bis dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4 g bis 16,8 g Ciprofloxacin bzw. von 40 bis 168 Flaschen à 100 mg, 20 bis 84 Flaschen à 200 mg oder zehn bis 42 Flaschen à 400 mg. Die Flaschen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Ciprofloxacin für die zu verabreichende Dosis komplett verbraucht, wodurch sich kein Verwurf ergibt.

Für die orale Gabe mit Filmtabletten ist gemäß Fachinformation eine Dosis von 500 mg bis 750 mg alle zwölf Stunden empfohlen (17-19, 25). Der Verbrauch pro Gabe entspricht fünf Filmtabletten à 100 mg, zwei bis drei Filmtabletten à 250 mg oder einer Filmtablette à 500 mg oder 750 mg. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht zehn Filmtabletten à 100 mg, vier bis sechs Filmtabletten à 250 mg oder zwei Filmtabletten à 500 mg oder 750 mg. Alternativ können auch zwei Filmtabletten à 500 mg mit zwei Filmtabletten à 250 mg kombiniert werden. Die Behandlungsdauer beträgt fünf bis 14 Tage. Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von zehn Filmtabletten à 500 mg oder 750 mg bis 50 Filmtabletten à 100 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 28 Filmtabletten à 500 mg oder 750 mg bis 140 Filmtabletten à 100 mg. Bei einer Dosierung von 500 mg bis 750 mg alle zwölf Stunden und einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5 g bis 21 g Ciprofloxacin bzw. von 50 bis 140 Filmtabletten à 100 mg oder zehn bis 28 Filmtabletten à 500 mg bzw. 750 mg.

Für die orale Gabe mit einer Suspension ist gemäß Fachinformation eine Dosis von 500 mg bis 750 mg alle zwölf Stunden empfohlen (1, 20). Der Verbrauch pro Gabe entspricht 10 ml bis 15 ml des 5 % Saftes oder 5 ml bis 7,5 ml des 10 % Saftes. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht 20 ml bis 30 ml des 5 % Saftes oder 10 ml bis 15 ml des 10 % Saftes. Die Behandlungsdauer beträgt fünf bis 14 Tage. Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 100 ml bis 150 ml des 5 % Saftes oder 50 ml bis 75 ml des 10 % Saftes. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 280 ml bis 420 ml des 5 % Saftes oder 140 ml bis 210 ml des 10 % Saftes. Bei einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5 g bis 21 g Ciprofloxacin bzw. von 100 bis 420 ml des 5 % Saftes oder 50 bis 210 ml des 10 % Saftes.

Ertapenem

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

Die empfohlene Dosierung von Ertapenem beträgt 1 g einmal täglich. Der Verbrauch pro Gabe und pro Behandlungstag entspricht einer Durchstechflasche à 1 g. Die Behandlungsdauer beträgt drei bis 14 Tage (5).

Bei einer Behandlungsdauer von drei Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von drei Durchstechflaschen à 1 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14 Durchstechflaschen à 1 g. Bei einer Dosierung von 1 g einmal täglich und einer Behandlungsdauer von drei bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3 g bis 14 g Ertapenem bzw. von drei bis 14 Durchstechflaschen à 1 g.

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

Fosfomycin

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Fosfomycin aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-22 ermittelt. Die Behandlungsdauer ist der Fachinformation nicht zu entnehmen (6). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S2k-Leitlinie von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen. Fosfomycin sollte gemäß Leitlinie nicht als Monotherapie gegeben werden (3). Gemäß Fachinformation wird die Verwendung mit einem anderen bakterizid wirkenden Antibiotikum empfohlen, wenn die Notwendigkeit einer Kombination mit anderen Antibiotika besteht (6). Tabelle 3-22 zeigt den Verbrauch von Fosfomycin als Monotherapie.

Die empfohlene Dosierung von Fosfomycin beträgt 6 g bis zu 20 g aufgeteilt in zwei bis drei Einzeldosen (6). Der Verbrauch pro Gabe entspricht zwei bis fünf Flaschen à 2 g, einer bis vier Flaschen à 3 g oder einer bis zwei Flaschen à 5 g oder à 8 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht drei bis zwölf Flaschen à 2 g, zwei bis neun Flaschen à 3 g, zwei bis sechs Flaschen à 5 g oder zwei bis vier Flaschen à 8 g.

Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 15 bis 60 Flaschen à 2 g, zehn bis 45 Flaschen à 3 g, zehn bis 30 Flaschen à 5 g oder zehn bis 20 Flaschen à 8 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 bis 168 Flaschen à 2 g, 28 bis 126 Flaschen à 3 g, 28 bis 84 Flaschen à 5 g oder 28 bis 56 Flaschen à 8 g. Bei einer Tagesdosis von 6 g bis 20 g und einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 30 g bis 280 g Fosfomycin bzw. von 15 bis 168 Flaschen à 2 g, zehn bis 126 Flaschen à 3 g, zehn bis 84 Flaschen à 5 g oder zehn bis 56 Flaschen à 8 g.

Die Flaschen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Fosfomycin 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.

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. Die Behandlungsdauer ist der Fachinformation

nicht zu entnehmen (8). Dementsprechend wird die Empfehlung aus der S2k-Leitlinie von fünf bis 14 Tagen als Behandlungsdauer herangezogen (3).

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. 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 (8).

Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 20 bis 40 Durchstechflaschen à 500 mg/500 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich 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 fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch 10 g/10 g bis 56/56 g Imipenem/Cilastatin bzw. von 20 bis 112 Durchstechflaschen à 500 mg/500 mg.

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

Levofloxacin

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

Für die parenterale Gabe (intravenöse Infusion) wurde gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie eine Dosierung von 500 mg einmal täglich über eine Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen herangezogen (3). Der Verbrauch pro Gabe und pro Behandlungstag entspricht zwei Infusionslösungen à 250 mg oder einer Infusionslösung à 500 mg. Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von zehn Infusionslösungen à 250 mg oder fünf Infusionslösungen à 500 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 28 Infusionslösungen à 250 mg oder 14 Infusionslösungen à 500 mg. Bei einer Dosierung von 500 mg einmal täglich und einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2,5 g bis 7 g Levofloxacin bzw. von zehn bis 28 Infusionslösungen à 250 mg oder fünf bis 14 Infusionslösungen à 500 mg. Die Infusionslösungen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Levofloxacin für die zu verabreichende Dosis komplett verbraucht, wodurch sich kein Verwurf ergibt.

Für die orale Gabe wurde gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie eine Dosierung von 500 mg einmal täglich über eine Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen herangezogen (3). Der Verbrauch pro Gabe und pro Behandlungstag entspricht zwei Filmtabletten à 250 mg oder einer Filmtablette à 500 mg. Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von zehn Filmtabletten à 250 mg oder fünf Filmtabletten à 500 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von

28 Filmtabletten à 250 mg oder 14 Filmtabletten à 500 mg. Bei einer Dosierung von 500 mg einmal täglich und einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 2,5 g bis 7 g Levofloxacin bzw. von zehn bis 28 Filmtabletten à 250 mg oder fünf bis 14 Filmtabletten à 500 mg.

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 acht Stunden. Der Verbrauch pro Gabe entspricht zwei Durchstechflaschen à 2 g/0,25 g oder einer Durchstechflasche à 4 g/0,5 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht sechs Durchstechflaschen à 2 g/0,25 g oder drei Durchstechflaschen à 4 g/0,5 g. Die Behandlungsdauer beträgt fünf bis 14 Tage (4).

Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 30 Durchstechflaschen à 2 g/0,25 g oder 15 Durchstechflaschen à 4 g/0,5 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 84 Durchstechflaschen à 2 g/0,25 g oder 42 Durchstechflaschen à 4 g/0,5 g. Bei einer Dosierung von 4 g/0,5 g alle acht Stunden und einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 60 g/7,5 g bis 168 g/21 g Piperacillin/Tazobactam bzw. von 30 bis 84 Durchstechflaschen à 2 g/0,25 g oder 15 bis 42 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.

Tigecyclin

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

Gemäß Fachinformation ist eine Anfangsdosis von 100 mg gefolgt von 50 mg alle zwölf Stunden empfohlen. Der Verbrauch bei der Anfangsdosis entspricht zwei Durchstechflaschen à 50 mg und bei der Erhaltungsdosis pro Gabe einer Durchstechflasche à 50 mg. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht zwei Durchstechflaschen à 50 mg. Die Behandlungsdauer beträgt fünf bis 14 Tage (9).

Ausgehend davon, dass die Anfangsdosis vorab zusätzlich zur Erhaltungsdosis verabreicht wird, ergibt sich bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von zwölf Durchstechflaschen à 50 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 30 Durchstechflaschen à 50 mg. Bei einer Anfangsdosis von 100 mg gefolgt von einer Dosierung von 50 mg alle zwölf Stunden und einer

Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 0,6 g bis 1,5 g Tigecyclin bzw. von zwölf bis 30 Durchstechflaschen à 50 mg.

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

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

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 (Zerbaxa® 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats, 10 Stück)	1.088,85 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
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

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
Ceftazidim/Avibactam	PZN: 11722802 1.368,50 € ^a (Zavicefta® 2 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 10 Stück)	1.368,50 € ^a
Ciprofloxacin Parenteral	PZN: 3277601 70,39 € ^a (Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml KabiPac Infusionslösung, 10 Stück)	70,39 € ^a
	PZN: 3277618 70,47 € ^a (Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml Kabi Infusionslösung, 10 Stück)	70,47 € ^a
	PZN: 3277624 141,13 € ^a (Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml Kabi Infusionslösung, 10 Stück)	141,13 € ^a
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	PZN: 4954067 0,42 € ^b (Cipro-1A Pharma® 100 mg Filmtabletten, 6 Stück)	0,42 € ^b
	PZN: 10410762 3,51 € ^b (Ciprofloxacin HEC Pharm 250 mg Filmtabletten, 28 Stück)	3,51 € ^b
	PZN: 10410816 6,76 € ^b (Ciprofloxacin HEC Pharm 500 mg Filmtabletten, 28 Stück)	6,76 € ^b
	PZN: 10410839 7,21 € ^b (Ciprofloxacin HEC Pharm 750 mg Filmtabletten, 20 Stück)	7,21 € ^b
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	PZN: 497199 64,53 € ^b (Ciprobay® Saft 5 %, 100 ml)	64,53 € ^b
	PZN: 497207 119,40 € ^b (Ciprobay® Saft 10%, 100 ml)	119,40 € ^b
Ertapenem	PZN: 02648320 55,34 € ^a (INVANZ® 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück)	55,34 € ^a
Fosfomycin	PZN: 332736 183,26 € ^a (INFECTOFOFOS® 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	183,26 € ^a
	PZN: 332765 255,85 € ^a (INFECTOFOFOS® 3 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	255,85 € ^a
	PZN: 332825 416,50 € ^a (INFECTOFOFOS® 5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	416,50 € ^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
	PZN: 106997 666,40 € ^a (INFECTOFOFOS® 8 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	666,40 € ^a
Imipenem/Cilastatin	PZN: 5463006 156,07 € ^a (Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	156,07 € ^a
Levofloxacin Parenteral	PZN: 13650076 80,21 € ^b (Levofloxacin Dr. Eberth 5 mg/ml 250 mg Infusionslösung, 5 Stück)	80,21 € ^b
	PZN: 13914693 380,80 € ^b (Levofloxacin Amneal 5 mg/ml Infusionslösung, 500 mg, 20 Stück)	380,80 € ^b
Levofloxacin Oral	PZN: 7715050 0,80 € ^b (Levofloxacin-1A Pharma® 250 mg Filmdabletten, 5 Stück)	0,80 € ^b
	PZN: 10387974 3,65 € ^a (Levofloxacin Denk 500 mg Filmdabletten, 10 Stück)	3,65 € ^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 (Piperacillin/Tazobactam Puren 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 12 Stück)	220,92 € ^b
Tigecyclin	PZN: 12978478 618,80 € ^b (Tigecyclin-ratiopharm® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	618,80 € ^b
a: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 %. b: Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 % GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch Stand der LAUER-TAXE: 16.12.2019 Quelle: 26		

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 (26). Da das zu bewertende Arzneimittel, sowie alle zVT 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 pharmazeutischer Unternehmer (APU) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer herangezogen. Rabatte nach § 130 und § 130a wurden nicht berücksichtigt. Es wurde jeweils die wirtschaftlichste Packung je 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 oder nicht benötigte Tabletten in stationären Behandlungseinrichtungen für den Folgepatienten verwendet werden.

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

Der Klinik-EK für eine Packung Zerbaxa® beträgt 915,00 € 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.

Ceftazidim/Avibactam

Der Klinik-EK für eine Packung Zavicefta® mit zehn Stück 2 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats beträgt 1.150,00 € (Stand: 16.12.2019). Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer für eine Packung mit zehn Stück 2 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ergeben sich Kosten für die GKV von 1.368,50 €.

Ciprofloxacin

Für die parenterale Gabe sind die wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungen Ciprofloxacin Kabi der Wirkstärke 100 mg, 200 mg und 400 mg mit jeweils zehn Stück. Für alle Packungen wurde der Klinik-EK aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Der Klinik-EK beträgt für eine Packung mit zehn Stück à 100 mg/50 ml Infusionslösung 59,15 €, für eine Packung mit zehn Stück à 200 mg/100 ml Infusionslösung 59,22 € und für eine Packung mit zehn Stück à 400 mg/200 ml Infusionslösung 118,60 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 70,39 € pro Packung mit zehn Stück à 100 mg/50 ml Infusionslösung, 70,47 € pro Packung mit zehn Stück à

200 mg/100 ml Infusionslösung und 141,13 € für eine Packung mit zehn Stück à 400 mg/200 ml Infusionslösung.

Für die orale Gabe mit Filmtabletten ist die wirtschaftlichste Packung für die 100 mg Wirkstärke Cipro-1A Pharma® mit sechs Stück, für die 250 mg Wirkstärke Ciprofloxacin HEC Pharm mit 28 Stück, für die 500 mg Wirkstärke Ciprofloxacin HEC Pharm mit 28 Stück und für die 750 mg Wirkstärke Ciprofloxacin HEC Pharm mit 20 Stück. Für alle Packungen wurde der APU aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Der APU beträgt für eine Packung 100 mg Filmtabletten mit sechs Stück 0,35 €, für eine Packung 250 mg Filmtabletten mit 28 Stück 2,95 €, für eine Packung 500 mg Filmtabletten mit 28 Stück 5,68 € und für eine Packung 750 mg Filmtabletten mit 20 Stück 6,06 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 0,42 € für eine Packung mit sechs Stück 100 mg Filmtabletten, 3,51 € für eine Packung mit 28 Stück 250 mg Filmtabletten, 6,76 € für eine Packung mit 28 Stück 500 mg Filmtabletten und 7,21 € für eine Packung mit 20 Stück 750 mg Filmtabletten.

