

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 C

*Zerbaxa® ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von
komplizierten Harnwegsinfektionen*

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

Stand: 11.03.2020

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	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	51
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	75
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	75
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	117
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	126
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	136
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	145
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	149
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	149
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	155
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	155
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	164
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	165
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	166
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	167
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	168
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	168
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	170
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	171

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Komplizierende Faktoren von HWI	27
Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems	31
Tabelle 3-3: Empfehlungen zu den kalkulierten parenteralen Antibiotika-Initialtherapien bei Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes (Antibiotika nach Gruppen)	35
Tabelle 3-4: ARS-Daten für 2018 (Normalstation).....	40
Tabelle 3-5: ARS-Daten für 2018 (Intensivstation).....	42
Tabelle 3-6: PEG-Resistenzstudie für 2016 (Normalstation)	44
Tabelle 3-7: PEG-Resistenzstudie für 2016 (Intensivstation).....	46
Tabelle 3-8: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Fallzahlen der HWI	57
Tabelle 3-9: Anzahl der Fälle der HWI und Anzahl Fälle mit zwei oder mehr verschiedenen Diagnosen (Mischgruppe) für das Jahr 2017	58
Tabelle 3-10: Anzahl der Fälle der HWI mit einem zusätzlichen Ereignis für das Jahr 2017	59
Tabelle 3-11: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Patientenzahlen der HWI bei Auftreten von bestimmten zusätzlichen Erregern/Infektionen.....	59
Tabelle 3-12: Anzahl der Fälle bei Auftreten von bestimmten zusätzlichen Erregern/Infektionen für das Jahr 2017	60
Tabelle 3-13: Anzahl Fälle mit E. coli und anderen Enterobacterales bzw. Pseudomonas und anderen Nonfermenter für die Jahre 2014 bis 2017	61
Tabelle 3-14: CAGR der Fallzahlen für die Jahre 2014 bis 2017	62
Tabelle 3-15: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population und der Gesamtbevölkerung für das Patientenkollektiv der komplizierten HWI für die Jahre 2018 bis 2020	62
Tabelle 3-16: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv der komplizierten HWI für die Jahre 2021 bis 2025	63
Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	64
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	65
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	94
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	118

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	126
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	132
Tabelle 3-25: 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)	132
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	136
Tabelle 3-27: Intravenöse Dosis von Zerbaxa® je nach Art der Infektion bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min.....	156
Tabelle 3-28: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa® bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min	156
Tabelle 3-29: Zusammenfassende Tabelle der Sicherheitsbedenken.....	166
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	170

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Einteilung der HWI nach anatomischen und klinischen Kriterien	25
Abbildung 3-2: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei gramnegativen Bakterien.....	32
Abbildung 3-3: Anteil Carbapenemase-Bildner an Carbapenem-resistenten Erregern nach Erregerspezies	34
Abbildung 3-4: Europäische Resistenzepidemiologie ausgewählter Erreger gegen wichtige Antibiotikaklassen	39
Abbildung 3-5: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für komplizierte HWI	57

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
B. burgdorferi	Borrelia burgdorferi
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor(en)
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMEL	Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
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
CIA	Critically important antimicrobials (Antibiotika von entscheidender Bedeutung)
CrCl	Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)

Abkürzung	Bedeutung
CTX-M	Cefotaxime hydrolyzing capabilities (Fähigkeit Cefotaxim zu hydrolysieren)
cUTI	Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektion)
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
E. faecium	Enterokokkus faecium
E. faecalis	Enterokokkus faecalis
EARS-NET	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EAU	European Association of Urology
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)
ESIU	Europäischen Sektion für Infektionen in der Urologie
EU	European Union (Europäische Union)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GARDP	Global Antibiotic Research and Development Partnership

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
GPIU	Global prevalence of infections in urology
GUARD	Global Union for Antibiotics Research and Development
H. influenzae	Haemophilus influenzae
H. parainfluenzae	Haemophilus parainfluenzae
HAP	Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HWI	Harnwegsinfektion
I	Sensibel bei erhöhter Exposition
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10
ITS-KISS	Intensivstationen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance Systems
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
ME	Mikrobiologisch Evaluierbar
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MorbiRSA-Daten	Morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich-Daten
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MSD	Merck Sharp & Dohme GmbH
N. gonorrhoeae	Neisseria gonorrhoeae
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. vulgaris	Proteus vulgaris
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
PPS	Punktprävalenzstudie
PT	Patiententage
PZN	Pharmazentralnummer
R	Resistent oder intermediär empfindlich
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
S	Sensibel
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. liquefacians	Serratia liquefacians
S. marcescens	Serratia marcescens
S. saprophyticus	Staphylococcus saprophyticus
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 Intensivstation
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
spp.	Species pluralis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAP	Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Y. pestis	Yersinia pestis

Abkürzung	Bedeutung
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) (siehe Abschnitt 4.4.)

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).

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Die Bestimmung der zVT erfolgte anhand der Kriterien des 5. 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 Harnwegsinfektionen: Doxycyclin, Tetracyclin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin, Sultamicillin, Piperacillin/Tazobactam, Ampicillin/Sulbactam, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefixim, Cefpodoxim, Ceftazidim/Avibactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Gentamicin, Amikacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Levofloxacin, Teicoplanin, Colistin.“

In der ergänzenden Synopse werden zusätzlich folgende Antibiotika aufgeführt: Cefadroxil, Cefuroxim, Cefotaxim, Cotrimoxazol, Roxithromycin, Tobramycin, Nitrofurantoin, Fosfomycin (2-73).

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

„Eine nichtmedikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.“

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 Harnwegsinfektionen vor."

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, des Schweregrads der Erkrankung, dem Risiko für eine Infektion mit multiresistenten Erregern und ggf. der Art der komplizierenden Faktoren. Zudem muss 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 ist 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.“

Es liegt im AWG der komplizierten Harnwegsinfektion (HWI) die Studie P006 vor. Diese Studie beinhaltet Patienten mit komplizierter HWI oder akuter Pyelonephritis. Für das vorliegende AWG wird die Teilpopulation der Patienten mit komplizierter HWI betrachtet.

Der in der Studie P006 gewählte Komparator Levofloxacin entspricht der vom G-BA festgelegten zVT. Dies begründet sich wie folgt:

Medizinische Rationale:

Für die parenterale Initialtherapie erstmals ambulant erworbener komplizierter HWI eignen sich laut der deutschen S2k-Leitlinie Cephalosporine der Gruppe 3a, Fluorchinolone und Aminopenicilline/Beta-Laktamase-Inhibitor(en) (BLI). Bei Patienten mit nosokomial erworbenen bzw. katheterassoziierten HWI treten vermehrt multiresistente Erreger (MRE) auf. Deshalb kommen zur kalkulierten Therapie laut S2k-Leitlinie Antibiotika in Frage, die auch gegen seltenere und multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) wirksam sind. Hierzu werden Cephalosporine der Gruppe 3b, einschließlich der Kombinationen von Cephalosporinen und BLI Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam, oder 4 (Cefepim), Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 und Imipenem, Meropenem aufgeführt (74).

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 mehreren 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 (75).

Antibiotika-Einsatz in Deutschland:

Fluorchinolone spielen eine bedeutende Rolle in der Behandlung der HWI. Gerade bei den nosokomialen Infektionen wurden sie laut Punktprävalenzstudie (PPS) des Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) in deutschen Krankenhäusern in 30,4 % der Anwendungen eingesetzt, und sind damit die Antibiotikaklasse, die am häufigsten verwendet wurde. Im Vergleich dazu wurden die Carbapeneme mit 5,8 % und Cephalosporine der 3. Generation mit 7,4 % verwendet (76).

Fazit:

Fluorchinolone und damit auch Levofloxacin stellen die im deutschen Versorgungskontext gebräuchlichste, nach Leitlinie empfohlene, antibiotische Therapie für Patienten mit komplizierten HWI dar. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber Levofloxacin als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie, aus der für das vorliegende AWG relevanten Teilpopulation der Studie P006 nachgewiesen werden. Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der VerfO des G-BA handelt es sich bei diesen Studien um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib (77).

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 vom 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) (2). 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 HWI.

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 (74)
- EMA - Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (75)

Die Beschreibung des Antibiotika-Einsatzes in Deutschland erfolgte auf Basis der Ergebnisse der Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung des NRZ mit Fokus auf die deutsche Versorgungsstruktur (76).

Die gesetzlichen Rahmenbedingungen und formalen Vorgaben werden durch § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) und die VerfO des G-BA gegeben (77, 78). 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) 2019. 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. Hexal AG 2018. Fachinformation DoxyHEXAL® SF 100 mg/5 ml Injektionslösung. Stand November 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
4. 1 A Pharma GmbH 2018. Fachinformation Doxycyclin 100 - 1 A Pharma®; Doxycyclin 200 - 1 A Pharma®. Stand August 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
5. Heumann Pharma GmbH 2019. Fachinformation Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten; Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
6. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel 2018. Fachinformation Tetracyclin Wolff® 250. Stand September 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
7. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel 2018. Fachinformation Tetracyclin Wolff® 500 mg. Stand September 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
8. ratiopharm GmbH 2019. Fachinformation Ampicillin-ratiopharm® 0,5 g/1,0 g/2,0 g/5,0 g. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 31.01.2020.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. ratiopharm GmbH 2018. Fachinformation Sultamicillin-ratiopharm® 375 mg Filmtabletten. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
13. Pfizer Pharma PFE GmbH 2019. Fachinformation Unacid® PD oral. Stand April 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
14. 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.
15. 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.
16. Pfizer Pharma PFE GmbH 2019. Fachinformation Unacid® 500 mg/250 mg; Unacid® 1000 mg/500 mg; Unacid® 200 mg/1000 mg. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung. Stand Januar 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
17. 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.
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. ratiopharm GmbH 2018. Fachinformation Cefpodoxim-ratiopharm® Filmtabletten. Stand März 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Noridem Enterprises Ltd. 2018. Fachinformation Meropenem Noridem 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand April 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
27. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 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.
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. 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.
30. ratiopharm GmbH 2018. Fachinformation Gentamicin-ratiopharm® SF. Stand Februar 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
31. 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.
32. B. Braun Melsungen AG 2014. Fachinformation Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml / 5 mg/ml / 10 mg/ml Infusionslösung. Stand April 2014. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
33. ALIUD PHARMA® GmbH 2019. Fachinformation Ofloxacin AL 200; Ofloxacin AL 400. Stand Juni 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
34. 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.
35. ratiopharm GmbH 2019. Fachinformation Ofloxacin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten. Stand Juni 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. STADAPHARM GmbH 2019. Fachinformation Norfloxacin STADA® 400 mg Filmtabletten. Stand März 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.

48. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2018. Fachinformation GRÜNCEF® 500 mg/5 ml Trockensaft. Stand November 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
49. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2018. Fachinformation GRÜNCEF® 1 g Tabletten. Stand November 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
50. ratiopharm GmbH 2018. Fachinformation Cefuroxim-ratiopharm® p.i. Stand Februar 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
51. 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.
52. STADAPHARM GmbH 2019. Fachinformation Cefuroxim STADA® 250 mg/500 mg Tabletten. Stand Juli 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
53. Basics GmbH 2015. Fachinformation CEFUROX BASICS 125 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand August 2015. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
54. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2019. Fachinformation Elobact. Stand Februar 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. ALIUD PHARMA® GmbH 2019. Fachinformation Cotrimoxazol AL. Cotrimoxazol AL forte. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
59. ratiopharm GmbH 2017. Fachinformation Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml. Stand Juni 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
60. ratiopharm GmbH 2017. Fachinformation Cotrim K-ratiopharm® 240 mg / 5 ml Saft. Cotrim E-ratiopharm® 480 mg / 5 ml Saft. Stand Juni 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.

61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2017. Fachinformation INFECTOFOFOS® 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.
65. Micro Labs GmbH 2017. Fachinformation Amoxicillin Micro Labs 250 mg Filmtabletten; Amoxicillin Micro Labs 500 mg Filmtabletten; Amoxicillin Micro Labs 750 mg Filmtabletten; Amoxicillin Micro Labs 1000 mg Filmtabletten. Stand September 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
66. Micro Labs GmbH 2017. Fachinformation Amoxicillin-Micro Labs 125 mg-5ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Amoxicillin-Micro Labs 250 mg-5ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand November 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
67. 1 A Pharma GmbH 2017. Fachinformation Amoxi 250 TS - 1 A Pharma®; Amoxi 500 TS - 1 A Pharma® Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand September 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
68. betapharm Arzneimittel GmbH 2019. Fachinformation Amoxibeta® 750 mg Tabs - Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Amoxibeta® 1000 mg Tabs - Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand September 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
69. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2019. Fachinformation InfectoMOX® 250 Saft/500 Saft/750 Saft. Stand Juli 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
70. STADAPHARM GmbH 2018. Fachinformation Amoxicillin STADA® 1000 mg Filmtabletten. Stand März 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
71. 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.

72. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Rulid 150 mg; Rulid 300 mg. Stand August 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
73. APOGEPHA Arzneimittel GmbH 2019. Fachinformation Nifurantin® 100 mg überzogene Tabletten. Stand Februar 2019. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Nifurantin-100-mg-ueberzogene-Tablette_101257/fachinformation. Letzter Zugriff am 19.01.2020.
74. 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.
75. 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.
76. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2017. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
77. 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/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
78. 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 HWI (1).

Die komplizierte Harnwegsinfektion

Bei einer HWI handelt es sich im Allgemeinen um eine symptomatische Entzündung der Harnwege, die durch das Eindringen und die Vermehrung von Mikroorganismen ausgelöst wird (2, 3). Die HWI zählt zu den häufigsten bakteriellen Infektionen in der Humanmedizin. Jährlich sind davon etwa 150 Mio. Menschen weltweit betroffen (4, 5). Während im ambulanten Bereich ca. drei Prozent aller Patienten Symptome einer HWI aufzeigen, handelt es sich unter allen nosokomialen Infektionen bei 21,6 % um eine HWI (6, 7).

Die Klassifizierung der HWI kann nach unterschiedlichen Kriterien erfolgen. Dabei kann nach anatomischen (Lokalisation) oder klinischen Kriterien separiert werden (siehe Abbildung 3-1). Während sich die Klassifizierung nach anatomischen Kriterien auf die Unterteilung in untere und obere HWI bezieht, unterscheiden die klinischen Kriterien nach unkomplizierten und komplizierten HWI (3, 7). Die Entzündung einer unteren HWI ist demnach auf den unteren Harntrakt und damit die Blaseschleimhaut beschränkt (Zystitis). Demgegenüber handelt es sich bei der oberen HWI (Pyelonephritis) um eine infektiöse Erkrankung des Nierenbeckens, bei welcher auch das Nierenparenchym beteiligt ist (3, 7, 8).

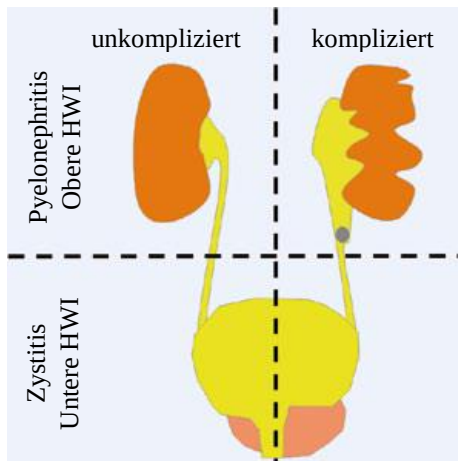


Abbildung 3-1: Einteilung der HWI nach anatomischen und klinischen Kriterien

Quelle: 7

Die Unterscheidung nach klinischen Kriterien ist für die tägliche Praxis von hoher Bedeutung (3). Während im ambulanten Bereich unkomplizierte HWI überwiegen, handelt es sich bei den nosokomial erworbenen Infektionen fast ausschließlich um komplizierte HWI (7). Eine unkomplizierte HWI liegt vor, wenn keine relevanten Faktoren bestehen, die eine HWI bzw. gravierende Komplikationen begünstigen. Zu diesen Faktoren zählen funktionelle oder anatomische Anomalien, Nierenfunktionsstörungen sowie Vor- oder Begleiterkrankungen (3, 9). Demgegenüber gilt eine HWI als kompliziert, wenn die Infektion mit einer morphologischen, funktionellen oder metabolischen Anomalie assoziiert ist. Dies führt zur Störung der Nierenfunktion, Beeinträchtigung des Harntransportes und Störung lokaler sowie systemischer Abwehrmechanismen (10). Komplizierte HWI sind demnach mit einem erhöhten Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf, dem Auftreten von Komplikationen oder initialem Therapieversagen verbunden (3, 7). Grundsätzlich können komplizierte HWI sporadisch akut, rezidivierend oder chronisch auftreten (11).