Für die orale Gabe mit einer Suspension ist die wirtschaftlichste Packung für die 250 mg/5 ml Wirkstärke Ciprobay Saft 5 % mit 100 ml und für 500 mg/5 ml Wirkstärke Ciprobay Saft 10 % mit 100 ml. Für beide Packungen wurde der APU aus der LAUER-TAXE (Stand 16.12.2019) berücksichtigt. Dieser beträgt für den 5 % Saft mit 100 ml 54,23 € und für den 10 % Saft mit 100 ml 100,34 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich somit Kosten für die GKV von 64,53 € für den 5 % Saft mit 100 ml und 119,40 € für den 10 % Saft mit 100 ml.

Ertapenem

Der Klinik-EK für eine Packung INVANZ® mit einem Stück 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 46,50 € (Stand: 16.12.2019). Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer für eine Packung mit einem Stück 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ergeben sich Kosten für die GKV von 55,34 €.

Fosfomycin

Die wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungen sind INFECTOFOFOS® der Wirkstärke 2 g, 3 g, 5 g und 8 g mit jeweils zehn Stück. Für alle Packungen wurde der Klinik-EK aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Der Klinik-EK beträgt für eine Packung mit zehn Stück à 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 154,00 €, für eine Packung mit zehn Stück à 3 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 215,00 €, für eine Packung mit zehn Stück à 5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 350,00 € und für eine Packung mit zehn Stück à 8 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 560,00 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 183,26 € pro Packung mit zehn Stück 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 255,85 € pro Packung mit zehn Stück 3 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 416,50 € pro Packung mit zehn Stück 5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und 666,40 € pro Packung mit zehn Stück 8 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

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.

Levofloxacin

Für die parenterale Gabe ist die wirtschaftlichste Packung der 250 mg Wirkstärke Levofloxacin Dr. Eberth 5 mg/ml 250 mg Infusionslösung mit fünf Stück und für die 500 mg Wirkstärke Levofloxacin Amneal 5 mg/ml 500 mg Infusionslösung mit 20 Stück. Für beide Packungen wurde der APU aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Dieser beträgt für die 250 mg Infusionslösung 67,40 € und für die 500 mg Infusionslösung 320,00 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 80,21 € für eine Packung à fünf Stück 5 mg/ml 250 mg Infusionslösung und 380,80 € für eine Packung à 20 Stück 5 mg/ml 500 mg Infusionslösung.

Für die orale Gabe ist die wirtschaftlichste Packung der 250 mg Wirkstärke Levofloxacin-1A Pharma® mit fünf Stück und der 500 mg Wirkstärke Levofloxacin Denk mit zehn Stück. Für Levofloxacin-1A Pharma 250 mg Filmtabletten wurde der APU aus der LAUER-TAXE berücksichtigt (Stand: 16.12.2019). Dieser beträgt 0,67 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 0,80 € für eine Packung à fünf Stück 250 mg Filmtabletten. Für Levofloxacin Denk 500 mg Filmtabletten wurde der Klinik-EK aus der LAUER-TAXE berücksichtigt (Stand: 16.12.2019). Dieser beträgt 3,07 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 3,65 € für eine Packung à zehn Stück 500 mg Filmtabletten.

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.

Tigecyclin

Die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung ist Tigecyclin-ratiopharm® 50 mg Pulver mit zehn Stück. Für Tigecyclin wurde der APU aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Der APU beträgt für eine Packung mit zehn Stück à 50 mg Pulver zur

Herstellung einer Infusionslösung 520,00 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 618,80 € 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 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 komplizierten intraabdominellen Infektionen	Metronidazol	Parenterale Gabe: fünf bis zehn Tage Gabe ^b	1,5 g pro Tag ^c entspricht 7,5 g bis 15 g pro Behandlung

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
			Orale Gabe: fünf bis zehn Tage Gabe	<u>Initialdosis:</u> 1,5 g bis 2 g <u>Erhaltungsdosis:</u> 1 g bis 1,5 g entspricht 6,5 g bis 17 g pro Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ceftazidim/ Avibactam	Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	Metronidazol	Parenterale Gabe: fünf bis zehn Tage Gabe ^b	1,5 g pro Tag ^c entspricht 7,5 g bis 15 g pro Behandlung
			Orale Gabe: fünf bis zehn Tage Gabe	<u>Initialdosis:</u> 1,5 g bis 2 g <u>Erhaltungsdosis:</u> 1 g bis 1,5 g entspricht 6,5 g bis 17 g pro Behandlung
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ciprofloxacin Oral (Filmtablette)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ertapenem	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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
Fosfomycin ^{d, e}	Akute und chronische Infektionen, insbesondere wenn Penicilline und Cephalosporine nicht gegeben werden können bzw. deren Wirksamkeit aufgrund der Lokalisation der Infektion und der Empfindlichkeit der Erreger nicht ausreicht	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Levofloxacin ^d Parenteral	Erwachsene mit Infektionen ^f	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Levofloxacin ^d Oral	Erwachsene mit Infektionen ^f	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Piperacillin/ Tazobactam	Erwachsene und Kinder über 2 Jahre mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Tigecyclin	Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch.

b: Es wurde eine untere Spanne von fünf Tagen gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie herangezogen.

c: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 500 mg.

d: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der komplizierten IAI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt.

e: Sollte gemäß Leitlinie nicht als Monotherapie gegeben werden. Gemäß Fachinformation wird die Verwendung mit einem anderen bakterizid wirkenden Antibiotikum empfohlen, wenn die Notwendigkeit einer Kombination mit anderen Antibiotika besteht.

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
f: Vollständiges Label laut Fachinformation: Erwachsene mit ambulant erworbener Pneumonie, komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen, chronischer bakterieller Prostatitis, Lungenmilzbrand zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung. cIAI: complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektionen); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: 1, 2, 4-21				

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

Gemäß Fachinformation ist Ceftolozan/Tazobactam bei der Behandlung von komplizierten IAI bei Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern in Kombination mit Metronidazol anzuwenden (7). Bei der kalkulierten Therapie muss Ceftolozan/Tazobactam mit Metronidazol kombiniert werden, da immer ein Verdacht auf Infektionen mit anaeroben Krankheitserregern besteht (3).

Für Metronidazol besteht die Möglichkeit einer parenteralen oder einer oralen Gabe. Bei der parenteralen Gabe ist für einen Patienten mit ca. 70 kg Körpergewicht eine Dosierung von einmal täglich 1,5 g Metronidazol oder dreimal täglich 500 mg Metronidazol empfohlen. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Metronidazol zehn Tage nicht überschreiten (27). Als untere Spanne der Behandlungsdauer wurden fünf Tage gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie gewählt (3). Bei einer Behandlungsdauer von fünf bis zehn Tagen beträgt der Verbrauch von Metronidazol 7,5 g bis 15 g pro Behandlung.