Krankheitsbild

Komplizierte HWI umfassen sowohl schwere obstruktive, akute Pyelonephritiden mit drohender Urosepsis als auch postoperative katheterassoziierte HWI, die nach Entfernung des Katheters spontan abheilen können (2, 12). Insbesondere unter den stationär auftretenden HWI können 60,7 % mit einem Harnwegskatheter assoziiert werden (6), die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sind (5). Die akut lebensbedrohliche Urosepsis ist häufige Folge einer komplizierten HWI, die sich durch eine Verengung bzw. einen Verschluss des oberen Harntrakts ereignet (2, 11). Unter den urologischen Patienten mit komplizierter HWI liegt bei ca. zwölf Prozent eine diagnostizierte Urosepsis vor (2). Während die Mortalitätsrate der Urosepsis im Jahr 2009 noch bei ca. zehn Prozent lag (13), mussten im Jahr 2015 bereits Raten von 20 bis 40 % festgestellt werden (14). Im Hinblick auf die Entstehung bzw. Pathogenese einer komplizierten HWI gilt die Adhäsion, d. h. die Anhaftungsfunktion von Bakterien an Wirtszellen, als Schlüsselereignis. Der Beginn einer komplizierten HWI zeichnet sich typischerweise anhand einer Kontamination rund um den Bereich der Harnröhre aus, die durch einen im Darm ansässigen uropathogenen Erreger ausgelöst wird. Es folgt die Kolonisation der Harnröhre, die anschließende Migration des Erregers in die Blase und zuletzt

eine Vermehrung der Bakterien, die mit der Förderung epithelialer Schäden verbunden ist und im Anschluss auch eine Infektion der Nieren auslösen kann (5).

Um die Schwere einer HWI einschätzen zu können, liefert die Beurteilung von Art und Ausmaß des Risikofaktors bzw. der Risikofaktoren wertvolle Anhaltspunkte (9). Für komplizierte Infektionen der Harnwege existieren dabei eine Vielzahl patientenindividueller, komplizierender Faktoren. Diese komplizierenden Faktoren können in anatomische und funktionelle Veränderungen eingeteilt werden (siehe Tabelle 3-1) (2, 7, 9). Während anatomische Kriterien in Form von angeborenen und erworbenen Veränderungen vorliegen können, äußern sich funktionelle Faktoren durch Funktionsstörungen von Organen (z. B. Niereninsuffizienz), angeborene oder erworbene Störungen der Immunität (z. B. Humaner Immundefizienz-Virus [HIV]) oder anatomische Veränderungen bzw. das Einbringen von Fremdkörpern während oder nach eines chirurgischen Eingriffs (z. B. Harnblasenkatheter). Die S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen weist im Zuge der komplizierten bzw. nosokomialen HWI zusätzlich auf die Existenz der ORENUK-Klassifikation hin, bei welcher die Risikofaktoren einer HWI phänotypisch in folgende Kategorien stratifiziert werden: Ohne Risikofaktor, Risikofaktor für rezidivierende HWI ohne Risiko eines schweren Verlaufs, extraurogenitale Risikofaktoren mit Risiko eines schweren Verlaufs, nephropathische Erkrankungen mit höherem Risiko eines schweren Verlaufs, urologische Risikofaktoren mit höherem Risiko eines schweren Verlaufs und der Möglichkeit einer adäquaten Behandlung sowie permanente Katheterversorgung und nicht behandelbare urologische Risikofaktoren mit höherem Risiko eines schweren Verlaufs (2, 10). Diese Klassifikation bzw. Risikokategorisierung der Europäischen Sektion für Infektionen in der Urologie (ESIU) der European Association of Urology (EAU) kann Einfluss auf die Diagnose und Therapie einer HWI nehmen (2). Des Weiteren kann sie dabei helfen, schnell zwischen unkomplizierten und komplizierten Verläufen der HWI zu unterscheiden und eine unverzügliche intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit hohen Risikofaktoren für eine komplizierte HWI zu gewährleisten.

Tabelle 3-1: Komplizierende Faktoren von HWI

Art des komplizierenden Faktors	
Anatomische Veränderungen	Funktionelle Veränderungen
Angeborene anatomische Veränderungen, z. B. Ureterabgangsstenose Obstruktiver, refluxiver Megaureter Harnblasendivertikel Harnröhrenklappen Phimose	Funktionelle Veränderungen, z. B. Niereninsuffizienz Harntransportstörungen Entleerungsstörungen der Harnblase Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination
Erworbene anatomische Veränderungen, z. B. Nierensteine Harnleitersteine Harnleiterstrikturen Harnblasentumore Prostatavergrößerung Urethrastraktur Schwangerschaft operative Veränderungen Veränderungen durch Strahlentherapie	Angeborene oder erworbene Störungen der Immunität, z. B. HIV Leberinsuffizienz Entgleister/schlecht eingestellter Diabetes mellitus Aktuelle immunsuppressive Therapie oder Chemotherapie Intraoperative, postoperative Situationen mit anatomischen Veränderungen oder Einbringen von Fremdkörpern, z. B. Nephrostomie Harnleiterschienen Harnblasenkatheter
HIV: Humaner Immundefizienz-Virus Quelle: 9	

Das Auftreten einer komplizierten HWI äußert sich durch klinische Symptome wie erschwertes, schmerzhaftes und häufiges Wasserlassen, Harndrang, Flankenschmerzen, Druckempfindlichkeit im kostovertebralen Winkel unterhalb der zwölften Rippe, suprapubischen Schmerz oberhalb des Schambeins und Fieber. Insbesondere bei Symptomen der unteren Harnwege ist jedoch zu beachten, dass neben einer HWI auch andere urologische Störungen, wie eine gutartige Prostatavergrößerung, ursächlich sein können (12). Darüber hinaus werden von einigen Patienten in hohem Alter zum Teil unspezifische und irreführende Symptome beschrieben, was die Diagnose einer komplizierten HWI erheblich erschweren kann (15).

Im Zuge der oben dargestellten komplizierenden Faktoren sind darüber hinaus auch geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten zu beobachten. Grundsätzlich treten Infektionen der Harnwege bei erwachsenen Frauen häufiger auf als bei Männern (16). Etwa jede zweite Frau ist in ihrem Leben von mindestens einer HWI betroffen (4). Kompliziertere Verläufe betreffen dabei u. a. Frauen in der Postmenopause und schwangere Frauen (3, 15). Die Inzidenz von HWI steigt bei Frauen mit zunehmendem Alter (3). Auch Männer entwickeln häufig im Alter eine HWI. Bei einem Großteil liegen komplizierende Faktoren vor (7). Da die

HWI bei Männern häufig auch die Prostata betrifft, sollte sie im Regelfall als komplizierte HWI eingestuft werden (3, 9).

Diagnostik

Die Pathogenese der komplizierten HWI und insbesondere die potentiell drohende Urosepsis zeigen, wie essenziell eine schnelle Diagnose und damit auch eine zügige Infektionsbehandlung sind (2). Zur Identifizierung und Bewertung einer HWI sind im Allgemeinen drei Kriterien zu überprüfen und heranzuziehen. Hierzu zählen das Vorliegen klinischer Symptome, im Urin vorliegende Hinweise auf eine Entzündungsreaktion, wie bspw. eine hohe Menge an weißen Blutkörperchen (Leukozyturie) und der Nachweis von Bakterien in der Urinkultur (7, 17).

Insbesondere bei Risikopatienten, unklarer Symptomatik und dem Verdacht auf eine komplizierte HWI gilt die Urinuntersuchung, eingeschlossen einer Urinkultur mit Resistenztestung, als fundamentale diagnostische Maßnahme, bevor die Einleitung einer kalkulierten Antibiotika-Therapie erfolgt (3, 7, 8, 10). Bei Einleitung einer kalkulierten Therapie wird mit der Antibiotika-Gabe noch vor Vorliegen eines mikrobiologischen Testergebnisses in Form eines Antibiotogramms begonnen (18). Bei einem Antibiotogramm wird qualitativ bestimmt, ob eine definierte Antibiotika-Konzentration ausreicht, den Erreger abzutöten (19). Grundsätzlich ist nach 48 bis 72 Stunden mit den Kulturergebnissen zu rechnen, auf deren Basis die antimikrobielle Therapie neu bewertet werden sollte (20). Essentiell ist die Urinuntersuchung insbesondere auch deshalb, weil das Erregerspektrum der komplizierten HWI sehr breit ist und aufgrund der unvorhersehbaren Resistenzsituation die Möglichkeit zur Anpassung der Therapie an die mikrobiologischen Testergebnisse bzw. das Antibiotogramm bestehen muss (10). Dies bedeutet, dass von einer kalkulierten auf eine gezielte antibiotische Therapie umgestellt werden kann, sobald das Antibiotogramm vorliegt. Die Auswahl des Antibiotikums erfolgt entsprechend des mikrobiologischen Testergebnisses (18).

Nachdem die Urinprobe entnommen wurde, wird in der Regel zunächst eine Gramfärbung durchgeführt, um zwischen grampositiven und gramnegativen Erregern zu unterscheiden (3, 21). Neben der Identifizierung des genauen Infektionserregers bzw. der -erreger stellen auch die Bestimmung der Keimzahl (Quantifizierung) und die bereits erwähnte Resistenztestung wesentliche Aspekte der Harnkultur dar (16). Die Bestimmung der spezifischen Keimzahl ist im Vergleich zum grundlegenden Nachweis eines Erregers diagnostisch jedoch weniger bedeutend (7).

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) (22). 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 vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) auf Basis von epidemiologischen Erregereigenschaften und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Daten aus klinischen Studien für das jeweilige Antibiotikum festgelegt. (23). Für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit erfolgt in vitro die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Dies ist diejenige Konzentration, bei der die Vermehrung des Erregers gerade noch inhibitiert wird. Liegt die MHK unterhalb des Breakpoints, ist die in-vivo-Wirksamkeit des Antibiotikums zur Therapie der Infektion wahrscheinlich. Wenn die MHK dagegen oberhalb des Grenzwertes liegt, wird der jeweilige Erreger als resistent gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum gewertet. Für einige Antibiotika, für die bspw. unterschiedliche Dosierungsregime existieren, ist zusätzlich ein I-Bereich definiert. Der mit I kategorisierte Erreger hat eine verringerte Sensibilität gegenüber dem Antibiotikum, sodass eine erfolgreiche Behandlung nur bei einer erhöhten Exposition, bspw. einer Erhöhung der Dosisstärke oder einer Verkürzung des Dosisintervalls erwartet werden kann.

Die rein qualitative Ausgabe der Kategorien S, I und R kann im Antibiogramm durch die Angabe der MHK ergänzt sein. Diese quantitative Angabe kann Experten zusätzlich bei der Auswahl der adäquaten Behandlungsoption unterstützen (10, 19, 21).

Für die Indikation einer kalkulierten Antibiotika-Initialtherapie spielt auch das Allgemeinbefinden und Risikoprofil der Patienten mit einer komplizierten HWI eine erhebliche Rolle (10). Des Weiteren ist die regionale Resistenzsituation des zu erwartenden Erregerspektrums zwingend zu berücksichtigen (2, 10). Um ein Antibiotikum auswählen zu können, ist die anamnetische Abklärung der folgenden Punkte unentbehrlich (10):

- Wo wurde die HWI erworben, z. B. ambulant, Pflegeheim, Krankenhaus, nach diagnostischen/therapeutischen Eingriffen?
- Erfolgte eine Antibiotika-Vorbehandlung (wie lange, welche Antibiotika)?
- Erfolgte eine vorherige längere stationäre Behandlung?
- Erfolgte eine vorherige Harnableitung (welche, wie lange, wie behandelt)?
- Bei vorhandener Harnableitung Qualität der Harndrainage überprüfen und ggf. Katheter wechseln (Entfernung des infektiösen Biofilms)
- Liegt ein Rezidiv bzw. ein Therapieversagen vor?
- Aus Gründen der „Antimicrobial Stewardship“ (ABS) sollte immer abgewogen werden, inwieweit die Anwendung von breit wirksamen Antibiotika (z. B. Kombinationen von Cephalosporinen und BLI, Carbapeneme) notwendig ist.

Weitere Untersuchungen sind je nach klinischem Kontext indiziert. Hierzu zählen z. B. die Abnahme von Blutkulturen bei Fieber, die Sonographie der Nieren und Harnwege, die Restharnbestimmung und die Computertomographie (7).

Erregerspektrum

Der komplizierten HWI liegt ein breites Erregerspektrum zugrunde, welches von den Umständen, unter denen die Infektion erworben wurde, abhängig ist (2, 10, 12). Grundsätzlich umfasst das Erregerspektrum sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien (5). Dabei tritt der gramnegative Erreger *Escherichia coli* (*E. coli*) mit ca. 65 % am häufigsten auf, weit gefolgt von den grampositiven Enterokokken, die etwa 11 % der identifizierten Erreger einer komplizierten HWI ausmachen. Zu den weiteren möglichen Erregern einer komplizierten HWI zählen *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (8 %), *Candida Species* (7 %), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (3 %), *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) (2 %), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) (2 %), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (2 %), und Streptokokken der Gruppe B (2 %) (5, 10, 12). Insbesondere bei nosokomial auftretenden komplizierten HWI ist mit gramnegativen Problemkeimen zu rechnen, die im Vergleich zu ambulant erworbenen erstmaligen komplizierten HWI selten sind und oftmals erst sekundär als Auswirkung einer Selektion oder Kolonisation auftreten. Zu diesen Erregern zählen bspw. *P. aeruginosa* und andere Enterobacterales¹ als *E. coli* (10). Aktuelle Referenzdaten aus deutschen Intensivstationen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance Systems (ITS-KISS) zeigen, dass speziell bei der katheterassoziierten HWI *P. aeruginosa* (16,3 %), *K. pneumoniae* (10,01 %) und *P. mirabilis* (6,5 %) deutlich häufiger auftreten als in weniger risikobehafteten Bereichen. Am häufigsten ist eine katheterassoziierte HWI jedoch auf *E. coli* zurückzuführen (36,8 %). Weitere Erreger der katheterassoziierten HWI sind Enterokokken (24 %), von welchen der Großteil auf *Enterokokkus faecium* (*E. faecium*) (12,5 %) und *Enterokokkus faecalis* (*E. faecalis*) (10,6 %) fällt (25). Insgesamt besteht bei den komplizierten Formen, insbesondere bei der nosokomialen bzw. katheterassoziierten HWI, nicht nur ein breiteres Erregerspektrum und erhöhtes Auftreten gramnegativer Erreger (79,5 %), sondern auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen resistenter oder auch multiresistenter Erreger (10, 12).

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 BLI, Cephalosporinen, Carbapenemen und Fluorchinolonen beobachtet

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 (24).

werden. Der Stellenwert dieser Antibiotikaklassen für das deutsche Versorgungssystem wird u. a. anhand der in der Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstation (SARI)-Studie untersuchten Verbrauchszahlen deutlich. Die Kombination Penicillin und BLI, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone machen mehr als die Hälfte (54 %) des gesamten Antibiotika-Verbrauchs auf Intensivstationen aus (26).

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

Dieser zweifachen Herausforderung versucht die Klassifikation für MRGN gerecht zu werden, die von der zum Robert Koch-Institut (RKI) gehörenden Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) entwickelt wurde (siehe Tabelle 3-2). 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 (27, 28). Diese rein phänotypische Klassifikation der Erreger lässt allerdings keinen Rückschluss auf den jeweiligen Resistenzmechanismus zu und es lassen sich daher auch aufgrund der Vielzahl an Resistenzmechanismen nur eingeschränkt Therapieoptionen aus der MRGN-Klassifikation ableiten.

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

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobacterales		Pseudomonas aeruginosa	
		3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotika- gruppen 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 27, 28					

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 3-2) (29). 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 Dritte Generations-Cephalosporine (und Penicilline) durch Beta-Laktamasen bedingt ist.

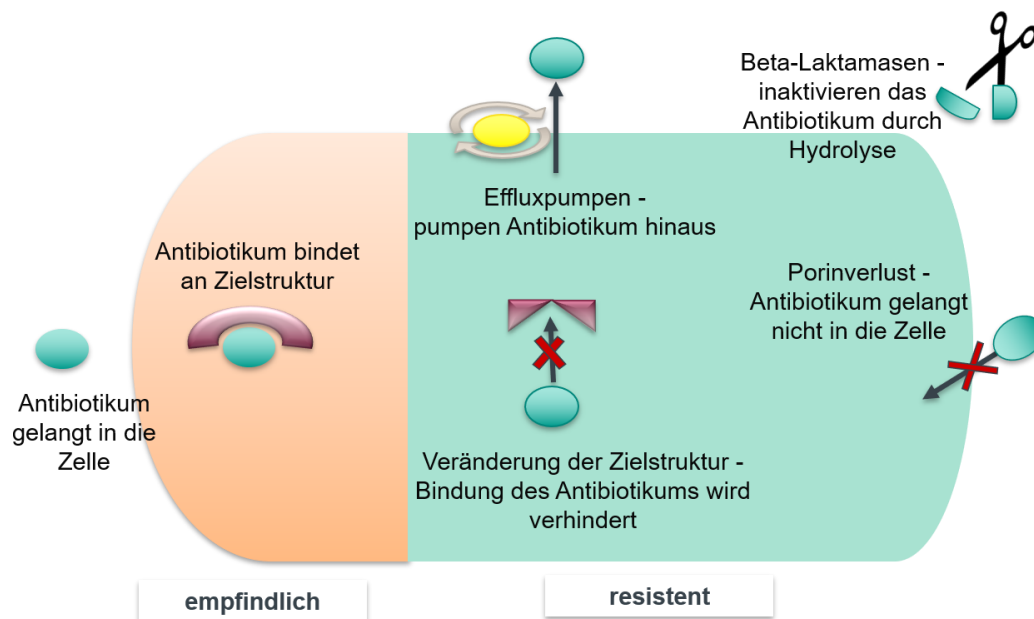


Abbildung 3-2: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei gramnegativen Bakterien

Quelle: 29, Abbildung modifiziert von MSD

Resistenzen speziell gegen Fluorchinolone treten v. a. bei den Erregern *E. coli* und anderen Enterobacterales häufig auf (10). Insbesondere bei *E. coli* ist eine Resistenz hauptsächlich durch Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) bedingt, sie kann jedoch auch durch eine Überexpression der chromosomal-kodierten Ambler Klasse C (AmpC)-Beta-Laktamase oder einer erworbenen AmpC-Beta-Laktamase ausgelöst werden (27). In Deutschland handelt es sich bei den Beta-Laktamasen der Erreger *E. coli* und *K. pneumoniae* zumeist um ESBL-Enzyme vom Typ CTX-M. Seltener liegen die Plasmid-kodierten oder überexprimierten chromosomal-kodierten Beta-Laktamasen der AmpC-Enzyme vor. Letztere sind bei anderen Vertretern der Enterobacterales wie *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) oder *Enterobacter Species pluralis* (spp.) deutlich häufiger (30). Bei dem Enterobacterales *K. pneumoniae* ist der 3MRGN-Phänotyp am häufigsten auf die Kombination aus Fluorchinolonresistenz und der Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation zurückzuführen (27). 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 (30).

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 (27, 31-33).

Erreger der Spezies *P. aeruginosa* sind intrinsisch gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent (32, 34). Bei diesen findet man häufig eine Kombination mehrerer Resistenzmechanismen. Obwohl die meisten *P. aeruginosa* nach wie vor sensibel gegen Fluorchinolone sind, konnten bereits Resistenzraten zwischen fünf und zehn Prozent beobachtet werden (35). Häufig handelt es sich auch um die erhöhte Expression von Effluxpumpen (MexAB-OprM, MexXY und MexCD-OprJ) und die Überexpression chromosomaler AmpC. Eine verstärkte Expression dieser Resistenzmechanismen, die auch unter Therapie hervorgerufen werden kann, sind häufig auch Basis für zusätzliche Resistenzen gegenüber Antibiotika, gegen die *P. aeruginosa* natürlicherweise sensibel ist. Des Weiteren können bereits Punktmutationen in den Porinproteinen (insbesondere Porinproteine vom Typ D [OprD]), die bspw. die bevorzugte Eintrittspforte für Carbapeneme darstellen, zu Resistenzen führen (32, 34). Carbapenemase-bildende Isolate sind mit ca. 20 % unter den Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* vergleichsweise selten (siehe Abbildung 3-3). Während Carbapenem-resistente Enterobacterales immer als 4MRGN definiert sind, ist dies für *P. aeruginosa* sowohl durch die Variabilität seiner Resistenzmechanismen als auch durch die durch diese Erreger relativ leicht zu erwerbende Carbapenem-Resistenz nicht der Fall. Die 3MRGN-Klassifikation bedeutet für Pseudomonaden daher, dass eine der vier Leitsubstanzen noch wirksam ist, während 4MRGN-Pseudomonaden mindestens gegen diese vier Leitsubstanzen resistent sind. Möglicherweise ebenfalls vorhandene Resistenzen, bspw. gegenüber Aminoglykosiden, werden durch die 4MRGN-Klassifikation nicht berücksichtigt (27, 28). 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.

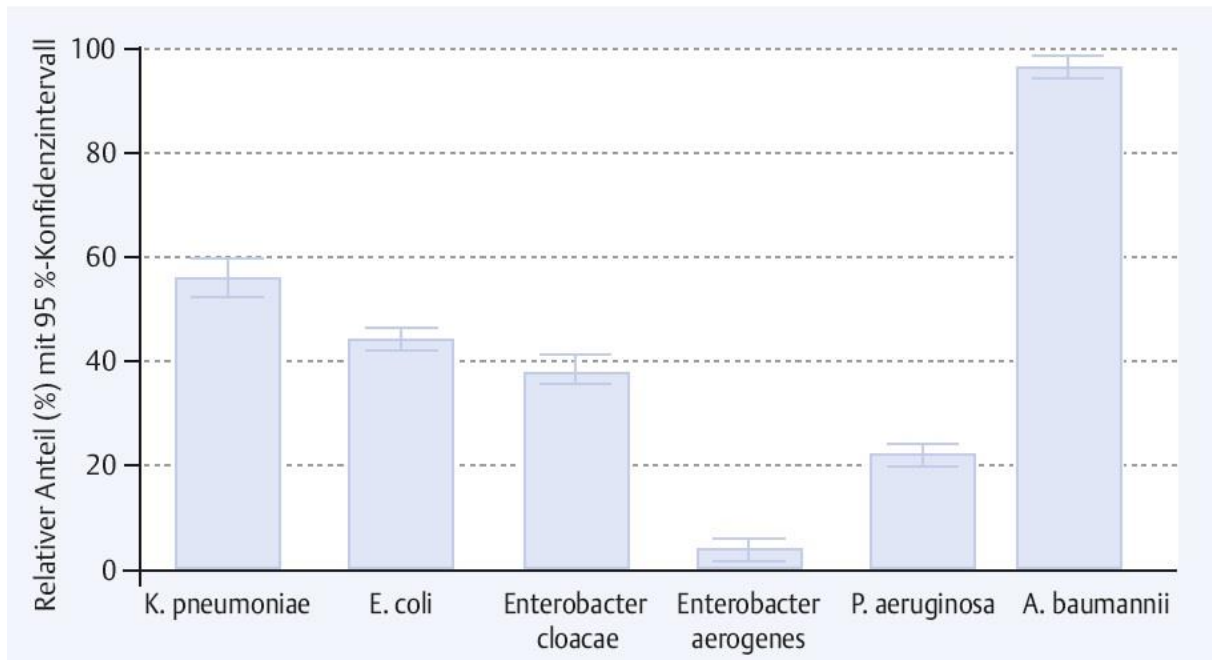


Abbildung 3-3: Anteil Carbapenemase-Bildner an Carbapenem-resistenten Erregern nach Erregerspezies

Quelle: 31

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

Wie bereits dargelegt, geht die nosokomial erworbene bzw. katheterassoziierte komplizierte HWI mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen resistenter Erreger einher (4, 10, 12). Die aktuellen Daten des ITS-KISS zeigen, dass unter den katheterassoziierten HWI bereits ca. sieben Prozent auf 3MRGN und etwa 1,1 % auf 4MRGN zurückzuführen sind (25). Das vermehrte Auftreten gramnegativer Bakterien hängt im Wesentlichen mit der Ausbreitung der ESBL-produzierenden Erreger zusammen und führt zu einem wesentlichen Problem. Viele der ESBL-Bildner sind gegen eine Reihe von Cephalosporinen und Penicillin, einschließlich Piperacillin/Tazobactam, resistent. Einige entwickeln zusätzlich Resistenzen, bspw. gegen Fluorchinolone, Trimethoprim und Gentamicin (15).

Therapie

Patienten mit einer komplizierten HWI befinden sich in einem akuten kritischen Zustand, weshalb eine kalkulierte intravenöse Antibiotika-Therapie nach Abnahme der Urinkultur schnellstmöglich erfolgen sollte (8, 15, 20). Wie die vorausgehenden Abschnitte gezeigt haben, ist die komplizierte HWI außerdem, insbesondere wenn diese nosokomial erworben wurde, mit einem erhöhten MRE-Risiko und einer möglicherweise nachfolgenden Urosepsis verbunden. Die frühe Behandlung mit Antibiotika kann insbesondere auch dadurch bestärkt werden, dass Verzögerungen im Therapiebeginn zu unerwünschten Ergebnissen und einer potenziell erhöhten Sterblichkeit führen (15, 36).

Einhergehend mit der grundsätzlichen Berücksichtigung des aktuellen Resistenzmusters ist die Individualisierung der kalkulierten Antibiotika-Therapie auf die jeweilige Einrichtung, Krankenstation und individuelle Patientenfaktoren, basierend auf den zugrundeliegenden Komorbiditäten, von hoher Relevanz (37). Gemäß der S2k-Leitlinie werden die Empfehlungen zu den kalkulierten parenteralen Antibiotika-Initialtherapien nach den diagnostizierten Infektionen der Nieren und des Urogenitaltrakts dargestellt. Die Therapieempfehlungen für Infektionen der Harnwege beziehen sich dabei auf komplizierte, nosokomiale bzw. katheterassoziierte HWI (siehe Tabelle 3-3) (10).

Tabelle 3-3: Empfehlungen zu den kalkulierten parenteralen Antibiotika-Initialtherapien bei Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes (Antibiotika nach Gruppen)

Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung	EG
Harnwegsinfektionen - Kompliziert - Nosokomial - katheterassoziiert	E. coli	Ciprofloxacin ^a	A
	Klebsiella spp.	Levofloxacin	A
	Proteus spp.	Cefotaxim	A
	Enterobacter spp.	Ceftriaxon ^{a,c,f}	A
	Andere Enterobacterales	Ceftazidim ^b	A
	P. aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam ^{a,c}	A
	Enterokokken	Cefepim ^{a,c}	B
	Staphylokokken	Ceftolozan/Tazobactam	B
		Ceftazidim/Avibactam	B
		Ertapenem	B
		Imipenem/Cilastatin ^a	B
		Meropenem ^a	B
		Amoxicillin/Clavulansäure	C
	Spektrumserweiterung bei Urosepsis ggf. Kombinationstherapie mit	Gentamicin	B
a: Niedrigere Dosis in Studien getestet, höhere Dosis empfohlen von Experten b: Nicht als Monosubstanz bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis untersucht c: Dasselbe Protokoll für akute unkomplizierte Pyelonephritis und komplizierte HWI (Stratifizierung nicht immer möglich) d: Therapiedauer in Studien parenteral und oral e: Wenn kein Fluorchinolon in der Anamnese f: Hohe hepatobiliäre Sekretion führt zu Selektion resistenter Erreger E. coli: Escherichia coli; EG: Empfehlungsgrad; ggf.: gegebenenfalls; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; spp.: Spezies pluralis Quelle: adaptiert aus 10			
		Ciprofloxacin ^{a,e}	B
		Levofloxacin ^e	B

Hinsichtlich der kalkulierten parenteralen Initialtherapie ist grundsätzlich zwischen ambulant erworbenen komplizierten HWI und nosokomial erworbenen bzw. katheterassoziierten komplizierten HWI zu separieren. Handelt es sich um eine erstmals ambulant erworbene komplizierte HWI, sind laut S2k-Leitlinie insbesondere Cephalosporine der Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon), Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin) sowie Aminopenicilline in

Kombination mit BLI (Amoxicillin/Clavulansäure) geeignet. Sofern risikosteigernde Faktoren für das Auftreten von MRE, wie z. B. ESBL-bildende Enterobacterales, vorliegen, können Kombinationen mit Cephalosporin und BLI (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam), oder ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) verabreicht werden (10).

Oftmals wurden Patienten mit einer komplizierten HWI auch schon zu einem früheren Zeitpunkt mit Antibiotika behandelt, was das Risiko für eine Besiedelung mit MRE erhöht (7). Für die kalkulierte Therapie einer nosokomialen bzw. katheterassoziierten komplizierten HWI ist demnach ein Breitspektrum-Antibiotikum angezeigt, welches eine Vielzahl von Erregern abdeckt und auch eine Wirksamkeit gegen MRGN aufweist. Gemäß der S2k-Leitlinie sind hierfür insbesondere Cephalosporine der Gruppe 3b (einschließlich der Kombinationen der Cephalosporine und BLI Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam), Cephalosporine der Gruppe 4 (Cefepim), Fluorchinolone der Gruppe 2 (Ciprofloxacin) oder 3 (Levofloxacin) und Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem und Meropenem) geeignet. Beim Einsatz der Fluorchinolone ist insbesondere die lokale E. coli Resistenz zu berücksichtigen (10). Grundsätzlich spielen die Fluorchinolone für die Behandlung der HWI eine bedeutende Rolle, da sie eine hohe Urinkonzentration aufweisen und mit ihrem breiten Wirkspektrum sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien umfassen (38). Die Fluorchinolone spielen auch im deutschen Versorgungsalltag eine große Rolle. Dies wird durch die Daten der PPS des NRZ deutlich. Hier stellen Fluorchinolone bei den im Krankenhaus erworbenen HWI mit 30,4 % die am häufigsten eingesetzte Antibiotikaklasse dar (6). In Deutschland werden v. a. Ciprofloxacin und Levofloxacin als Vertreter der Fluorchinolone eingesetzt. Die Wirksamkeit beider Substanzen gegen Keime des Urogenitaltraktes ist vergleichbar (38).

Wird das Vorliegen von MRE vermutet, z. B. im Zuge von Ausbrüchen oder einer hohen endemischen Resistenzrate, sollten für die kalkulierte Therapie entsprechend wirksame Substanzen in Betracht gezogen werden. Bei Enterobacterales mit ESBL-Ausprägung können nach der S2k-Leitlinie Kombination von Cephalosporinen und BLI (Ceftolozan/Tazobactam oder Ceftazidim/Avibactam) oder ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) eingesetzt werden. Existiert zeitgleich ein Verdacht auf Pseudomonaden, kommen Kombinationen von Cephalosporinen und BLI (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam) oder ein Carbapenem der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) in Frage. Da Substanzen der Carbapeneme aufgrund der Herausbildung Carbapenem-resistenter Erreger jedoch einzusparen seien, gelten hier auch die neuen Kombinationen von Cephalosporinen und BLI (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam) als geeignete Therapie. Zwar könnte bei ESBL-bildenden Bakterien auch Fosfomycin als parenterale initiale Behandlung eingesetzt werden, beim Vorliegen komplizierter HWI sind jedoch nur wenige Daten zur Monotherapie mit Fosfomycin vorhanden (10).

Bei den in den Leitlinien dargelegten Therapieempfehlungen gilt es immer, das lokale Erregerspektrum und die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen (10). 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 (2, 10). Letztendlich haben allerdings v. a.

die patientenindividuellen Risikofaktoren (z. B. 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 (10).

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 (39, 40).

In Deutschland existieren auf nationaler Ebene verschiedene Initiativen zur Surveillance der Resistenzsituation. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG)-Resistenzstudie ermittelt seit 1975 im Abstand von drei Jahren in Deutschland, Österreich und der Schweiz die in-vitro-Empfindlichkeit klinisch wichtiger Bakterienspezies gegenüber ausgewählten Antibiotika. Der aktuelle Bericht aus 2016 beruht für das Teilprojekt H (Krankenhausisolate) auf 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 Antibiotogramme von 5.852 Bakterienstämmen (41). Weiterhin soll das 2007 ins Leben gerufene Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) -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 (42).

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 (26). 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 Netzwerk (EARS-NET) (43). Letzteres ist ein Projekt des European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) zur europaweiten Resistenzüberwachung, dem von deutscher Seite das RKI angehört (44). ARS bildet weiterhin die Grundlage für die Beteiligung Deutschlands am Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) der Weltgesundheitsorganisation WHO.

Sowohl die SARI-Studie als auch die PEG-Resistenzstudie beobachten für den Zeitraum von 2001 bis 2011 eine deutliche Zunahme von E. coli- und K. pneumoniae-Isolaten mit Resistenz

gegen 3. Generations-Cephalosporine. Während die Resistenzrate gegen Vertreter dieser Antibiotikaklasse im Jahr 2001 für *E. coli* noch zwischen einem bis drei Prozent lag, waren im Studienjahr 2010 über 15 % (20,1 % in der SARI-Studie) der *E. coli*-Isolate resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen. Seit 2011 kam es zu keinem weiteren Anstieg, sodass sich die Resistenzrate inzwischen auf einem Niveau von ca. 15 % stabilisiert hat. Eine ähnliche Situation zeigt sich für Erreger der Spezies *K. pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*), wobei sich die Resistenzraten für diese Erreger im Vergleich zu *E. coli* bereits 2001 auf einem höheren Niveau von ca. fünf Prozent befanden (26, 45-47). 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 % (26, 45-47). Erreger mit gleichzeitiger Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation sowie gegen Fluorchinolone sind in der Regel den 3MRGN zuzuordnen (27). Der Anteil von Erregern mit dem 3MRGN-Phänotyp lag für *E. coli* im Jahre 2013 bei elf Prozent, für *K. pneumoniae* bei 13 %. Resistenzen gegenüber Carbapenemen sind bei diesen Erregern hingegen weiterhin selten. Die Resistenzrate liegt zumindest für *K. pneumoniae* laut SARI-Studie seit 2010 zumeist über einem Prozent und liegt auf Intensivstationen aktuell zwischen einem Prozent und 2,4 % (26, 40, 48).