Bei der oralen Gabe ist gemäß Fachinformation für Erwachsene und Kinder über 12 Jahre eine Initialdosis von 1,5 g bis 2 g gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1 g bis 1,5 g über einen Behandlungszeitraum von fünf bis sieben Tage empfohlen. Laut Fachinformation darf die Behandlung mit Metronidazol zehn Tage nicht überschreiten (28, 29). Bei einer Behandlungsdauer von fünf bis zehn Tagen beträgt der Verbrauch von Metronidazol 6,5g bis 17 g pro Behandlung.

**Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die zVT:
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 (11, 16). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung von komplizierten IAI 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.

Ceftazidim/Avibactam

Gemäß Fachinformation ist Ceftazidim/Avibactam bei der Behandlung von komplizierten IAI in Kombination mit Metronidazol anzuwenden, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind (10). Bei der kalkulierten Therapie muss Ceftazidim/Avibactam mit Metronidazol kombiniert werden, da immer ein Verdacht auf Infektionen mit anaeroben Krankheitserregern besteht (3).

Für Metronidazol besteht die Möglichkeit einer parenteralen oder einer oralen Gabe. Bei der parenteralen Gabe ist für einen Patienten mit ca. 70 kg Körpergewicht ist eine Dosierung von einmal täglich 1,5 g Metronidazol oder dreimal täglich 500 mg Metronidazol empfohlen. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Metronidazol zehn Tage nicht überschreiten (4). Als untere Spanne der Behandlungsdauer wurden fünf Tage gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie gewählt (3). Bei einer Behandlungsdauer von fünf bis zehn Tagen beträgt der Verbrauch von Metronidazol 7,5 g bis 15 g pro Behandlung.

Bei der oralen Gabe ist gemäß Fachinformation für Erwachsene und Kinder über zwölf Jahre eine Initialdosis von 1,5 g bis 2 g gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1 g bis 1,5 g über einen Behandlungszeitraum von fünf bis sieben Tage empfohlen. Laut Fachinformation darf die Behandlung mit Metronidazol zehn Tage nicht überschreiten (28, 29). Bei einer Behandlungsdauer von fünf bis zehn Tagen beträgt der Verbrauch von Metronidazol 6,5 g bis 17 g pro Behandlung.

Ciprofloxacin

Die Fachinformation von Ciprofloxacin 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, 2, 17-20, 25). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung von komplizierten IAI 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.

Ertapenem

Die Fachinformation von Ertapenem 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 von komplizierten IAI 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.

Fosfomycin

Die Fachinformation von Fosfomycin 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 von komplizierten IAI 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 (8). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung von komplizierten IAI 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.

Levofloxacin

Die Fachinformation von Levofloxacin 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 (12-15). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung von komplizierten IAI 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, 21). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung von komplizierten IAI 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.

Tigecyclin

Die Fachinformation von Tigecyclin 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 (9). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung von komplizierten IAI 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 ^a
Metronidazol Infusionslösung (1 Durchstechflasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 500 mg Metronidazol), 10 Stück	38,08 € ^b
Metronidazol Tabletten (1 Tablette enthält 250 mg Metronidazol), 24 Stück	5,11 € ^c
Metronidazol Filmtabletten (1 Filmtablette enthält 500 mg Metronidazol), 20 Stück	6,32 € ^c
a: Kosten pro Packung. b: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer. c: Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: 26	

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

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

Bei der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ceftolozan/Tazobactam fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Gemäß Fachinformation ist Ceftolozan/Tazobactam bei der Behandlung von komplizierten IAI bei Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern in Kombination mit Metronidazol anzuwenden (7). Bei der kalkulierten

Therapie muss Ceftolozan/Tazobactam mit Metronidazol kombiniert werden, da immer ein Verdacht auf Infektionen mit anaeroben Krankheitserregern besteht (3).

Tabelle 3-25 zeigt die Kosten von einer Packung mit 24 Tabletten à 250 mg Metronidazol, einer Packung mit 20 Filmtabletten à 500 mg Metronidazol für die orale Gabe und die Kosten für eine Packung mit zehn Infusionslösungen à 500 mg Metronidazol für die parenterale Gabe auf. Die Kosten für eine Packung mit 24 Tabletten à 250 mg Metronidazol betragen 5,11 €. Es wurde hierfür der APU mit 4,29 € aus der LAUER-TAXE (Stand 16.12.2019) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt. Die Kosten für eine Packung mit 20 Filmtabletten à 500 mg Metronidazol betragen 6,32 €. Es wurde hierfür der APU mit 5,31 € aus der LAUER-TAXE (Stand 16.12.2019) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt. Die Kosten für eine Packung mit zehn Infusionslösungen à 500 mg Metronidazol betragen 38,08 €. Es wurde hier der Klinik-EK mit 32,00 € aus der LAUER-TAXE (Stand 16.12.2019) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt.

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

Meropenem

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (11, 16).

Ceftazidim/Avibactam

Bei der Therapie mit Ceftazidim/Avibactam fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Gemäß Fachinformation ist Ceftazidim/Avibactam bei der Behandlung von komplizierten IAI in Kombination mit Metronidazol anzuwenden, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind (10). Bei der kalkulierten Therapie muss Ceftazidim/Avibactam mit Metronidazol kombiniert werden, da immer ein Verdacht auf Infektionen mit anaeroben Krankheitserregern besteht (3).

Tabelle 3-25 zeigt die Kosten von einer Packung mit 24 Tabletten à 250 mg Metronidazol, einer Packung mit 20 Filmtabletten à 500 mg Metronidazol für die orale Gabe und die Kosten für eine Packung mit zehn Infusionslösungen à 500 mg Metronidazol für die parenterale Gabe auf. Die Kosten für eine Packung mit 24 Tabletten à 250 mg Metronidazol betragen 5,11 €. Es wurde hierfür der APU mit 4,29 € aus der LAUER-TAXE (Stand 16.12.2019) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt. Die Kosten für eine Packung mit 20 Filmtabletten à 500 mg Metronidazol betragen 6,32 €. Es wurde hierfür der APU mit 5,31 € aus der LAUER-TAXE (Stand 16.12.2019) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt. Die Kosten für eine Packung mit zehn Infusionslösungen à 500 mg Metronidazol betragen 38,08 €. Es wurde hierfür der Klinik-EK mit 32,00 € aus der LAUER-TAXE (Stand 16.12.2019) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt.

Ciprofloxacin

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1, 2, 17-20, 25).

Ertapenem

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

Fosfomycin

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

Imipenem/Cilastatin

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

Levofloxacin

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (12-15).

Piperacillin/Tazobactam

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (4, 21).