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 (26).

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 3-4) (44).

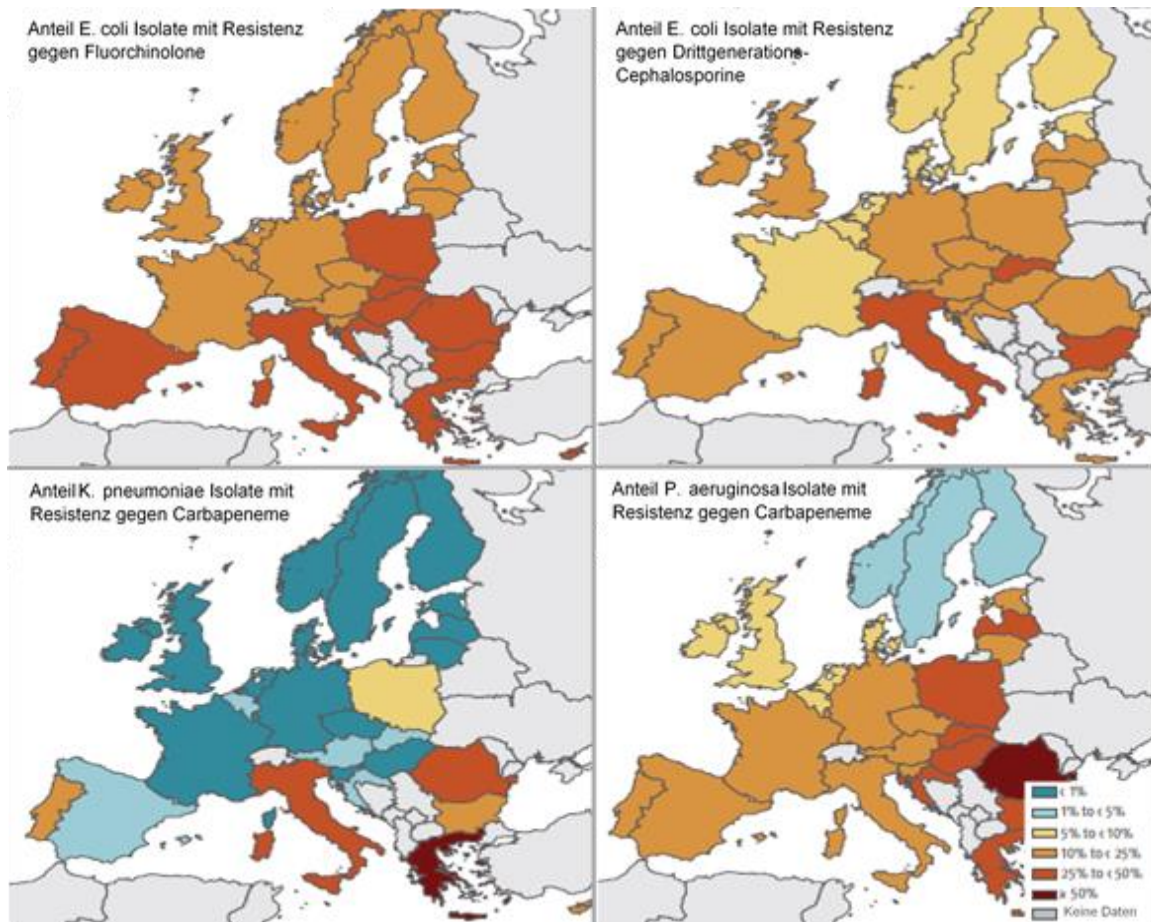


Abbildung 3-4: Europäische Resistenzepidemiologie ausgewählter Erreger gegen wichtige Antibiotikaklassen

Quelle: 44, 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 3-4 (Normalstation) und Tabelle 3-5 (Intensivstation) dargestellt. Die Tabelle 3-6 (Normalstation) und Tabelle 3-7 (Intensivstation) zeigen die Resistenzdaten aus der PEG-Resistenzstudie (Daten aus 2016). Aufgeführt sind jeweils diejenigen Erreger, gegen die laut Abschnitt 5.1 Fachinformation für Ceftolozan/Tazobactam eine klinische Aktivität erwartet werden kann (E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis). Die Sensibilität dieser Erreger ist gegenüber den laut der Leitlinien (10, 12) im AWG in Frage kommenden Antibiotika aufgetragen. 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).

Tabelle 3-4: ARS-Daten für 2018 (Normalstation)

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Enterobacter cloacae	Ciprofloxacin	93,8	1,0	5,2	20.223
	Levofloxacin	92,3	2,7	5,0	16.007
	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
Escherichia coli	Ciprofloxacin	78,2	2,2	19,6	43.290
	Levofloxacin	75,5	5,1	19,4	36.729
	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
Klebsiella oxytoca	Ciprofloxacin	93,3	0,7	6,0	18.652
	Levofloxacin	92,7	1,4	5,9	15.052
	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
Klebsiella pneumoniae	Ciprofloxacin	85,5	1,8	12,8	47.111
	Levofloxacin	83,7	4,5	11,8	39.434
	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
Proteus mirabilis	Ciprofloxacin	82,7	1,0	16,3	46.656
	Levofloxacin	82,1	2,9	15,0	38.761

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	Piperacillin/Tazobactam	96,9	2,3	0,7	45.532
	Cefepim	98,7	0,4	0,9	12.209
	Ceftazidim	98,3	0,8	0,9	45.487
	Imipenem/Cilastatin	61,2	32,0	6,8	27.442
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	46.550
	Ertapenem	99,4	0,5	0,1	23.549
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin	84,5	0,8	14,6	42.296
	Levofloxacin	82,1	2,4	15,5	18.714
	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	/	/	/	/
<i>Citrobacter freundii</i>	Ciprofloxacin	89,5	2,2	8,3	6.638
	Levofloxacin	88,0	3,8	8,1	5.418
	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
<i>Morganella morganii</i>	Ciprofloxacin	86,5	1,0	12,5	9.705
	Levofloxacin	85,9	3,1	11,1	7.789
	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
I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel Quelle: 40, Datenstand: 23.08.2019, abgerufen am 05.02.2020					

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

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Enterobacter cloacae	Ciprofloxacin	92,9	1,0	6,1	4.059
	Levofloxacin	90,1	3,0	6,9	2.947
	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
Escherichia coli	Ciprofloxacin	75,3	2,4	22,3	23.159
	Levofloxacin	72,8	4,5	22,7	18.888
	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
Klebsiella oxytoca	Ciprofloxacin	92,7	0,9	6,3	3.201
	Levofloxacin	92,3	1,6	6,1	2.353
	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
Klebsiella pneumoniae	Ciprofloxacin	82,4	2,0	15,6	7.846
	Levofloxacin	80,1	4,9	15,0	6.047
	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
Proteus mirabilis	Ciprofloxacin	81,4	1,0	17,5	4.897
	Levofloxacin	80,5	2,5	17,0	3.873

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	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
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin	80,8	1,4	17,8	8.617
	Levofloxacin	78,,0	3,1	18,9	4.408
	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	/	/	/	/
Citrobacter freundii	Ciprofloxacin	90,2	1,5	8,2	1.105
	Levofloxacin	90,3	2,6	7,2	1.105
	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
Morganella morganii	Ciprofloxacin	84,5	1,0	14,5	1.078
	Levofloxacin	83,0	2,5	14,4	824
	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
I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel Quelle: 40, Datenstand: 23.08.2019, abgerufen am 05.02.2020					

Tabelle 3-6: PEG-Resistenzstudie für 2016 (Normalstation)

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Enterobacter cloacae	Ciprofloxacin	89,4	0,7	9,9	141
	Levofloxacin	90,8	1,4	7,8	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
Escherichia coli	Ciprofloxacin	68,3	2,8	28,9	388
	Levofloxacin	71,6	0,5	27,8	388
	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
Klebsiella oxytoca	Ciprofloxacin	94,7	1,3	3,9	76
	Levofloxacin	96,1	1,3	2,6	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
Klebsiella pneumoniae	Ciprofloxacin	76,2	9,5	14,3	189
	Levofloxacin	85,2	6,3	8,5	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
Proteus mirabilis	Ciprofloxacin	75,0	0,0	25	116
	Levofloxacin	75,0	6,9	18,1	116

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	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
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin	0,0	80,4	19,6	459
	Levofloxacin	0,0	74,1	25,9	459
	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	/	/	/	/
Citrobacter freundii	Ciprofloxacin	83,3	0,0	16,7	30
	Levofloxacin	83,3	0,0	16,7	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
Citrobacter koseri	Ciprofloxacin	94,1	2,9	2,9	34
	Levofloxacin	97,1	0,0	2,9	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
Klebsiella aerogenes	Ciprofloxacin	97,1	0,0	2,9	34
	Levofloxacin	97,1	2,9	0,0	34
	Piperacillin/Tazobactam	67,6	8,8	23,5	34
	Cefepim	97,1	2,9	0,0	34

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	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
Morganella morganii	Ciprofloxacin	80,8	3,8	15,4	52
	Levofloxacin	82,7	3,8	13,5	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
I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel Quellen: 48, 49, Datenstand: Jahr 2016, abgerufen am 05.02.2020, Daten überarbeitet von MSD nach EUCAST Table 10.0					

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

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
Enterobacter cloacae	Ciprofloxacin	84,8	1,3	13,9	79
	Levofloxacin	84,8	1,3	13,9	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
Escherichia coli	Ciprofloxacin	63,6	5,8	30,6	121
	Levofloxacin	69,4	0,0	30,6	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
	Meropenem	100,0	0,0	0,0	121
	Ertapenem	100,0	0,0	0,0	121
Klebsiella oxytoca	Ciprofloxacin	94,1	0,0	5,9	34

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	Levofloxacin	94,1	0,0	5,9	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
Klebsiella pneumoniae	Ciprofloxacin	76,8	4,9	18,3	82
	Levofloxacin	81,7	1,2	17,1	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
Proteus mirabilis	Ciprofloxacin	83,3	0,0	16,7	42
	Levofloxacin	83,3	2,4	14,3	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
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin	0,0	78,2	21,8	174
	Levofloxacin	0,0	63,2	36,8	174
	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	/	/	/	/
Citrobacter freundii	Ciprofloxacin	100,0	0,0	0,0	13
	Levofloxacin	100,0	0,0	0,0	13
	Piperacillin/Tazobactam	84,6	15,4	0,0	13

Spezies	Antibiotikum	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)	Anzahl Isolate
	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
Citrobacter koseri	Ciprofloxacin	93,3	0,0	6,7	15
	Levofloxacin	100,0	0,0	0,0	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
Klebsiella aerogenes	Ciprofloxacin	92,6	0,0	7,4	27
	Levofloxacin	92,6	0,0	7,4	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
Morganella morganii	Ciprofloxacin	63,6	0,0	36,4	11
	Levofloxacin	63,6	0,0	36,4	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
I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent; S: sensibel Quellen: 48, 49, Datenstand: Jahr 2016, abgerufen am 05.05.2020, Daten überarbeitet von MSD nach EUCAST Table 10.0					

An diesen Daten ist zu erkennen, dass Fluorchinolon-Resistenzen bei den wichtigsten Erregern der komplizierten HWI auf nationaler, wie auch europäischer Ebene, weit verbreitet sind. Auch mit Resistenzen gegen Piperacillin/Tazobactam, sowie gegen 3. Generations Cephalosporine

ist mit Resistenzraten von 15 bis 20 % auf nationaler Ebene bei *E. coli* und *K. pneumoniae* zu rechnen. Bei *P. mirabilis* sind diese Resistenzen seltener. Resistenzen gegen Carbapeneme sind bei Enterobacterales in Deutschland aktuell eine Seltenheit.

Insbesondere bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation führt die hohe Resistenzrate gegenüber Fluorchinolonen und der seit 2001 gestiegene Anteil an ESBL-Erregern allerdings dazu, dass Carbapeneme, wie Meropenem, häufiger eingesetzt werden, um auch diese 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 (26). 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 (50). 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 (51).

Fazit

Zusammenfassend kommen für die kalkulierte Behandlung der komplizierten HWI gemäß S2k-Leitlinie verschiedene Antibiotika in Betracht. Die Wahl des Antibiotikums basiert dabei insbesondere auf dem lokalen Erregerspektrum, der lokalen Resistenzsituation sowie dem jeweiligen Vorliegen komplizierender Faktoren und erfolgt somit stets patientenindividuell. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, ob es sich bei der HWI um eine ambulant erworbene komplizierte HWI oder um eine nosokomiale bzw. katheterassoziierte komplizierte HWI handelt. Die Existenz von Risikofaktoren für das Vorliegen von MRE ist für das therapeutische Vorgehen ebenso von hoher Relevanz.

Zerbaxa® wird bei komplizierten HWI mit hohem Risiko für das Vorliegen von MRGN eingesetzt. Diese Patienten werden im Krankenhaus meist sogar intensivmedizinisch versorgt, da sie ein hohes Risiko für die Entwicklung oder das Vorliegen einer Urosepsis aufweisen. Neben Ceftolozan/Tazobactam empfiehlt die S2k-Leitlinie für dieses Patientenklientel den Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 3b (einschließlich der Kombination des Cephalosporins und BLI Ceftazidim/Avibactam), Cephalosporinen der Gruppe 4 (Cefepim), Fluorchinolonen der Gruppe 2 (Ciprofloxacin) oder 3 (Levofloxacin) sowie Carbapenemen der Gruppe 1 (Imipenem und Meropenem) (10). Vor allem die bei im Krankenhaus auftretenden komplizierten HWI am häufigsten eingesetzten Fluorchinolone, stellen aufgrund ihrer nachgewiesenen breiten Wirksamkeit eine weit verbreitete Therapieoption in der klinischen Praxis dar (38). Liegt darüber hinaus ein spezieller Verdacht auf das Vorliegen von ESBL-bildenden Enterobacterales vor, kommen gemäß der S2k-Leitlinie Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam oder Ertapenem für die kalkulierte Therapie in Frage. Bei

gleichzeitigem Verdacht auf Pseudomonaden werden ebenso die Kombinationen von Cephalosporinen und BLI Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam oder auch Carbapeneme der Gruppe 2, wie Imipenem und Meropenem, aufgrund ihres breiten Wirkspektrums empfohlen (10).

Antibiotika-Auswahl in der klinischen Praxis

Beim Vorliegen einer komplizierten HWI ist die Wahl der optimalen kalkulierten Therapie für viele Ärzte eine große Herausforderung (37). Die Entscheidung für ein geeignetes Antibiotikum beruht zunächst grundsätzlich auf einer Risikoabwägung bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins multiresistenter Erreger, sowie bezüglich des gesundheitlichen Grundzustands des Patienten und seinen Komorbiditäten (10). 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 (52, 53). Aufgrund dieser Komplexität der Entscheidung sollte dem behandelnden Arzt ein Expertenteam für die rationale Antibiotika-Therapie, das sogenannte ABS-Team, unterstützend zur Verfügung stehen. Die Entscheidung, welche kalkulierte Therapie bzw. im Falle einer Re-Evaluation welche gezielte Therapie, angemessen ist und welches Antibiotikum mit welcher Dosierung und Therapiedauer eingesetzt werden soll, sollte laut S3-Leitlinie zum rationalen Antibiotika-Einsatz auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des ABS-Teams basieren (52, 53).

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 (52). 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 (52, 53). Wichtige Aufgaben des ABS-Teams umfassen eine konsiliarische Tätigkeit, beispielsweise 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 (52).

Bei Patienten mit Infektionen mit ausgeprägten Risikofaktoren für MRE und intensiv-medizinischer, klinischer Versorgung ist die höchstmögliche Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Therapiedurchführung das primäre Ziel des behandelnden Arztes/des ABS-Teams (52). Für die Behandlung der komplizierten HWI bedeutet dies ferner, dass im besten Fall die ursächlichen Faktoren, wie auch die zugrundeliegende Urogenitalanomalie, welche die Infektion begünstigt, korrigiert werden sollten. Nur so kann die Heilung der akuten Infektion

sowie die Vermeidung weiterer infektiöser Fälle verfolgt werden (8, 20). Um den Therapieerfolg und das bestmögliche Management von schwer kranken Patienten mit komplizierter HWI sicherstellen zu können, ist die Wahl einer effektiven kalkulierten antimikrobiellen Therapie fundamental (37, 54, 55). Aufgrund des breiten Erregerspektrums und der häufig vorliegenden MRGN bei der nosokomialen bzw. katheterassoziierten komplizierten HWI ist die Gabe eines entsprechend breiter wirksamen Antibiotikums naheliegend. Um zusätzlich die Resistenzbildung bei Carbapenemen zu minimieren, kommen verschiedene gleichwertige Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zum Einsatz. Hierbei stellt neben Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam auch die Gabe der in der klinischen Praxis weit verbreiteten Fluorchinolone eine der bestmöglichen antibiotischen Therapien für diese Patientengruppe dar (10, 38).

Zielpopulation von Zerbaxa®

Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung von komplizierten HWI bei Erwachsenen (1).

Zerbaxa® wurde in klinischen Studien bei Patienten mit komplizierten HWI untersucht. Hierbei traten in der Zulassungsstudie die folgenden gramnegativen Erreger auf: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* (1).

Entsprechend der Leitlinien sollte Zerbaxa® bei erwachsenen Patienten mit komplizierten HWI, die ein hohes Risiko für Infektionen mit gramnegativen MRE eingesetzt werden. Zu diesen gehören vor allem ESBL-bildende Enterobacterales und multiresistente *P. aeruginosa*.

Dies entspricht insgesamt der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen gegenüber Antibiotika hat sich weltweit zu einem gravierenden Problem der öffentlichen Gesundheit entwickelt, da dadurch die

erfolgreiche Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten zunehmend erschwert wird. Laut WHO stellt sie eine der größten Bedrohungen für die Gesundheitsversorgung im 21. Jahrhundert dar (56). Die Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen bedarf eines umfassenden und übergreifenden Ansatzes und wurde bereits im Rahmen von G7- und G20-Konferenzen thematisiert (57, 58).

Daher wurden nationale und internationale Programme mit dem Ziel initiiert, die Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen einzudämmen und die Entwicklung neuer Antibiotika zu fördern. So hat z. B. das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Jahr 2015 gemeinsam mit den Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) sowie Bildung und Forschung (BMBF) die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ erarbeitet. Unter dem formulierten Ziel Nummer 6 „Forschung und Entwicklung unterstützen“ wird unter anderem darauf hingewiesen, dass in national und international abgestimmten Initiativen die Forschung zur Entwicklung von Antiinfektiva gestärkt werden soll (39). Solche Initiativen sind z. B. die GUARD (Global Union for Antibiotics Research and Development) Initiative des BMG und die Förderung der Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika im Rahmen des Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) (59, 60). 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.“ (61).

HWI stellen in der PPS 2016 des NRZ mit einer Prävalenz von 21,6 % die am dritthäufigste dokumentierte nosokomiale Infektion dar. Eine primäre Sepsis lag bei 5,1 % der nosokomialen Infektionen vor (6). Die Rate der Patienten mit einer Urosepsis beträgt auf der Intensivstation in Deutschland 30,8 % (62).

Eine akut lebensbedrohliche Urosepsis entwickelt sich meist als Folge einer komplizierten HWI (11).

Eine komplizierte HWI liegt vor, wenn im Harntrakt funktionelle oder anatomische Anomalien auftreten und der Krankheitsverlauf durch andere relevante Erkrankungen, wie Nierenfunktionsstörung, Diabetes mellitus und Immunsuppression, beeinflusst wird (11).

Das Erregerspektrum einer komplizierten HWI hängt stark davon ab, unter welchen Umständen diese erworben wurde (63, 64). Bei ambulant erworbenen komplizierten HWI ist v. a. mit *E. coli* zu rechnen. Handelt es sich allerdings um eine nosokomial erworbene komplizierte HWI kommen weitere Vertreter der Enterobacterales und *P. aeruginosa* hinzu. Ein wichtiges Kriterium für eine zielgerichtete und leitliniengerechte Therapie ist u. a. das Vorliegen einer Multiresistenz der Infektion auslösenden bakteriellen Keime (10). In der „Global prevalence of infections in urology“ (GPIU)-Studie betrug die Multiresistenzrate für Enterobacterales 45 % und für *P. aeruginosa* 21 % (65).

Aufgrund der in den letzten 20 Jahren stark gestiegenen Rate an antibiotikaresistenten gramnegativen Erregern ist eine breite Auswahl an noch wirksamen Antibiotika wünschenswert. Denn nur so lässt sich unter Berücksichtigung der Kriterien des ABS das richtige Antibiotikum für den richtigen Erreger auswählen. Eine inadäquate kalkulierte Initialtherapie kann zu einer erhöhten Letalität führen (66). 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 Metaanalyse 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]) (67). 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 (68).

Die Resistenzrate von ESBL-produzierenden *E. coli* liegt auf Intensivstationen mittlerweile bei 16,3 % (26). Da bei Isolaten mit ESBL-Phänotyp regelmäßig ebenfalls eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen vorliegt (laut KRINKO-Klassifikation 3MRGN), kommen zur Therapie von Infektionen mit diesen Erregern meist nur noch Carbapeneme in Betracht (27).

Bei der komplizierten HWI galten über lange Zeit Fluorchinolone, wie z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, und ggf. Cephalosporine der 3. Gruppe als Antibiotika der ersten Wahl. Die Resistenz gegen Fluorchinolone nahm ebenso wie die ESBL-Bildung bei Enterobacterales über die letzten 20 Jahre zu (69). In der multinational und multizentrisch angelegten GPIU-Studie lag die Resistenzrate sowohl bei Ciprofloxacin als auch bei Levofloxacin bei 59 %. Nur die Carbapeneme wiesen als einzige Antibiotikaklasse eine Resistenzrate < 10 % auf. Die Resistenz gegen Imipenem war in dieser Studie am niedrigsten (acht Prozent) (65). Bedenkt man, dass für eine kalkulierte Therapie die Resistenzrate nicht höher als zehn Prozent betragen sollte (10), gibt es nur sehr limitierte Behandlungsoptionen gerade auch für die Urosepsis.

Es besteht somit ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten, die möglichst gleichwertige Alternativen zu den Carbapenemen darstellen, oder deren Einsatz selbst dann möglich ist, wenn 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 (70).

Da im deutsch-sprachigen Raum Carbapenemasen bisher selten auftreten, kommt den ESBL-produzierenden Enterobacterales entgegen des weltweiten Trends eine höhere Bedeutung zu (10).

Zerbaxa® zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) ist die Kombination aus dem neuen und Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem BLI Tazobactam (1). Ceftolozan wirkt durch die Hemmung wichtiger bakterieller Penicillin-bindender Proteine (PBP) bakterizid, indem es die Quervernetzung der Zellwandbestandteile und somit die bakterielle Zellwandsynthese beeinträchtigt. Die chemische Struktur von Ceftolozan ähnelt der des hoch Pseudomonas-aktiven Ceftazidims. Durch eine modifizierte Seitenkette mit Pyrazolring wird die Aktivität gegenüber *P. aeruginosa* jedoch maßgeblich gesteigert. Es resultiert eine Stabilität von Ceftolozan gegenüber häufigen *P. aeruginosa*-Resistenzmechanismen, einschließlich dem Verlust der 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 wie *E. coli* und *K. pneumoniae*. (71). Das Wirkspektrum von Zerbaxa® richtet sich somit explizit gegen jene gramnegativen Erreger, die laut WHO höchste Priorität haben.

E. coli stellt den am häufigsten isolierten gramnegativen Enterobacterales, der komplizierte HWI verursacht, dar. *E. coli* kann 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 (72, 73).

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*, welche sonst üblicherweise als Carbapenem-pflichtig anzusehen sind. Gerade bei kritisch kranken Patienten mit nosokomial erworbenen bzw. katheterassoziierten komplizierten HWI, die ein hohes Risiko tragen, eine resistente gramnegative Infektion zu entwickeln (z. B. Sepsis), hängt das Überleben u. a. stark von der Verfügbarkeit einer sicheren Therapieoption ab (66). 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® zudem 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 HWI bei Erwachsenen decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Breites Wirkspektrum
- Wirksamkeit gegen zwei der drei laut WHO wichtigsten Erreger (70).

Zerbaxa® wurde von der WHO in die AWaRe Reserve group, eingestuft, womit der Reservestatus von Ceftolozan/Tazobactam de facto bestätigt wird (50).

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 HWI mit einem hohen Risiko für Infektionen mit MRGN. Zu diesen gehören vor allem ESBL-bildende Enterobacterales und multiresistente *P. aeruginosa*.

Zerbaxa® wurde in klinischen Studien bei Patienten mit komplizierten HWI untersucht. Hierbei traten in der Zulassungsstudie die folgenden gramnegativen Erreger auf: *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. mirabilis* (1).

Die HWI zählt zu den häufigsten bakteriellen Infektionen in der Humanmedizin. Jährlich sind davon etwa 150 Mio. Menschen weltweit betroffen (4, 5). Während im ambulanten Bereich ca. drei Prozent aller Patienten Symptome einer HWI aufzeigen, handelt es sich unter allen nosokomialen Infektionen bei 21,6 % um eine HWI. Zudem überwiegen im ambulanten Bereich unkomplizierte HWI, wohingegen es sich bei nosokomial erworbenen Infektionen fast ausschließlich um komplizierte HWI handelt. Bei HWI im stationären Bereich treten rund 60,7 % durch Harnwegskatheter auf und sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (5-7).

In der Literatur sind nur limitiert Daten zur Prävalenz und Inzidenz der komplizierten HWI verfügbar. Aufgrund der unzureichend erfassten Eingrenzung auf die komplizierte HWI und daher nicht gegebenen Spezifität der veröffentlichten Informationen wird das AWG von Ceftolozan/Tazobactam in den epidemiologischen Daten nicht widerspiegelt. In Deutschland ist die komplizierte HWI keine meldepflichtige Erkrankung und es existiert bisher kein

nationales Register für die Registrierung der komplizierten HWI. 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 HWI anhand von Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank

Die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der komplizierten HWI 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 (74, 75). Somit bildet die DADB eine geeignete Grundlage für Analysen und dementsprechend für die Herleitung der Inzidenz bzw. Prävalenz für Zerbaxa® im AWG der komplizierten HWI.

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 DADB im jeweiligen Jahr.

Die Berechnung der Zielpopulation von Zerbaxa® für komplizierte HWI erfolgte in vier wesentlichen Schritten, die in Abbildung 3-5 dargestellt sind.

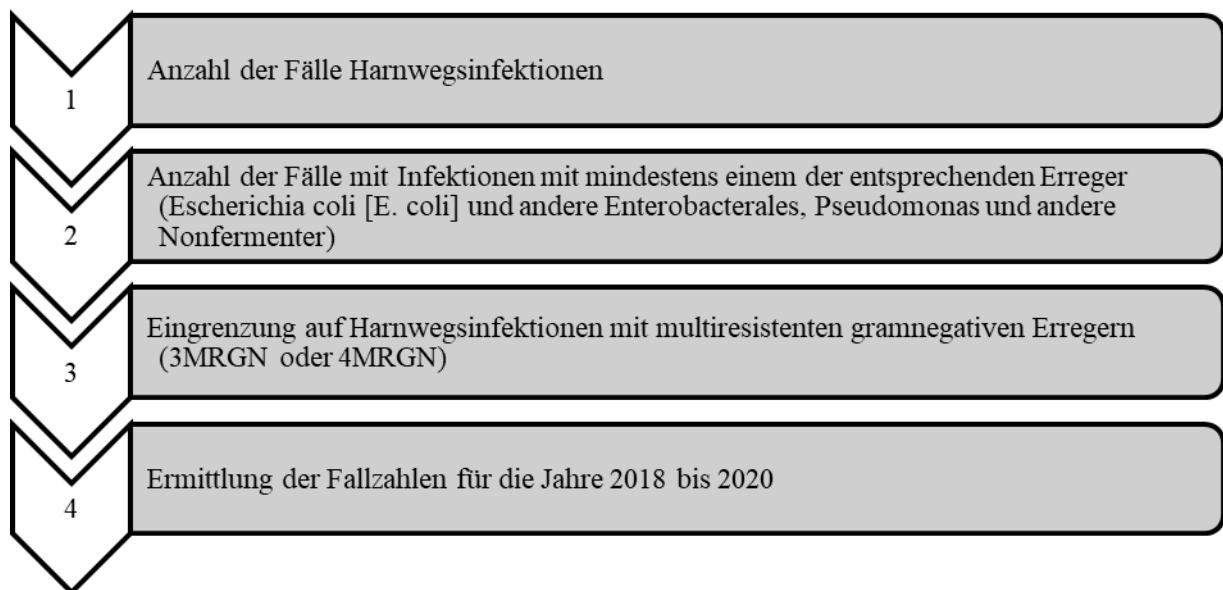


Abbildung 3-5: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für komplizierte HWI

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 HWI

Grundlage der Analyse stellte die Anzahl der DADB-Versicherten im jeweiligen Berichtsjahr dar. Die Analyse untersuchte wie häufig HWI als Haupt- oder Nebendiagnose auftraten. Die zugehörigen ICD-10 Codes sind N30.0, N34.1 und N39.0 (siehe Tabelle 3-8). Aus diesen ICD-10 Codes ergibt sich nicht, ob es sich um komplizierte HWI handelt. Entsprechende Codes liegen nicht vor. Es handelt sich hierbei also um alle bakteriellen HWI und damit eine deutliche Überschätzung der Zielpopulation von Zerbaxa® für komplizierte HWI.

Tabelle 3-8: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Fallzahlen der HWI

ICD-10 Code	Bezeichnung
N30.0	Akute Zystitis
N34.1	Unspezifische Urethritis
N39.0	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
HWI: Harnwegsinfektionen; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 Quellen: 76, 77	

Die Gesamtzahl der Fälle setzt sich zusammen aus der Anzahl der Fälle, bei denen eine eindeutige Diagnose zugewiesen wurde (Gruppe 1) und einer sogenannten Mischgruppe, welcher Fälle, die zwei oder mehr verschiedene Diagnosen aufwiesen, zugeordnet wurden (Gruppe 2). Die Stichprobe der DADB zeigt 25.884 Fälle für Gruppe 1 und 115 Fälle für Gruppe 2, was auf die GKV-Population hochgerechnet 757.899 bzw. 3.367 Fällen und für die Gesamtbevölkerung 868.743 bzw. 3.860 Fällen entspricht. In Summe ergeben sich aus den beiden Gruppen somit 761.266 Fälle für die GKV-Population und 872.603 Fälle für die Gesamtbevölkerung (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl der Fälle der HWI 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 HWI mit eindeutiger Diagnose (Gruppe 1)			
2017	25.884	757.899	868.743
Anzahl Fälle der HWI mit zwei oder mehr verschiedenen Diagnosen (Mischgruppe – Gruppe 2)			
2017	115	3.367	3.860
Anzahl Fälle der HWI gesamt			
2017	25.999	761.266	872.603
a: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2017: 2.466.778 b: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2017: 72.228.741 (Hochrechnungsfaktor: 29,28) c: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2017: 82.792.351 (Hochrechnungsfaktor: 33,56) DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 Quellen: 76, 78, 79			

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 gramnegative Keime sensibel. Zu diesen gehören vor allem ESBL-bildende *Enterobacterales* und multiresistente *P. aeruginosa* (1).

Zerbaxa[®] wurde in klinischen Studien bei Patienten mit komplizierten HWI untersucht. Hierbei traten in der Zulassungsstudie die folgenden gramnegativen Erreger auf: *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. mirabilis* (1). Daher wurden außerdem für die Jahre 2014 bis 2017 für die ermittelten Fälle der HWI 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 431.567 Fälle und für die Gesamtbevölkerung 494.684 Fälle, bei denen ein zusätzliches Ereignis kodiert wurde (siehe Tabelle 3-10). Eine Infektion mit E. coli und anderen Enterobacterales bzw. mit Pseudomonas und anderen Nonfermenter trat in der Stichprobe der DADB im Jahr 2017 in 14.065 Fällen auf. Hochgerechnet entspricht dies einer Anzahl von 411.832 Fällen in der GKV-Population und 472.063 Fällen in der Gesamtbevölkerung.

Tabelle 3-10: Anzahl der Fälle der HWI mit einem zusätzlichen Ereignis für das Jahr 2017

Jahr 2017	Stichprobe^a	GKV-Population^b	Gesamtbevölkerung^c
Anzahl Fälle mit einem zusätzlichen Ereignis	14.739	431.567	494.684
Anzahl Fälle mit Escherichia coli und anderen Enterobacterales bzw. Pseudomonas und anderen Nonfermenter	14.065	411.832	472.063
a: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2017: 2.466.778 b: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2017: 72.228.741 (Hochrechnungsfaktor: 29,28) c: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2017: 82.792.351 (Hochrechnungsfaktor: 33,56) DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HWI: Harnwegsinfektion Quellen: 76, 78, 79			

Schritt 3: Eingrenzung auf HWI mit MRGN (3MRGN oder 4MRGN)

Für das Jahr 2017 wurden zudem die Fälle der HWI mit zusätzlichem Ereignis hinsichtlich dem genauen Erregervorliegen untersucht. Diese Eingrenzung spiegelt am besten das Patientenkollektiv im AWG von Ceftolozan/Tazobactam wider. Die zugehörigen relevanten erregerspezifischen ICD-10 Codes (Schlüsselnummern für besondere Zwecke) sind: U81.20!, U81.21!, U81.27!, U81.30!, U81.40!, U81.41!, U81.47! oder U81.50! (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Patientenzahlen der HWI bei Auftreten von bestimmten zusätzlichen Erregern/Infektionen

ICD-10 Code	Bezeichnung
U81.20!	Escherichia coli mit Multiresistenz 3MRGN
U81.21!	Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 3MRGN

ICD-10 Code	Bezeichnung
U81.27!	Proteus mirabilis mit Multiresistenz 3MRGN
U81.30!	Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 3MRGN
U81.40!	Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN
U81.41!	Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN
U81.47!	Proteus mirabilis 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; HWI: Harnwegsinfektionen; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 Quellen: 76, 77	

Im Jahr 2017 traten in der DADB Stichprobe 1.256 Infektionen durch Enterobacterales mit Multiresistenz 3MRGN oder Multiresistenz 4MRGN auf (ICD-10 Schlüsselnummern für besondere Zwecke U81.20!, U81.21!, U81.27!, U81.30!, U81.40!, U81.41!, U81.47! oder U81.50!). Für die GKV-Population entspricht dies 36.776 Fällen und für die Gesamtbevölkerung 42.155 Fällen (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der Fälle bei Auftreten von bestimmten zusätzlichen Erregern/Infektionen für das Jahr 2017

Jahr 2017	Stichprobe ^a	GKV-Population ^b	Gesamtbevölkerung ^c
Harnwegsinfektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN oder 4MRGN) ^d	1.256	36.776	42.155
a: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2017: 2.466.778 b: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2017: 72.228.741 (Hochrechnungsfaktor: 29,28) c: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2017: 82.792.351 (Hochrechnungsfaktor: 33,56) d: Fallzahlen Harnwegsinfektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (Schlüsselnummer U81.20!, U81.21!, U81.27!, U81.30!, U81.40!, U81.41!, U81.47! und U81.50!). 3MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen; 4MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: 76, 78, 79			

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 3-11). 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 %) (80).