Tigecyclin

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

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 komplizierten intraabdominellen Infektionen	Metronidazol Parenterale Gabe	57,12 € bis 114,24 €	263.208,96 € bis 526.417,92 €
		Metronidazol Orale Gabe	4,11 € bis 10,74 €	18.929,66 € bis 49.508,35 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ceftazidim/ Avibactam	Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	Metronidazol Parenterale Gabe	57,12 € bis 114,24 €	263.208,96 € bis 526.417,92 €
		Metronidazol Orale Gabe	4,11 € bis 10,74 €	18.929,66 € bis 49.508,35 €
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ciprofloxacin Oral (Filmtablette)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ciprofloxacin oral (Suspension)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ertapenem	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Fosfomycin ^{b, c}	Akute und chronische Infektionen, insbesondere wenn Penicilline und Cephalosporine nicht gegeben werden können bzw. deren Wirksamkeit auf-grund der Lokalisation der Infektion und der Empfindlichkeit der Erreger nicht ausreicht	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Imipenem/ Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	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
Levofloxacin ^b Parenteral	Erwachsene mit Infektionen ^d	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Levofloxacin ^b Oral	Erwachsene mit Infektionen ^d	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Piperacillin/ Tazobactam	Erwachsene und Kinder über 2 Jahre mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Tigecyclin	Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch. b: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der komplizierten IAI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt. c: Sollte gemäß Leitlinie nicht als Monotherapie gegeben werden. Gemäß Fachinformation wird die Verwendung mit einem anderen bakterizid wirkenden Antibiotikum empfohlen, wenn die Notwendigkeit einer Kombination mit anderen Antibiotika besteht. d: Vollständiges Label laut Fachinformation: Erwachsene mit ambulant erworbener Pneumonie, komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen, chronischer bakterieller Prostatitis, Lungenmilzbrand zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung. cIAI: complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektionen); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: 1-21				

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

Bei der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ceftolozan/Tazobactam fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Gemäß Fachinformation ist Ceftolozan/Tazobactam bei der Behandlung von komplizierten IAI bei Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern in Kombination mit Metronidazol anzuwenden (7). Bei der kalkulierten Therapie muss Ceftolozan/Tazobactam mit Metronidazol kombiniert werden, da immer ein Verdacht auf Infektionen mit anaeroben Krankheitserregern besteht (3).

Tabelle 3-27 zeigt den Jahresdurchschnittsverbrauch für die parenterale und orale Gabe von Metronidazol pro Fall. Bei einer parenteralen Gabe von 1,5 g Metronidazol pro Tag ergibt sich ein Verbrauch von drei Durchstechflaschen à 500 mg. Bei einer Behandlungsdauer von fünf bis zehn Tagen ergibt sich somit ein Verbrauch von 15 bis 30 Durchstechflaschen pro Fall, was einem Verbrauch von 1,5 bis drei Packungen entspricht, bzw. 7,5 g bis 15 g Metronidazol

(siehe Tabelle 3-27). Bei einem GKV-relevanten Preis von 38,08 € pro Packung ergeben sich somit Kosten von 57,12 € bis 114,24 € pro Fall pro Jahr. Hochgerechnet auf die ermittelte Patientenpopulation von 4.608 Fällen, ergeben sich somit für die parenterale Gabe Kosten von 263.208,96 € bis 526.417,92 € pro Jahr.

Bei einer oralen Gabe von einer Initialdosis mit 1,5 g bis 2 g und einer Erhaltungsdosis von 1 g bis maximal 1,5 g ergibt sich ein wirtschaftlichster Verbrauch von drei bis vier Filmtabletten à 500 mg für die Initialdosis und zwei bis drei Filmtabletten à 500 mg pro Tag Erhaltungsdosis. Bei einer Behandlungsdauer von fünf bis zehn Tagen und der Annahme, dass die Initialdosis zusätzlich vorab zur Erhaltungsdosis gegeben wird ergibt sich somit ein Verbrauch von 13 bis 34 Filmtabletten à 500 mg. Pro Fall errechnet sich somit ein Verbrauch von 0,65 Packungen bis 1,7 Packungen der 500 mg Wirkstärke bzw. 6,5 g bis 17 g Metronidazol (siehe Tabelle 3-27). Bei einem GKV-relevanten Preis von 6,32 € pro Packung der 500 mg Wirkstärke ergeben sich somit Kosten von 4,11 € bis 10,74 € pro Fall pro Jahr. Hochgerechnet auf die ermittelte Patientenpopulation von 4.608 Fällen, ergeben sich somit für die orale Gabe Kosten von 18.929,66 € bis 49.508,35 € pro Jahr.

Für Metronidazol ergeben sich somit Kosten zwischen 4,11 € und 114,24 € pro Fall pro Jahr. Hochgerechnet auf die Zielpopulation entspricht das 18.929,66 € bis 526.417,92 €.

Tabelle 3-27: Jahresdurchschnittsverbrauch von Metronidazol pro Fall

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Fall pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Tag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall
Metronidazol Parenterale Gabe	Erwachsene und Kinder mit Peritonitis	fünf bis zehn Tage ^a	<u>1,5 g Tagesdosis</u> <u>500 mg/100 ml Infusionslösung</u> = 3 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg Infusionslösung</u> fünf Tage: 15 Durchstechflaschen zehn Tage: 30 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 7,5 g bis 15 g
Metronidazol Orale Gabe ^b	Erwachsene und Kinder über 6 Jahre mit Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern, besonders Infektionen, die vom weiblichen Genitale, Magen-Darm-Trakt, Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-	fünf bis zehn Tage	<u>Initialdosis:</u> <u>1,5 g bis 2 g</u> <u>Erhaltungsdosis:</u> <u>1 g bis 1,5 g</u> <u>250 mg Filmtabletten</u> Initialdosis = 6 bis 8 Tabletten Erhaltungsdosis = 4 bis 6 Tabletten pro Tag	<u>250 mg Filmtabletten</u> fünf Tage: 26 bis 38 Tabletten zehn Tage: 46 bis 68 Tabletten <u>500 mg Filmtabletten</u> fünf Tage: 13 bis 19 Filmtabletten zehn Tage: 23 bis 34 Filmtabletten Jahresdurchschnittsverbrauch: 6,5 g bis 17 g

	Kiefer-Bereich ausgehen.		<u>500 mg Filmtabletten</u> Initialdosis = 3 bis 4 Filmtabletten Erhaltungsdosis = 2 bis 3 Filmtabletten pro Tag	
a: Es wurde eine untere Spanne von fünf Tagen gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie herangezogen. b: Die Berechnung erfolgte unter der Annahme, dass die Initialdosis zusätzlich zur Erhaltungsdosis über die gesamte Behandlungsdauer gegeben wird. Quellen: 27, 28				

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

Meropenem

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (11, 16).

Ceftazidim/Avibactam

Bei der Therapie mit Ceftazidim/Avibactam fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Gemäß Fachinformation ist Ceftazidim/Avibactam bei der Behandlung von komplizierten IAI in Kombination mit Metronidazol anzuwenden, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind (10). Bei der kalkulierten Therapie muss Ceftazidim/Avibactam mit Metronidazol kombiniert werden, da immer ein Verdacht auf Infektionen mit anaeroben Krankheitserregern besteht (3).

Tabelle 3-28 zeigt den Jahresdurchschnittsverbrauch für die parenterale und orale Gabe von Metronidazol pro Fall. Bei einer parenteralen Gabe von 1,5 g Metronidazol pro Tag ergibt sich ein Verbrauch von drei Durchstechflaschen à 500 mg. Bei einer Behandlungsdauer von fünf bis zehn Tagen ergibt sich somit ein Verbrauch von 15 bis 30 Durchstechflaschen pro Fall, was einem Verbrauch von 1,5 bis drei Packungen entspricht (siehe Tabelle 3-28). Bei einem GKV-relevanten Preis von 38,08 € pro Packung ergeben sich somit Kosten von 57,12 € bis 114,24 € pro Fall pro Jahr. Hochgerechnet auf die ermittelte Patientenpopulation von 4.608 Fällen, ergeben sich somit für die parenterale Gabe Kosten von 263.208,96 € bis 526.417,92 € pro Jahr.