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 3-13: 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	12.782 ^a	371.865 ^b	429.572 ^c
2015	13.278 ^d	389.601 ^e	452.657 ^f
2016	13.786 ^g	405.280 ^h	468.378 ⁱ
2017	14.065 ^j	411.832 ^k	472.063 ^l

a: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2014: 2.416.050
b: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2014: 70.289.808 (Hochrechnungsfaktor: 29,09)
c: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2014: 81.197.537 (Hochrechnungsfaktor 33,61)
d: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2015: 2.410.497
e: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2015: 70.728.398 (Hochrechnungsfaktor: 29,34)
f: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2015: 82.175.684 (Hochrechnungsfaktor: 34,09)
g: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2016: 2.428.901
h: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2016: 71.404.631 (Hochrechnungsfaktor: 29,40)
i: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2016: 82.521.653 (Hochrechnungsfaktor: 33,97)
j: Anzahl DADB-Vollversicherte im Jahr 2017: 2.466.778
k: Anzahl GKV-Versicherte im Jahr 2017: 72.228.741 (Hochrechnungsfaktor: 29,28)
l: Anzahl Gesamtbevölkerung im Jahr 2017: 82.792.351 (Hochrechnungsfaktor: 33,56)
DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quellen: 74, 76, 78, 81, 82

Die Fallzahlen der Harnwegsinfektionen durch *E. coli* und andere Enterobacterales bzw. *Pseudomonas* und andere Nonfermenter für die GKV-Population und Gesamtbevölkerung stiegen von 2014 (371.865 bzw. 429.572 Fälle) bis 2017 (411.832 bzw. 472.063 Fälle) stetig an.

Die CAGR der Fallzahlen von 2014 bis 2017 betrug für die GKV-Population 3,46 % (siehe Tabelle 3-14). Die CAGR wurde anhand der verfügbaren Krankenkassendaten in einer separaten Excel-Datei ermittelt, welche dem Dossier beigelegt ist (DADB 2019).

Tabelle 3-14: CAGR der Fallzahlen für die Jahre 2014 bis 2017

CAGR für die GKV-Population	3,46 %
CAGR: Compound Annual Growth Rate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: 76	

Auf Basis der ermittelten durchschnittlichen Änderungsrate wurden die zu erwartenden Fallzahlen für das in der Zielpopulation relevante Patientenkollektiv komplizierte HWI mit MRGN für die Jahre 2018 bis 2020 ermittelt (siehe Tabelle 3-15). 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 (83, 84). Für Patienten mit MRGN und komplizierten HWI ergeben sich somit für das Jahr 2020 40.729 Fälle in der GKV-Population und 46.457 Fälle in der Gesamtbevölkerung. Da es keine ICD-10 Codes spezifisch für komplizierte HWI gibt, beruht die Berechnung der Fallzahlen für die Zielpopulation auf den Fallzahlen für alle bakteriellen HWI. Die zu erwartenden Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv der komplizierten HWI stellt somit eine deutliche Überschätzung dar.

Tabelle 3-15: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population und der Gesamtbevölkerung für das Patientenkollektiv der komplizierten HWI für die Jahre 2018 bis 2020

Komplizierte HWI durch MRGN		
Jahr	GKV-Population^a	Gesamtbevölkerung^b
2018	38.049	43.400
2019	39.366	44.902
2020	40.729	46.457
a: Wachstumsrate zum Vorjahr: 3,46 %, basierend auf den Fallzahlen der komplizierten HWI mit MRGN b: Hochrechnung mit GKV-Anteil in der deutschen Bevölkerung von 87,67 % HWI: Harnwegsinfektionen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRGN: multiresistente gramnegative Erreger Quelle: 76		

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 HWI 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 76.

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 3-14). Diese betrug für die Jahre 2014 bis 2017 3,46 %, 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 (83, 84). Für komplizierte HWI mit MRGN werden für die Jahre 2021 bis 2025 zwischen 42.139 und 46.668 Fälle in der GKV-Population erwartet (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv der komplizierten HWI für die Jahre 2021 bis 2025

Komplizierte HWI durch MRGN	
Jahr	GKV-Population^a
2021	42.139
2022	43.598
2023	45.107
2024	46.668
2025	48.283
a: Wachstumsrate zum Vorjahr: 3,46 %, basierend auf den Fallzahlen der komplizierten HWI mit MRGN HWI: Harnwegsinfektionen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRGN: multiresistente gramnegative Erreger Quelle: 76	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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®)	46.457 ^a	40.729 ^b
a: Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde aus den Daten der GKV-Patienten der DADB-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; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: 76		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 Fallzahlen der komplizierten HWI 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 HWI ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Die in Tabelle 3-17 angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation entspricht der Fallzahl der komplizierten HWI mit MRGN im Jahr 2020, die 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 DADB-Analyse nicht zwangsläufig komplizierte Formen der HWI 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 DADB-Analyse nicht zwangsläufig Fälle erfasst, die eine kalkulierte Therapie erhalten, ohne dass ein Erregernachweis erfolgte.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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 Harnwegsinfektionen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	40.729
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 3.2.3 und 3.2.4 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 3-18 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 die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgte über den Zeitraum vom 01.07.2019 bis zum 15.07.2019 eine orientierende Literaturrecherche. Grundlage für die in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 erforderlichen Daten und Angaben sind aktuelle Leitlinien, Fachinformationen, Bücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zur komplizierten HWI.

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 (10)
- Interdisziplinäre S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten – Aktualisierung 2017 (9)
- Brennen beim Wasserlassen – S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen (3)

Weitere Quellen zur Beschreibung des Krankheitsbildes, der Therapiemöglichkeiten und des therapeutischen Bedarfs wurden über eine orientierende Literaturrecherche mit einschlägigen Suchbegriffen (z. B. „komplizierte Harnwegsinfektion“, „nosokomiale Harnwegsinfektion“, „katheterassoziierte Harnwegsinfektion“, „complicated urinary tract 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 (44, 85), PEG-Resistenzstudie 2016 (48) und dem Surveillance-Programm des RKI mit Fokus auf die deutsche Versorgungsstruktur (40).

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 komplizierten HWI 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 HWI 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 (76, 79, 84).

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. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber K, Weidner W. 2014. Harnwegsinfektionen [Urinary tract infections]. Aktuelle Urologie;45(2):135-45; quiz 46.
3. Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers E, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e V 2018. Brennen beim Wasserlassen. Verfügbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-001_Brennen%20beim%20Wasserlassen/053-0011_Brennen%20Wasserlassen_Langversion_29-08-18.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
4. Wagenlehner FM, Piechota H. 2017. Harnwegsinfektionen - (k)ein Problem? Der Urologe;56(6):709-10.
5. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. 2015. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nature reviews Microbiology;13(5):269-84.

6. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2017. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
7. Sester U. 2012. Harnwegsinfektionen. Der Nephrologe;7(4):289-97.
8. Stein G, Fünfstück R. 2008. Medikamentöse Therapie von Harnwegsinfekten. Der Internist;49(6):747-55.
9. Wagenlehner FM, 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.
10. 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.
11. Fünfstück R, Wagenlehner FM, Olschläger T, Naber KG. 2012. Harnwegsinfektionen: Zystitis, Pyelonephritis, Urosepsis. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946);137(5):198-201.
12. Bonkat G, Pickard RS, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE, et al. 2018. EAU Guidelines on Urological Infections. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
13. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA, Healthcare Infection Control Practices Advisory C 2019. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/cauti-guidelines-H.pdf>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
14. Dreger N, Degener S, Ahmad-Nejad P, Woebker G, Roth S. 2015. Urosepsis - Ursache, Diagnose und Therapie. Deutsches Ärzteblatt;112(k.A.):837-47.
15. Pallett A, Hand K. 2010. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy;65(suppl_3):iii25-iii33.
16. Thalhammer F, Madersbacher S, Apfalter P, Dorfinger K, Fritsche G, Grisold A, et al. 2012. Akuter Harnwegsinfekt. Medical Dialogue;2012(k.A.):1-12.
17. Beetz R, Bachmann H, Gattermann S, Keller H, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, et al. 2007. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter. Der Urologe;46(k.A.):112-23.

18. Füssle R. 2011. Principles of antimicrobial therapy [Prinzipien der Antibiotikatherapie]. Anästhesiologie & Intensivmedizin;2011:896-910.
19. Andrews JM. 2001. Determination of minimum inhibitory concentrations. Journal of Antimicrobial Chemotherapy;48(Suppl 1):5-16.
20. Nicolle LE. 2001. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. Drugs & aging;18(4):243-54.
21. Stock I. Kapitel 2: Allgemeine Infektiologie, S. 23-36, in. Eschborn: Govi-Verlag; 2009.
22. 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.
23. Bywater R, Silley P, Simjee S. 2006. Antimicrobial breakpoints - Definitions and conflicting requirements. Veterinary Microbiology;118(1-2):158-9.
24. 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.
25. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2019. Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/201701_201812_ALLE_ITSRef.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

31. 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.
32. Moradali MF, Ghods S, Rehm BHA. 2017. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*;7(Article 39):1-29.
33. Munita JM, Arias CA. 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*;4(2):1-37.
34. 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.
35. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, et al. 2018. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*;73(Suppl 3):iii2–iii78.
36. 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.
37. Wagenlehner FM, Naber KG. 2006. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clinical Microbiology and Infection*;12(Supplement 3):67-80.
38. Drago L, Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo MR. 2001. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*;48(1):37-45.
39. 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.
40. Robert Koch-Institut (RKI) 2020. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
41. 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.
42. Robert Koch-Institut (RKI) 2018. Übersicht Teilnahme an ARS. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Docs/TeilnahmeAnARS.pdf>. Letzter Zugriff am 19.11.2020.
43. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) 2016. GERMAP 2015 - Antibiotika-Resistenz

- und -Verbrauch: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Verfügbar unter: <http://www.p-e-g.org/econtext/germap>. Letzter Zugriff am 29.04.2019.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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 10.11.2020.
51. Kresken M 2019. Ergebnistabellen in vitro Daten.[Data on file].
52. With KD, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al. 2019. S3-Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus - Update 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
53. MacDougall C, Polk RE. 2005. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical Microbiology Reviews*;18(4):638-56.
54. Pletz MW, Eckmann C, Hagel S, Heppner HJ, Huber K, Kämmerer W, et al. 2015. Multiresistente Erreger - Infektionsmanagement 2015. *Deutsche medizinische Wochenschrift*;140(13):975-81.

55. Sabih A, Leslie SW 2019. Complicated Urinary Tract Infections. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>. Letzter Zugriff am 04.12.2019.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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 08.09.2019.
60. Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) 2019. About GARDP. Verfügbar unter: <https://www.gardp.org/about/>. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
61. 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.
62. Marx G, Reinhart K. 2008. Urosepsis: from the intensive care viewpoint. International Journal of Antimicrobial Agents;31(k.A.):79-84.
63. Bjerklund Johansen TE, Cek M, Naber K, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. 2007. Prevalence of Hospital-Acquired Urinary Tract Infections in Urology Departments. European Urology;51(4):1100-12.
64. Bjerklund Johansen TE, Çek M, Naber KG, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. 2006. Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. International Journal of Antimicrobial Agents;28(k.A.):91-107.
65. Tandoğdu Z, Bartoletti R, Cai T, Çek M, Grabe M, Kulchavenya E, et al. 2016. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003–2013. World Journal of Urology;34(8):1193-200.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Naber K, Fünfstück R, Wagenlehner FM. 2015. Aktuelle Empfehlungen zur Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen. Urologie Scan;02(1):57-78.
70. 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.
71. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F, et al. 2014. Ceftolozane/Tazobactam. Drugs;74(1):31-51.
72. 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.
73. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U. S. Department of Health 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.
74. 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.
75. Zimmermann L 2018. Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung.[Data on file].
76. Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) 2019. Analyse zur Prävalenz nosokomialer Infektionen.[Data on file].
77. 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/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/>. Letzter Zugriff am 19.06.2019.

78. 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.
79. Statistisches Bundesamt 2019. Bevölkerungsstand 2014-2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html. Letzter Zugriff am 29.04.2019.
80. Kresken M, Körber-Irrgang B, Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 2018. Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2016 – Resistenzsituation im stationären Versorgungsbereich. Verfügbar unter: https://www.peg-symposien.org/tl_files/symposien/symposium_2018/Infektiologie%20Update%202018/gallery/PEG-JT-Poster-5-Hospital.pdf. Letzter Zugriff am 04.02.2020.
81. 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>. Letzter Zugriff am 29.04.2019.
82. 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.
83. 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 29.04.2019.
84. Statistisches Bundesamt 2019. Bevölkerungsstand 2018. Verfügbar unter: www.genesis.destatis.de. Letzter Zugriff am 13.08.2019.
85. 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.

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 3-26 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-17 bis 3-26 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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 Harnwegsinfektionen	1 g/0,5 g alle acht Stunden ^b	1 ^c	sieben Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Levofloxacin Parenteral	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	500 mg einmal täglich ^d	1 ^c	sieben bis 14 Tage
Levofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	500 mg einmal täglich ^d	1 ^c	sieben bis 14 Tage
Amoxicillin/Clavulansäure Parenteral	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	1.000 mg/200 mg alle acht Stunden ^{e, f} bis 2.000 mg/200 mg alle acht Stunden ^{e, f}	1 ^c	sieben bis 14 Tage ^g
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Filmtabletten)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	500 mg/125 mg alle acht Stunden ^{e, f} oder 875 mg/125 mg zwei- bis dreimal täglich ^{e, f}	1 ^c	sieben bis 14 Tage ^g
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Suspension)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	500 mg/125 mg dreimal täglich ^{e, f} oder 875 mg/125 mg zwei- bis dreimal täglich ^{e, f}	1 ^c	sieben bis 14 Tage ^g
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	2 g alle zwölf Stunden ^{h, i}	1 ^c	sieben bis 14 Tage
Cefotaxim	Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege	1 g alle zwölf Stunden bis zu einer Tagesdosis von 12 g in drei bis vier Einzelgaben ^{j, k}	1 ^c	sieben bis 14 Tage ^g
Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit komplizierten Harnwegsinfektionen	1 g bis 2 g alle acht oder zwölf Stunden ^{e, k}	1 ^c	sieben bis 14 Tage ^g

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)
Ceftazidim/Avibactam	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	2 g/0,5 g alle acht Stunden ^l	1 ^c	fünf bis zehn Tage
Ceftriaxon	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt)	1 g bis 2 g einmal täglich ^{m, n}	1 ^c	sieben bis 14 Tage ^g
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	400 mg zwei- bis dreimal täglich ^{o, p}	1 ^c	sieben bis 21 Tage
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	500 mg zweimal täglich ^{o, p}	1 ^c	sieben Tage
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	500 mg zweimal täglich ^{o, p}	1 ^c	sieben Tage
Ertapenem ^q	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbener Pneumonie, akute gynäkologische Infektionen und Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß	1 g einmal täglich ^{r, s}	1 ^c	drei bis 14 Tage
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten Infektionen der Harnwege	500 mg/500 mg alle sechs Stunden ^{t, u} oder 1.000 mg/1.000 mg alle acht Stunden ^{t, u} oder alle sechs Stunden ^{t, u}	1 ^c	sieben bis 14 Tage ^g

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)
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	500 mg bis 2 g alle acht Stunden ^{t, v}	1 ^c	sieben bis 14 Tage ^g
Piperacillin/Tazobactam	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Jugendlichen	4 g/0,5 g alle acht Stunden ^{t, w}	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.
c: Es wird bei der Antibiotika-Behandlung von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen.
d: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 0,75 g.
e: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg.
f: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2.000 mg/200 mg.
g: Bei fehlender Angabe in der Fachinformation wurde eine Spanne von sieben bis 14 Tagen gewählt.
h: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr (ca. 12 Jahre).
i: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 1-2 g.
j: Die empfohlene Dosis bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre.
k: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g.
l: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g/0,5 g.
m: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Kinder über 12 Jahre (≥ 50 kg).
n: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 1-2 g.
o: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene.
p: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 0,4 g.
q: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der komplizierten HWI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt.
r: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche (13 bis 17 Jahre).
s: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 1 g.
t: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche.
u: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt drei- bis viermal täglich 1 g.
v: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 1-2 g.
w: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2,5 g bis 4 g/0,5 g.

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)
AWG: Anwendungsgebiet; cUTI: complicated urinary tract infection (komplizierte Harnwegsinfektion); HWI: Harnwegsinfektion Quellen: 1-31				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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 3-19 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 3-19 für Ceftolozan/Tazobactam entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (12).

Gemäß Fachinformation ist Ceftolozan/Tazobactam für die Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen angezeigt. Ceftolozan/Tazobactam ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) im AWG gegen die folgenden gramnegativen Erreger in der Zulassungsstudie wirksam: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* (12). Entsprechend der Leitlinien sollte Ceftolozan/Tazobactam bei erwachsenen Patienten im AWG mit einem hohen Risiko für Infektionen mit gramnegativen MRE eingesetzt werden. Zu diesen gehören vor allem ESBL-bildende Enterobacterales und multiresistente *P. aeruginosa*. Ceftolozan/Tazobactam wird bei komplizierten HWI in einer Dosierung von 1 g/0,5 g alle acht Stunden intravenös mit einer Infusionsdauer von einer Stunde verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt sieben Tage (12). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 1 g/0,5 g (4).

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 (32). Grundsätzlich kommen, wie in Modul 2 dargestellt, eine Vielzahl an unterschiedlichen Antibiotika für die Behandlung der komplizierten HWI und daher als zVT in Betracht. Die Auswahl der geeigneten Therapie erfolgt hierbei unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums, der lokalen Resistenzsituation sowie dem jeweiligen Vorliegen komplizierender Faktoren stets patientenindividuell. Es ist zudem zu berücksichtigen, ob es sich bei der HWI um eine ambulant erworbene komplizierte HWI oder um eine nosokomiale bzw. katheterassoziierte komplizierte HWI handelt. Die S2k-Leitlinie empfiehlt für komplizierte HWI mit hohem Risiko für das Vorliegen von MRGN den Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 3b (einschließlich der Kombination des Cephalosporins und BLI Ceftazidim/Avibactam), Cephalosporinen der Gruppe 4 (Cefepim), Fluorchinolonen der Gruppe 2 (Ciprofloxacin) oder 3 (Levofloxacin) sowie Carbapenemen der Gruppe 1 (Imipenem und Meropenem). Liegt darüber hinaus ein spezieller Verdacht auf das Vorliegen von ESBL-bildenden Enterobacterales vor, kommen gemäß der S2k-Leitlinie Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam oder Ertapenem für die kalkulierte Therapie in Frage. Bei gleichzeitigem Verdacht auf Pseudomonaden werden ebenso die Kombinationen von Cephalosporinen und BLI Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam oder auch Carbapeneme der Gruppe 2, wie Imipenem und Meropenem, aufgrund ihres breiten Wirkspektrums empfohlen (4). Die Auswahl der Fachinformationen für die Angaben in Tabelle 3-19 bis Tabelle 3-26 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 der komplizierten HWI in Frage kommen, erfolgte in einer separaten Excel-Datei, die dem Dossier in Anlage 5 beigelegt ist (33).

Levofloxacin

Für die Behandlung mit Levofloxacin ist eine parenterale und eine orale Gabe möglich. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-19 für Levofloxacin entsprechen der Empfehlung der jeweiligen Fachinformation (17, 18, 21, 22). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Die parenterale Gabe von Levofloxacin ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von komplizierten HWI bei Erwachsenen angezeigt. Levofloxacin ist laut Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *E. corrodens*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. oxytoca*, *M. catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *P. vulgaris* und *Providencia 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. stuartii*), *P. aeruginosa* und *S. marcescens*. Levofloxacin wird als intravenöse Infusion mit einer Dosierung von 500 mg einmal täglich verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt sieben bis 14 Tage, was die parenterale und die orale Therapie umfasst, 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 (18, 21). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 750 mg mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4). Dies entspricht auch der empfohlenen Dosierung der US-amerikanischen Fachinformation von Levofloxacin für komplizierte HWI (34). Die Wirksamkeit von 750 mg oralem und/oder intravenösem Levofloxacin einmal täglich wurde in randomisierten Studien an erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, komplizierten HWI, akuter bakterieller Sinusitis und akuter Pyelonephritis etabliert. Indem die Dosis von Levofloxacin auf 750 mg erhöht wird, steigt die antibakterielle Aktivität und das Potential für das Auftreten einer Resistenz sinkt (35). Es ist daher zu erwarten, dass die in Tabelle 3-26 ermittelten Jahrestherapiekosten eine Untergrenze darstellen.

Die orale Gabe von Levofloxacin ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von komplizierten HWI bei Erwachsenen angezeigt. Levofloxacin ist laut Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *E. corrodens*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. oxytoca*, *M. catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *P. vulgaris* und *Providencia 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. stuartii*), *P. aeruginosa* und *S. marcescens*. Levofloxacin wird mit einer Dosierung von 500 mg einmal täglich über einen Behandlungszeitraum von sieben bis 14 Tagen verabreicht (17, 22). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 750 mg (4). Dies entspricht auch der empfohlenen Dosierung der US-amerikanischen Fachinformation von Levofloxacin für komplizierte HWI (34). Die Wirksamkeit von 750 mg oralem und/oder intravenösem Levofloxacin einmal täglich wurde in randomisierten Studien an erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, komplizierten HWI, akuter bakterieller Sinusitis und akuter Pyelonephritis etabliert. Indem die Dosis von Levofloxacin auf 750 mg erhöht wird, steigt die antibakterielle Aktivität und das Potential für das Auftreten einer Resistenz sinkt (35). Es ist daher zu erwarten, dass die in Tabelle 3-26 ermittelten Jahrestherapiekosten eine Untergrenze darstellen.

Amoxicillin/Clavulansäure

Für die Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure 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 3-19 für Amoxicillin/Clavulansäure entsprechen der Empfehlung der jeweiligen Fachinformation (7-9, 19, 20, 23). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Die parenterale Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von Urozystitis bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. Amoxicillin/Clavulansäure ist laut Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *Capnocytophaga* spp., *E. corrodens*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* und *Pasteurella multocida* (*P. multocida*). Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* und *P. vulgaris*. Amoxicillin/Clavulansäure

wird als intravenöse Infusion mit einer Dosierung von 1.000 mg/200 mg alle acht Stunden oder 2.000 mg/200 mg alle zwölf Stunden verabreicht. Für sehr schwere Infektionen kann die Dosis bis zu maximal 2.000 mg/200 mg alle acht Stunden erhöht werden (8, 23). In der Fachinformation wurde keine präzise Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 2.000 mg/200 mg mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4).

Die orale Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure mit Filmdoublets ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von Urozystitis bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. Amoxicillin/Clavulansäure ist laut Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *Capnocytophaga* spp., *E. corrodens*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* und *Pasteurella multocida*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* und *P. vulgaris*. Amoxicillin/Clavulansäure wird mit einer Dosierung von jeweils 500 mg/125 mg dreimal täglich oder 875 mg/125 mg zwei- bis dreimal täglich verabreicht (7, 19). In der Fachinformation wurde keine präzise Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 2.000 mg/200 mg mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4).

Die orale Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure mit einer Suspension ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von Urozystitis bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. Amoxicillin/Clavulansäure ist laut Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *Capnocytophaga* spp., *E. corrodens*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* und *Pasteurella multocida*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* und *P. vulgaris*. Amoxicillin/Clavulansäure wird mit einer Dosierung von 500 mg/125 mg dreimal täglich oder 875 mg/125 mg zwei- bis dreimal täglich verabreicht (7, 9, 20). In der Fachinformation wurde keine präzise Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 2.000 mg/200 mg mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4).

Cefepim

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-19 für Cefepim entsprechen der Empfehlung der Fachinformationen (24, 25). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Cefepim zur Behandlung von komplizierten HWI bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. Cefepim ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende

aerobe gramnegative Erreger wirksam: *C. freundii*, *E. aerogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *M. morganii*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. liquefaciens* und *S. marcescens*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*. Die empfohlene Dosis im AWG beträgt 2 g alle zwölf Stunden über einen Behandlungszeitraum von sieben bis maximal 14 Tage. Cefepim kann als langsame Injektion über drei bis fünf Minuten oder als Kurzzeitinfusion über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten verabreicht werden (24, 25). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 1 g bis 2 g mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4).

Cefotaxim

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-19 für Cefotaxim entsprechen der Empfehlung der Fachinformationen (16, 26, 27). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Cefotaxim zur Behandlung von Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege angezeigt. Cefotaxim ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), *C. koseri*, *H. influenzae*, *K. oxytoca*, *M. catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), *P. mirabilis* und *P. vulgaris*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morganii* und *S. marcescens*. Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche über zwölf Jahre beträgt 1 g bis 2 g Cefotaxim alle zwölf Stunden, mit dem Zusatz, dass die Tagesdosis in schweren Fällen bis zu 12 g erhöht werden kann und auf mindestens drei bis vier Einzelgaben aufgeteilt werden sollte. Cefotaxim kann als intravenöse oder intramuskuläre Injektion angewendet werden (16, 26, 27). In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (16, 26, 27, 36). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4).

Ceftazidim

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-19 für Ceftazidim entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (6). Die Fachinformation wurde exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Ceftazidim zur Behandlung von komplizierten HWI bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) angezeigt. Ceftazidim ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *C. koseri*, *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. meningitidis* und *P. mirabilis*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *A. baumannii*, *B. cepacia*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *Serratia* spp. und *M. morganii*. Ceftazidim wird bei komplizierten Harnwegsinfektionen mit einer Dosierung von 1 g bis 2 g alle acht oder zwölf Stunden verabreicht. Ceftazidim wird durch eine

intravenöse Injektion oder Infusion, oder mittels tiefer intramuskulärer Injektion verabreicht (6). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4). In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (6).

Ceftazidim/Avibactam

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-19 für Ceftazidim/Avibactam entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (15).

Gemäß Fachinformation ist Ceftazidim/Avibactam zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis bei Erwachsenen angezeigt. Ceftazidim/Avibactam ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) bei komplizierten Harnwegsinfektionen gegen folgende gramnegative Erreger wirksam: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 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 zehn Tagen verabreicht (15). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2 g/0,5 g mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4).

Ceftriaxon

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-19 für Ceftriaxon entsprechen der Empfehlung der Fachinformationen (13, 28, 29). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Ceftriaxon zur Behandlung von komplizierten HWI, einschließlich Pyelonephritis bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt) angezeigt. Ceftriaxon ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) bei komplizierten HWI gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *B. burgdorferi*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *P. mirabilis*, *Providencia* spp. und *Treponema pallidum*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. morganii*, *P. vulgaris* und *S. marcescens*. Ceftriaxon wird bei komplizierten HWI mit einer Dosierung von 1 g bis 2 g einmal täglich als intravenöse Infusion, langsame intravenöse oder tiefintramuskuläre Injektion verabreicht (13, 28, 29). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 1 g bis 2 g mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4). In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (13, 28, 29, 36).

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 3-19 für Ciprofloxacin entsprechen der Empfehlung der jeweiligen Fachinformation (1-3, 30). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Die parenterale Gabe von Ciprofloxacin ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von HWI (akute Pyelonephritis und bakterielle Prostatitis) bei Erwachsenen angezeigt. Ciprofloxacin ist laut Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *Aeromonas* spp., *Brucella* spp., *C. koseri*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus ducreyi*, *H. influenzae*, *Legionella* spp., *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*, *Cambylobacter* spp., *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *N. gonorrhoeae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia* spp., *P. aeruginosa*, *P. fluorescens* und *S. marcescens*. 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 mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4). Die Behandlungsdauer für akute Pyelonephritis beträgt sieben bis 21 Tage mit dem Zusatz, dass unter bestimmten Umständen über 21 Tage hinaus verlängert werden kann. Es ist jedoch empfohlen schnellstmöglich auf eine orale Behandlung umzusteigen (2).

Die orale Gabe mit Filmtabletten ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von komplizierten HWI bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern angezeigt. Ciprofloxacin ist laut Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *Aeromonas* spp., *Brucella* spp., *C. koseri*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus 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*, *Cambylobacter* spp., *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *N. gonorrhoeae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia* spp., *P. aeruginosa*, *P. fluorescens* und *S. marcescens*. Ciprofloxacin Filmtabletten werden bei komplizierter Zystitis mit einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich verabreicht (3). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 400 mg mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4). Die Behandlungsdauer für komplizierte Zystitis beträgt sieben Tage (3).

Die orale Gabe mit einer Suspension ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von HWI bei Erwachsenen angezeigt. Ciprofloxacin ist laut Fachinformation gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *Aeromonas* spp., *Brucella* spp., *C. koseri*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus 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*, *Cambylobacter* spp., *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *N. gonorrhoeae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia* spp., *P. aeruginosa*, *P. fluorescens* und *S. marcescens*. Ciprofloxacin in Form einer Suspension wird bei komplizierter Zystitis mit einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich verabreicht (1, 30). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 400 mg mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4). Die Behandlungsdauer für komplizierte Zystitis beträgt sieben Tage (1, 30).

Ertapenem

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-19 für Ertapenem entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (10).

Gemäß Fachinformation ist Ertapenem zur Behandlung von intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbenen Pneumonien, akuter gynäkologischer Infektionen und Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von drei Monaten bis 17 Jahre) und bei Erwachsenen angezeigt. Ertapenem ist nicht explizit im AWG zugelassen und wurde auch nicht als zVT bei der Beratung mit dem G-BA identifiziert. Dennoch wird Ertapenem aufgrund der Empfehlung der aktuellen S2k-Leitlinie zur Vollständigkeit im Dossier mit aufgeführt (4). Ertapenem ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *M. morganii*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris* und *S. marcescens*. Ertapenem wird mit einer Dosierung von 1 g einmal täglich über einen Zeitraum von 30 Minuten infundiert verabreicht (10). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 1 g mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4). Die Behandlungsdauer beträgt drei bis 14 Tage (10).

Imipenem/Cilastatin

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-19 für Imipenem/Cilastatin entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (11). Die Fachinformation wurde exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Imipenem/Cilastatin zur Behandlung von komplizierten Infektionen der Harnwege bei Erwachsenen und Kindern ab einem Jahr indiziert. Imipenem/Cilastatin ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis* und *S. marcescens*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *A. baumannii* und *P. aeruginosa*. Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg/500 mg alle sechs Stunden oder 1.000 mg/1.000 mg alle sechs oder acht Stunden. Die maximale Tagesdosis beträgt daher 4.000 mg/4.000 mg, die bei sehr schweren Infektionen und bei Verdacht auf oder Nachweis von Infektionen durch weniger empfindliche Erreger wie *P. aeruginosa* verabreicht werden sollte. Imipenem/Cilastatin wird

als intravenöse Infusion und bei Dosen von ≤ 500 mg/500 mg mit einer Applikationsdauer von 20 bis 30 Minuten bzw. bei Dosen von > 500 mg/500 mg mit einer Applikationsdauer von 40 bis 60 Minuten verabreicht. Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt drei- bis viermal täglich 500 mg/500 mg mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4). In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (11, 36).

Meropenem

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-19 für Meropenem entsprechen der Empfehlung der Fachinformationen (14, 37). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Meropenem zur Behandlung von komplizierten Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege, bei Erwachsenen und Kindern älter als drei Monate angezeigt. Meropenem ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *C. freundii*, *C. koseri*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *N. meningitidis*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* und *S. marcescens*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *Acinetobacter*-Spezies, *B. cepaci* und *P. aeruginosa*. Meropenem wird mit einer Dosierung von 500 mg oder 1 g alle acht Stunden als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von ca. 15 bis 30 Minuten verabreicht. Es wird außerdem darauf hingewiesen, dass eine Dosierung von 2 g dreimal täglich bei Erwachsenen und Jugendlichen bei der Behandlung bestimmter Infektionen, wie z. B. Infektionen durch weniger anfällige Bakterienstämme (z. B.: Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) oder bei sehr schweren Infektionen, angebracht ist (14, 37). Bei der Behandlung dieser Infektionen ist eine maximale Tagesdosis von 6 g heranzuziehen. Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 1 bis 2 g mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4). In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt. Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (14, 36, 37).

Piperacillin/Tazobactam

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-19 für Piperacillin/Tazobactam entsprechen der Empfehlung der Fachinformationen (5, 31). Die Fachinformationen wurden exemplarisch gewählt.