Bei einer oralen Gabe von einer Initialdosis mit 1,5 g bis 2 g und einer Erhaltungsdosis von 1 g bis maximal 1,5 g ergibt sich ein wirtschaftlichster Verbrauch von drei bis vier Filmtabletten à 500 mg für die Initialdosis und zwei bis drei Filmtabletten à 500 mg pro Tag Erhaltungsdosis. Bei einer Behandlungsdauer von fünf bis zehn Tagen und der Annahme, dass die Initialdosis zusätzlich vorab zur Erhaltungsdosis gegeben wird ergibt sich somit ein Verbrauch von 13 bis 34 Filmtabletten à 500 mg. Pro Fall errechnet sich somit ein Verbrauch von 0,65 Packungen bis 1,7 Packungen der 500 mg Wirkstärke bzw. 6,5 g bis 17 g Metronidazol (siehe Tabelle 3-28). Bei einem GKV-relevanten Preis von 6,32 € pro Packung der 500 mg Wirkstärke ergeben sich somit Kosten von 4,11 € bis 10,74 € pro Fall pro Jahr. Hochgerechnet auf die ermittelte Patientenpopulation von 4.608 Fällen, ergeben sich somit für die orale Gabe Kosten von 18.929,66 € bis 49.508,35 € pro Jahr.

Für Metronidazol ergeben sich somit Kosten zwischen 4,11 € und 114,24 € pro Fall pro Jahr. Hochgerechnet auf die Zielpopulation entspricht das 18.929,66 € bis 526.417,92 €.

Tabelle 3-28: Jahresdurchschnittsverbrauch von Metronidazol pro Fall

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Fall pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Tag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall
Metronidazol Parenterale Gabe	Erwachsene und Kinder mit Peritonitis	fünf bis zehn Tage ^a	<u>1,5 g Tagesdosis</u> <u>500 mg Infusionslösung</u> = 3 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg Infusionslösung</u> fünf Tage: 15 Durchstechflaschen 10 Tage: 30 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 7,5 g bis 15 g
Metronidazol Orale Gabe ^b	Erwachsene und Kinder über 6 Jahre mit Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern, besonders Infektionen, die vom weiblichen Genitale, Magen-Darm-Trakt, Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich ausgehen.	fünf bis zehn Tage	<u>Initialdosis: 1,5 g bis 2 g</u> <u>Erhaltungsdosis: 1 g bis 1,5 g</u> <u>250 mg Filmtabletten</u> Initialdosis = 6 bis 8 Tabletten Erhaltungsdosis = 4 bis 6 Tabletten pro Tag <u>500 mg Filmtabletten</u> Initialdosis = 3 bis 4 Filmtabletten Erhaltungsdosis = 2 bis 3 Filmtabletten pro Tag	<u>250 mg Filmtabletten</u> fünf Tage: 26 bis 38 Tabletten zehn Tage: 46 bis 68 Tabletten <u>500 mg Filmtabletten</u> fünf Tage: 13 bis 19 Filmtabletten zehn Tage: 23 bis 34 Filmtabletten Jahresdurchschnittsverbrauch: 6,5 g bis 17 g

a: Es wurde eine untere Spanne von fünf Tagen gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie herangezogen.

b: Die Berechnung erfolgte unter der Annahme, dass die Initialdosis zusätzlich zur Erhaltungsdosis über die gesamte Behandlungsdauer gegeben wird.

Quellen: 27, 28

Ciprofloxacin

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1, 2, 17-20, 25).

Ertapenem

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

Fosfomycin

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

Imipenem/Cilastatin

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

Levofloxacin

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (12-15).

Piperacillin/Tazobactam

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (4, 21).

Tigecyclin

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie 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 3-29: 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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	1.310,73 € bis 4.687,41 €	6.039.843,84 € bis 21.599.585,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	267,03 € bis 2.704,04 €	1.230.474,24 € bis 12.460.216,32 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro^b
Ceftazidim/Avibactam	Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	2.056,86 € bis 5.861,94 €	9.478.010,88 € bis 27.011.819,52 €
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	140,94 € bis 591,95 €	649.451,52 € bis 2.727.705,60 €
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	2,41 € bis 10,09 €	11.105,28 € bis 46.494,72 €
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	59,70 € bis 250,74 €	275.097,60 € bis 1.155.409,92 €
Ertapenem	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen	166,02 € bis 774,76 €	765.020,16 € bis 3.570.094,08 €
Fosfomycin ^{c, d}	Akute und chronische Infektionen, insbesondere wenn Penicilline und Cephalosporine nicht gegeben werden können bzw. deren Wirksamkeit aufgrund der Lokalisation der Infektion und der Empfindlichkeit der Erreger nicht ausreicht	255,85 € bis 2.332,40 €	1.178.956,80 € bis 10.747.699,20 €
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	312,14 € bis 1.747,98 €	1.438.341,12 € bis 8.054.691,84 €
Levofloxacin ^c Parenteral	Erwachsene mit Infektionen ^e	95,20 € bis 266,56 €	438.681,60 € bis 1.228.308,48 €
Levofloxacin ^c Oral	Erwachsene mit Infektionen ^e	1,60 € bis 4,48 €	7.372,80 € bis 20.643,84 €
Piperacillin/Tazobactam	Erwachsene und Kinder über 2 Jahre mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	276,15 € bis 773,22 €	1.272.499,20 € bis 3.562.997,76 €
Tigecyclin	Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	742,56 € bis 1.856,40 €	3.421.716,48 € bis 8.554.291,20 €

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.

c: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der komplizierten IAI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^b
d: Sollte gemäß Leitlinie nicht als Monotherapie gegeben werden. Gemäß Fachinformation wird die Verwendung mit einem anderen bakterizid wirkenden Antibiotikum empfohlen, wenn die Notwendigkeit einer Kombination mit anderen Antibiotika besteht. e: Vollständiges Label laut Fachinformation: Erwachsene mit ambulant erworbener Pneumonie, komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen, chronischer bakterieller Prostatitis, Lungenmilzbrand zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung. cIAI: complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektionen); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: 1-21			

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 3-29 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 beim Verbrauch für die Gesamtpopulation ohne Verwurf gerechnet, da davon auszugehen ist, dass unversehrtes Pulver oder Ampullen von angebrochenen Packungen in stationären Behandlungseinrichtungen für den Folgepatienten weiterverwendet und nicht verworfen werden.

Wie in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet, umfasst die zugrundeliegende GKV-Population 4.608 Fälle der komplizierten IAI 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 3 g/1,5 g über vier Behandlungstage beträgt 1,2 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, einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1,2 Packungen und GKV-Zusatzleistungen von 4,11 € ergeben sich Kosten von 1.310,73 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 3 g/1,5 g über 14 Behandlungstage beträgt 4,2 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, einem

durchschnittlichen Jahresverbrauch von 4,2 Packungen und GKV-Zusatzleistungen von 114,24 € ergeben sich Kosten von 4.687,41 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 6.039.843,84 € bis 21.599.585,28 € 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 fünf Behandlungstage beträgt 1,5 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 1,5 Packungen ergeben sich Kosten von 267,03 € 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 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 1.230.474,24 € bis 12.460.216,32 € für Meropenem.

Ceftazidim/Avibactam

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6 g/1,5 g über fünf Behandlungstage beträgt 1,5 Packungen der 2 g/0,5 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 1.368,50 € pro Packung der 2 g/0,5 g Wirkstärke, einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1,5 Packungen und GKV-Zusatzleistungen von 4,11 € ergeben sich Kosten von 2.056,86 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6 g/1,5 g über 14 Behandlungstage beträgt 4,2 Packungen der 2 g/0,5 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 1.368,50 € pro Packung der 2 g/0,5 g Wirkstärke, einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 4,2 Packungen und GKV-Zusatzleistungen von 114,24 € ergeben sich Kosten von 5.861,94 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 9.478.010,88 € bis 27.011.819,52 € für Ceftazidim/Avibactam.

Ciprofloxacin

Für die parenterale Gabe beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 800 mg über fünf Behandlungstage zwei Packungen der 200 mg Wirkstärke pro Fall. Bei

einem GKV-relevanten Preis von 70,47 € pro Packung der 200 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von zwei Packungen ergeben sich Kosten von 140,94 € pro Fall pro Jahr. Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1,2 g über 14 Behandlungstage beträgt 8,4 Packungen der 200 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 70,47 € pro Packung der 200 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 8,4 Packungen ergeben sich Kosten von 591,95 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 649.451,52 € bis 2.727.705,60 € für die parenterale Gabe von Ciprofloxacin.

Für die orale Gabe mit Filmdoublets beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1 g über fünf Behandlungstage 0,4 Packungen der 500 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 6,76 € pro Packung der 500 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 0,4 Packungen ergeben sich Kosten von 2,41 € pro Fall pro Jahr. Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1,5 g über 14 Behandlungstage beträgt 1,4 Packungen der 750 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 7,21 € pro Packung der 750 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1,4 Packungen ergeben sich Kosten von 10,09 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 11.105,28 € bis 46.494,72 € für die orale Gabe von Ciprofloxacin mit Filmdoublets.

Für die orale Gabe mit einer Suspension beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1 g über fünf Behandlungstage 50 ml des 10 %Saftes pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 119,40 € pro Packung mit 100 ml des 10 %Saftes und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 50 ml ergeben sich Kosten von 59,70 € pro Fall pro Jahr. Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1,5 g über 14 Behandlungstage beträgt 210 ml des 10 % Saftes pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 119,40 € pro Packung mit 100 ml des 10 %Saftes und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 210 ml ergeben sich Kosten von 250,74 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 275.097,60 € bis 1.155.409,92 € für die orale Gabe von Ciprofloxacin mit einer Suspension.

In der zusammenfassenden Betrachtung der drei Applikationsformen von Ciprofloxacin ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 11.105,28 € (fünf Behandlungstage mit der oralen Gabe von Filmdoublets) bis 2.727.705,60 € (14 Behandlungstage mit der parenteralen Gabe).

Ertapenem

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1 g über drei Behandlungstage beträgt drei Packungen der 1 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von

55,34 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von drei Packungen ergeben sich Kosten von 166,02 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1 g über 14 Behandlungstage beträgt 14 Packungen der 1 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 55,34 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 14 Packungen ergeben sich Kosten von 774,76 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 765.020,16 € bis 3.570.094,08 € für Ertapenem.

Fosfomycin

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6 g über fünf Behandlungstage beträgt eine Packung der 3 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 255,85 € pro Packung der 3 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von einer Packung ergeben sich Kosten von 255,85 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 20 g über 14 Behandlungstage beträgt 5,6 Packungen der 5 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 416,50 € pro Packung der 5 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 5,6 Packungen ergeben sich Kosten von 2.332,40 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 1.178.956,80 € bis 10.747.699,20 € für Fosfomycin.

Es muss beachtet werden, dass die Jahrestherapiekosten für Fosfomycin unterschätzt werden, da es gemäß S2k-Leitlinie nicht als Monotherapie gegeben werden sollte (3).

Imipenem/Cilastatin

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 2 g/2 g über fünf Behandlungstage beträgt zwei 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 zwei Packungen ergeben sich Kosten von 312,14 € 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 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 1.438.341,12 € bis 8.054.691,84 € für Imipenem/Cilastatin.

Levofloxacin

Für die parenterale Gabe beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 500 mg über fünf Behandlungstage 1/4 Packungen der 500 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 380,80 € pro Packung der 500 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1/4 Packungen ergeben sich Kosten von 95,20 € pro Fall pro Jahr. Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 500 mg über 14 Behandlungstage beträgt 0,7 Packungen der 500 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 380,80 € pro Packung der 500 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 0,7 Packungen ergeben sich Kosten von 266,56 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 438.681,60 € bis 1.228.308,48 € für die parenterale Gabe von Levofloxacin.

Für die orale Gabe mit Filmtabletten beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 500 mg über fünf Behandlungstage zwei Packungen der 250 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 0,80 € pro Packung der 250 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von zwei Packungen ergeben sich Kosten von 1,60 € pro Fall pro Jahr. Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 500 mg über 14 Behandlungstage beträgt 5,6 Packungen der 250 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 0,80 € pro Packung der 250 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 5,6 Packungen ergeben sich Kosten von 4,48 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 7.372,80 € bis 20.643,84 € für die orale Gabe von Levofloxacin mit Filmtabletten.

In der zusammenfassenden Betrachtung beider Applikationsformen von Levofloxacin ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 7.372,80 € (fünf Behandlungstage mit der oralen Gabe) bis 1.228.308,48 € (14 Behandlungstage mit der parenteralen Gabe).

Piperacillin/Tazobactam

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 12 g/1,5 g über fünf Behandlungstage beträgt 1 1/4 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 1/4 Packungen ergeben sich Kosten von 276,15 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 12 g/1,5 g über 14 Behandlungstage beträgt 3,5 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 3,5 Packungen ergeben sich Kosten von 773,22 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 1.272.499,20 € bis 3.562.997,76 € für Piperacillin/Tazobactam.

Tigecyclin

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 50 mg über fünf Behandlungstage beträgt 1,2 Packungen der 50 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 618,80 € pro Packung der 50 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1,2 Packungen ergeben sich Kosten von 742,56 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 50 mg über 14 Behandlungstage beträgt drei Packungen der 50 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 618,80 € pro Packung der 50 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von drei Packungen ergeben sich Kosten von 1.856,40 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 4.608 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 3.421.716,48 € bis 8.554.291,20 € für Tigecyclin.

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 4.608 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 (7, 30, 31).

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 (32).

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 Antibiotikastärke 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 AWG 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 von Cephalosporine und BLI) notwendig ist (3, 33, 34).

Dass im Versorgungsalltag die Empfehlungen der Leitlinien zum Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam umgesetzt werden, spiegeln die Verbrauchszahlen des AVS im

Antinfektiva - 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 pro 100 PT (Range 0,00-7,27) verbraucht (35).

Unter der Annahme, dass eine Zählereinheit 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 (36). 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 ist von einer rein stationären Anwendung aus folgenden Gründen auszugehen:

1. Die Indikationen für Zerbaxa® sind die Behandlung von komplizierten IAI, komplizierten Harnwegsinfektionen, akuter Pyelonephritis und im Krankenhaus erworbener Pneumonie, inkl. beatmungsassoziierter Pneumonie. Die Indikation zu einer initialen parenteralen Antibiotika-Therapie im Rahmen der Behandlung einer komplizierten IAI, komplizierter Harnwegsinfektionen, akuter Pyelonephritis und im Krankenhaus erworbener Pneumonie, inkl. beatmungsassoziierter Pneumonie, erfordert in der Regel einen stationären Aufenthalt.
2. Zerbaxa® muss als eine einstündige Infusion alle acht Stunden intravenös appliziert werden (7). 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. 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 (37).

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Ceftolozan/Tazobactam bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, 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 komplizierter IAI wird zwischen kalkulierter und gezielter antibiotischer Therapie unterschieden. Da die mikrobiologische Auswertung zur Bestimmung des Erregers einige Zeit (mindestens 24 Stunden) in Anspruch nimmt, bzw. die mikrobiologische Diagnose seltener gelingt, ist zum Zeitpunkt des Therapiebeginns der Erreger in der Regel noch nicht bekannt (38). Somit wird im Regelfall mit einer kalkulierten Behandlung auf Basis des lokalen krankenhausspezifischen Erregerspektrums begonnen. Bei Vorliegen des mikrobiellen Befunds – etwa 48 bis 72 Stunden nach Beginn der kalkulierten Therapie – sollte eine Re-Evaluation des Patienten und eine Umstellung auf eine gezielte Therapie, möglichst mit verringerter therapeutischer Breite erfolgen (Deeskalationsstrategie) (3, 39).

In den Studien PN012 und PN003 haben 14,4 % bzw. 16,0 % der Patienten mit Ceftolozan/Tazobactam gegenüber 5,6 % bzw. 18,5 % der Patienten, die mit Meropenem behandelt wurden, die Studie abgebrochen. Unerwünschte Ereignisse (UE) aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population), die zu einem Therapieabbruch führten, wurden unter der Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam, bei insgesamt 4,6 % und unter der Behandlung mit Meropenem bei 2,7 % der Patienten in der Doppelblindphase beobachtet. Therapieabbrüche wegen eines UE waren im Rahmen der Studie PN012 innerhalb der Safety-Population bei keinem Patienten (0,0 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei keinem Patienten (0,0 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Therapieabbrüche wegen eines UE waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der Safety-Population bei 11 Patienten (5,2 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 6 Patienten (2,9 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet (RR: 1,88 95 %-KI: [0,75; 4,71]; $p = 0,179$). 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 (vier 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 4.608 Fälle geschätzt, die mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt werden können. Es ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der weiteren neun 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.

In den nächsten Jahren wird mit einem moderaten Anstieg der komplizierte IAI Fallzahlen gerechnet, was mit einer höheren Anzahl an IAI durch MRGN einhergeht. Die berechnete durchschnittliche Wachstumsrate der Fallzahlen für die nächsten Jahre beträgt 7,41 %. Für die komplizierte IAI mit MRE werden in den nächsten fünf Jahren ca. 4.949 bis 6.587 Fälle in der GKV-Population erwartet. Aufgrund der kalkulierten Zunahme der Fälle mit MRE 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 mit Stand August 2019, Meropenem mit Stand Dezember 2017 bzw. April 2018, Ceftazidim/Avibactam mit Stand Juli 2018, Ciprofloxacin (parenterale Gabe) mit Stand April 2019, Ciprofloxacin (orale Gabe mit Filmtabletten) mit Stand April 2019 bzw. September 2019, Ciprofloxacin (orale Gabe mit Suspension) mit Stand Januar 2019, Ertapenem mit Stand Oktober 2019, Imipenem/Cilastatin mit Stand September 2018, Levofloxacin (parenterale Gabe) mit Stand Juni 2017 bzw. August 2019, Levofloxacin (orale Gabe) mit Stand April 2019 bzw. August 2019, Piperacillin/Tazobactam Stand April 2017 bzw. Dezember 2018 und Tigecyclin mit Stand Dezember 2017 (1-21) entnommen. Bei Nichtangabe der Behandlungsdauer in der Fachinformation, wurde eine Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie herangezogen (3).

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 3.3.6 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. 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.

2. 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.
3. 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/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf. Letzter Zugriff am 09.01.2020.
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. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2018. INVANZ® 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Mai 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
6. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2017. Fachinformation INFECTOPOS® 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.
7. GmbH MSD 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.
8. 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.
9. ratiopharm GmbH 2017. Fachinformation Tigecyclin-ratiopharm® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
10. 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.
11. 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.
12. 1 A Pharma GmbH 2019. Fachinformation Levofloxacin - 1 A Pharma® Filmtabletten. Stand August 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
13. Amneal Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Levofloxacin Amneal 5 mg/ml Infusionslösung. Stand Juni 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.

14. DENK PHARMA GmbH & Co. KG 2019. Fachinformation Levofloxacin Denk 250 mg Filmtabletten; Levofloxacin Denk 500 mg Filmtabletten. Stand April 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
15. Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH 2019. Fachinformation Levofloxacin Dr. Eberth 5 mg/ml Infusionslösung. Stand August 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-233 Ceftolozan/Tazobactam zur Behandlung von nosokomialen Pneumonien.[Data on file].
23. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. 2017. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surgical Infections*;18(1):1-76.
24. MSD SHARP & DOHME GmbH. Kostenberechnungen für alle zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet komplizierte IAI2020.
25. 1 A Pharma GmbH 2019. Fachinformation Cipro - 1 A Pharma® 100 mg Filmtabletten. Stand März 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 15.01.2020.
26. Lauer F. LAUER-TAXE® Online 4.02019.

27. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Metronidazol Fresenius 500 mg/100 ml Infusionslösung. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
28. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel 2018. Fachinformation Arilin® 500 mg Filmtabletten. Stand August 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
29. Drossapharm GmbH 2019. Fachinformation Metronidazol Artesan-Drossapharm. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
30. 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.
31. 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.
32. 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/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
33. Wagenlehner F, Schmiemann G, Deutsche Gesellschaft für U 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/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
34. 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/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
35. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. RKI Antiinfektiva - Report für das Jahr 2017/2018. Verfügbar unter: <https://avs.rki.de/>. Letzter Zugriff am 07.05.2019.
36. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG 2019. Dataview® Hospital Focus - Verordnungen von Zerbaxa® 2016 - 2018.[Data on file].

37. MSD SHARP & DOHME GmbH. 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 2015.
38. 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.
39. 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 3-30 zeigt je nach Art der Infektion die empfohlenen intravenösen Dosierungsschemata für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance, CrCl) > 50 ml/min.

Tabelle 3-30: 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 beatmungsassoziiertes 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 3-31 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungsschemata für Zerbaxa® bei Patienten mit einer CrCl ≤ 50 ml/min.

Tabelle 3-31: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa® bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min

Geschätzte CrCl (ml/min) ^a	Komplizierte intraabdominelle Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis ^b	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes 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 3-30 richten. CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine 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 3-31 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 3-31 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) betrugen 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 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 Antibiotikaassoziierten 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 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 3-32).

Tabelle 3-32: 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. (EMA) 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. (CHMP) EMAECfMPfHU 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 05.02.2020.
4. (EMA) 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. (EMA) 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. (EMA) 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 3-33 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 3-33 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 3-33: 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 3-33, 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 3-33 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.