Gemäß Fachinformation ist Piperacillin/Tazobactam zur Behandlung von komplizierten HWI bei Erwachsenen und Jugendlichen angezeigt. Piperacillin/Tazobactam ist laut Fachinformation (Abschnitt 5.1) gegen folgende aerobe gramnegative Erreger wirksam: *C. koseri*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* und *P. mirabilis*. Bei folgenden Erregern könnte eine erworbene Resistenz problematisch sein: *A. baumannii*, *B. cepacia*, *C. freundii*, Enterobacter-Spezies, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *P. vulgaris*, *Providencia* ssp., *P. aeruginosa* und *Serratia* Spezies. Die empfohlene Dosierung im AWG beträgt 4 g/0,5 g alle acht Stunden über

einen üblichen Behandlungszeitraum von fünf bis 14 Tagen. Piperacillin/Tazobactam wird als intravenöse Infusion mit einer Dauer von über 30 Minuten verabreicht (5, 31). Die empfohlene Dosierung der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2,5 g bis 4 g/0,5 g mit der Ergänzung, dass die Therapie bis zu drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgeführt werden sollte (4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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 Harnwegsinfektionen	1 g/0,5 g alle acht Stunden ^b	sieben Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Levofloxacin Parenteral	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	500 mg einmal täglich ^c	sieben bis 14 Tage
Levofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	500 mg einmal täglich ^c	sieben bis 14 Tage
Amoxicillin/Clavulansäure Parenteral	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	1.000 mg/200 mg alle acht Stunden ^{d, e} bis 2.000 mg/200 mg alle acht Stunden ^{d, e}	sieben bis 14 Tage ^f
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Filmtabletten)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	500 mg/125 mg alle acht Stunden ^{d, e} oder 875 mg/125 mg zwei- bis dreimal täglich ^{d, e}	sieben bis 14 Tage ^f
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Suspension)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	500 mg/125 mg dreimal täglich ^{d, e} oder 875 mg/125 mg zwei- bis dreimal täglich ^{d, e}	sieben bis 14 Tage ^f

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	2 g alle zwölf Stunden ^{g, h}	sieben bis 14 Tage
Cefotaxim	Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege	1 g alle zwölf Stunden bis zu einer Tagesdosis von 12 g in drei bis vier Einzelgaben ^{i, j}	sieben bis 14 Tage ^f
Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit komplizierten Harnwegsinfektionen	1 g bis 2 g alle acht oder zwölf Stunden ^{d, j}	sieben bis 14 Tage ^f
Ceftazidim/Avibactam	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	2 g/0,5 g alle acht Stunden ^k	fünf bis zehn Tage
Ceftriaxon	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt)	1 g bis 2 g einmal täglich ^{l, m}	sieben bis 14 Tage ^f
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	400 mg zwei- bis dreimal täglich ^{n, o}	sieben bis 21 Tage
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	500 mg zweimal täglich ^{n, o}	sieben Tage
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	500 mg zweimal täglich ^{n, o}	sieben Tage
Ertapenem ^p	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbener Pneumonie, akute gynäkologische Infektionen und Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß	1 g einmal täglich ^{q, r}	drei bis 14 Tage

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 Infektionen der Harnwege	500 mg/500 mg alle sechs Stunden ^{s, t} oder 1.000 mg/1.000 mg alle acht Stunden ^{s, t} oder alle sechs Stunden ^{s, t}	sieben bis 14 Tage ^f
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	500 mg bis 2 g alle acht Stunden ^{s, u}	sieben bis 14 Tage ^f
Piperacillin/Tazobactam	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Jugendlichen	4 g/0,5 g alle acht Stunden ^{s, v}	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.

c: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 0,75 g.

d: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg.

e: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2.000 mg/200 mg.

f: Bei fehlender Angabe in der Fachinformation wurde eine Spanne von sieben bis 14 Tagen gewählt.

g: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr (ca. 12 Jahre).

h: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 1-2 g.

i: Die empfohlene Dosis bezieht auch auf Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre.

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

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

l: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre (≥ 50 kg).

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

n: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene.

o: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt zweimal täglich 0,4 g.

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

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

r: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt einmal täglich 1 g.

s: Die Dosierung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche.

t: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt drei- bis viermal täglich 1 g.

u: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 1-2 g.

v: Die empfohlene Dosis der S2k-Leitlinie beträgt dreimal täglich 2,5 g bis 4 g/0,5 g.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
AWG: Anwendungsgebiet; cUTI: complicated urinary tract infection (komplizierte Harnwegsinfektion); HWI: Harnwegsinfektion Quellen: 1-31			

Es ist zu beachten, dass bei dem zu bewertenden Arzneimittel sowie den zVT mit Fallzahlen anstatt von Patientenzahlen gerechnet wurde, wodurch möglicherweise mehrere auftretende komplizierte HWI 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 sieben Tage (12). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). 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

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. Gemäß Fachinformation beträgt die Behandlungsdauer sieben bis 14 Tage (17, 18, 21, 22). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). 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.

Amoxicillin/Clavulansäure

Für die Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure ist eine parenterale (intravenöse Infusion) und eine orale Gabe mit Filmtabletten oder einer Suspension möglich. In den Fachinformation wurde keine präzise Behandlungsdauer aufgeführt (7-9, 19, 20, 23). Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). Bei bakteriellen Infektionen mit Antibiotika-Behandlung wird

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

Cefepim

Cefepim wird als intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht. Gemäß Fachinformation beträgt die Behandlungsdauer sieben bis maximal 14 Tage (24, 25). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). 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.

Cefotaxim

Cefotaxim wird als intravenöse oder intramuskuläre Injektion verabreicht. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (16, 26, 27). Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). Bei bakteriellen Infektionen mit Antibiotika-Behandlung wird von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Daher beschränkt sich die Anzahl der Behandlungen pro Fall pro Jahr auf eine Behandlung.

Ceftazidim

Ceftazidim wird als intravenöse Injektion oder Infusion, oder mittels tiefer intramuskulärer Injektion verabreicht. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (6). Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). 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 zehn Tage (15). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). 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.

Ceftriaxon

Ceftriaxon wird als intravenöse Infusion, langsame intravenöse oder tiefintramuskuläre Injektion verabreicht. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (13, 28, 29). Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). 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 mit Filmtabletten oder einer Suspension möglich. Für die parenterale Gabe beträgt die Behandlungsdauer sieben bis 21 Tage und für die oralen Gaben jeweils sieben Tage (1-3, 30). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). 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 (10). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). 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 (11). Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). 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.

Meropenem

Meropenem wird als intravenöse Infusion verabreicht. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (14, 37). Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). 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. Die Behandlungsdauer beträgt fünf bis 14 Tage (5, 31). Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors (4). 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 3-21 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 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	sieben 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> sieben Tage: 21 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 21 g/10,5 g
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Levofloxacin Parenteral	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	sieben bis 14 Tage	<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>250 mg Infusionslösung</u> sieben Tage: 14 Infusionslösungen 14 Tage: 28 Infusionslösungen <u>500 mg Infusionslösung</u> sieben Tage: 7 Infusionslösungen 14 Tage: 14 Infusionslösungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<u>500 mg Infusionslösung</u> = 1 Infusionslösung pro Gabe = 1 Infusionslösung pro Tag	Jahresdurchschnittsverbrauch: 3,5 g bis 7 g
Levofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	sieben bis 14 Tage	<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> sieben Tage: 14 Filmtabletten 14 Tage: 28 Filmtabletten <u>500 mg Filmtabletten</u> sieben Tage: 7 Filmtabletten 14 Tage: 14 Filmtabletten Jahresdurchschnittsverbrauch: 3,5 g bis 7 g
Amoxicillin/Clavulansäure Parenteral	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	sieben bis 14 Tage ^b	<u>3.000 mg/600 mg Tagesdosis</u> <u>1.000 mg/200 mg alle 8 Stunden</u> <u>500 mg/100 mg Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag <u>1.000 mg/200 mg Pulver</u>	<u>500 mg/100 mg Pulver</u> sieben Tage: 42 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen <u>1.000 mg/200 mg Pulver</u> sieben Tage: 21 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 21 g/4,2 g bis 42 g/8,4 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			= 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	
			<u>6.000 mg/600 mg Tagesdosis</u> <u>2.000 mg/200 mg alle 8 Stunden</u> <u>2.000 mg/200 mg Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	<u>2.000 mg/200 mg Pulver</u> sieben Tage: 21 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 42 g/4,2 g bis 84 g/8,4 g
Amoxicillin/ Clavulansäure Oral (Filmtabletten)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	sieben bis 14 Tage ^b	<u>1.500 mg/375 mg Tagesdosis</u> <u>500 mg/125 mg alle 8 Stunden</u> <u>500 mg/125 mg Filmtabletten</u> = 1 Filmtablette pro Gabe = 3 Filmtabletten pro Tag	<u>500 mg/125 mg Filmtabletten</u> sieben Tage: 21 Filmtabletten 14 Tage: 42 Filmtabletten Jahresdurchschnittsverbrauch: 10,5 g/2,625 g bis 21 g/5,25 g
			<u>1.750 mg/250 mg Tagesdosis</u> <u>875 mg/125 mg alle 12 Stunden</u> <u>875 mg/125 mg Filmtabletten</u> = 1 Filmtablette pro Gabe = 2 Filmtabletten pro Tag	<u>875 mg/125 mg Filmtabletten</u> sieben Tage: 14 Filmtabletten 14 Tage: 28 Filmtabletten Jahresdurchschnittsverbrauch: 12,25 g/1,75 g bis 24,5 g/3,5 g
			<u>2.652 mg/375 mg Tagesdosis</u> <u>875 mg/125 mg alle 8 Stunden</u>	<u>875 mg/125 mg Filmtabletten</u> sieben Tage: 21 Filmtabletten 14 Tage: 42 Filmtabletten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			875 mg/125 mg <u>Filmtabletten</u> = 1 Filmtablette pro Gabe = 3 Filmtabletten pro Tag	Jahresdurchschnittsverbrauch: 18,375 g/2,625 g bis 36,750 g/5,25 g
Amoxicillin/ Clavulansäure Oral (Suspension)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	sieben bis 14 Tage ^b	<u>1.500 mg/375 mg Tagesdosis</u> <u>500 mg/125 mg alle 8 Stunden</u> <u>125 mg/31,25 mg /5 ml Suspension</u> = 20 ml pro Gabe = 60 ml pro Tag <u>250/62,5 mg/5 ml Suspension</u> = 10 ml pro Gabe = 30 ml pro Tag	<u>125 mg/31,25 mg/5 ml Suspension</u> sieben Tage: 420 ml 14 Tage: 840 ml <u>250 mg/62,5 mg/5 ml Suspension</u> sieben Tage: 210 ml 14 Tage: 420 ml Jahresdurchschnittsverbrauch: 10,5 g/2,625 g bis 21 g/5,25 g
			<u>1.750 mg/250 mg Tagesdosis</u> <u>875 mg/125 mg alle 12 Stunden</u> <u>400 mg/57 mg/5 ml Suspension</u> = 11 ml pro Gabe = 22 ml pro Tag	<u>400 mg/57 mg/5 ml Suspension</u> sieben Tage: 154 ml 14 Tage: 308 ml Jahresdurchschnittsverbrauch: 12,25 g/1,75 g bis 24,5 g/3,5 g
			<u>2.625 mg/375 mg Tagesdosis</u> <u>875 mg/125 mg alle 8 Stunden</u> <u>400 mg/57 mg/5 ml Suspension</u> = 11 ml pro Gabe = 33 ml pro Tag	<u>400 mg/57 mg/5 ml Suspension</u> sieben Tage: 231 ml 14 Tage: 462 ml Jahresdurchschnittsverbrauch: 18,375 g/2,625 g bis 36,750 g/5,25 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	sieben bis 14 Tage	<u>4 g Tagesdosis</u> <u>2 g alle 12 Stunden</u> <u>1 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 4 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 2 Durchstechflaschen pro Tag	<u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 28 Durchstechflaschen 14 Tage: 56 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 14 Durchstechflaschen 14 Tage: 28 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 28 g bis 56 g
Cefotaxim	Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege	sieben bis 14 Tage ^{b, j}	<u>2 g Tagesdosis</u> <u>1 g alle 12 Stunden</u> <u>0,5 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 4 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 2 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe	<u>0,5 g Pulver</u> sieben Tage: 28 Durchstechflaschen 14 Tage: 56 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 14 Durchstechflaschen 14 Tage: 28 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 14 Durchstechflaschen 14 Tage: 28 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 14 g bis 28 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			= 2 Durchstechflaschen pro Tag	
			<u>12 g Tagesdosis</u> 4 g alle 8 Stunden <u>0,5 g Pulver</u> = 8 Durchstechflaschen pro Gabe = 24 Durchstechflaschen pro Gabe <u>1 g Pulver</u> = 4 Durchstechflaschen pro Gabe = 12 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag	<u>0,5 g Pulver</u> sieben Tage: 168 Durchstechflaschen 14 Tage: 336 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 84 Durchstechflaschen 14 Tage: 168 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 42 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 84 g bis 168 g
			<u>12 g Tagesdosis</u> 3 g alle 6 Stunden <u>0,5 g Pulver</u> = 6 Durchstechflaschen pro Gabe = 24 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 3 Durchstechflaschen pro Gabe	<u>0,5 g Pulver</u> sieben Tage: 168 Durchstechflaschen 14 Tage: 336 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 84 Durchstechflaschen 14 Tage: 168 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			= 12 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 8 Durchstechflaschen pro Tag	sieben Tage: 56 Durchstechflaschen 14 Tage: 112 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 84 g bis 168 g
Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit komplizierten Harnwegsinfektionen	sieben bis 14 Tage ^b	<u>2 g Tagesdosis</u> <u>1 g alle 12 Stunden</u> <u>0,5 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 4 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 2 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 2 Durchstechflaschen pro Tag	<u>0,5 g Pulver</u> sieben Tage: 28 Durchstechflaschen 14 Tage: 56 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 14 Durchstechflaschen 14 Tage: 28 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 14 Durchstechflaschen 14 Tage: 28 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 14 g bis 28g
			<u>3 g Tagesdosis</u> <u>1 g alle 8 Stunden</u> <u>0,5 g Pulver</u> = 2 Durchstechflasche pro Gabe	<u>0,5 g Pulver</u> sieben Tage: 42 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			= 6 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	<u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 21 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 21 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 21 g bis 42
			<u>4 g Tagesdosis</u> <u>2 g alle 12 Stunden</u> <u>0,5 g Pulver</u> = 4 Durchstechflasche pro Gabe = 8 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 4 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe	<u>0,5 g Pulver</u> sieben Tage: 56 Durchstechflaschen 14 Tage: 112 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 28 Durchstechflaschen 14 Tage: 56 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 14 Durchstechflaschen 14 Tage: 28 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 28 g bis 56

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			= 2 Durchstechflaschen pro Tag	
			<u>6 g Tagesdosis</u> 2 g alle 8 Stunden <u>0,5 g Pulver</u> = 4 Durchstechflasche pro Gabe = 12 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 2 Durchstechflasche pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	<u>0,5 g Pulver</u> sieben Tage: 84 Durchstechflaschen 14 Tage: 168 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 42 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 21 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 42 g bis 84 g
Ceftazidim/ Avibactam	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	fünf bis zehn Tage	<u>6 g/1,5 g Tagesdosis</u> 2 g/0,5 g alle 8 Stunden <u>2 g/0,5 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	fünf Tage: 15 Durchstechflaschen zehn Tage: 30 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 30 g/7,5 g bis 60 g/15 g
Ceftriaxon		sieben bis 14 Tage ^b	<u>1 g Tagesdosis</u> 1 g alle 24 Stunden	<u>0,5 g Pulver</u> sieben Tage: 14 Durchstechflaschen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt)		<u>0,5 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 2 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 1 Durchstechflasche pro Tag <u>2 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 1 Durchstechflasche pro Tag	14 Tage: 28 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 7 Durchstechflaschen 14 Tage: 14 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 7 Durchstechflaschen 14 Tage: 14 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 7 g bis 14 g
			<u>2 g Tagesdosis</u> <u>2 g alle 24 Stunden</u> 0,5 g Pulver = 4 Durchstechflaschen pro Gabe = 4 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 2 Durchstechflaschen pro Tag <u>2 g Pulver</u>	<u>0,5 g Pulver</u> sieben Tage: 28 Durchstechflaschen 14 Tage: 56 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 14 Durchstechflaschen 14 Tage: 28 Durchstechflaschen <u>2 g Pulver</u> sieben Tage: 7 Durchstechflaschen 14 Tage: 14 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 14 g bis 28 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			= 1 Durchstechflasche pro Gabe = 1 Durchstechflasche pro Tag	
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	sieben bis 21 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> sieben Tage: 56 Flaschen 21 Tage: 168 Flaschen <u>200 mg Infusionslösung</u> sieben Tage: 28 Flaschen 21 Tage: 84 Flaschen <u>400 mg Infusionslösung</u> sieben Tage: 14 Flaschen 21 Tage: 42 Flaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 5,6 g bis 16,8 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<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> sieben Tage: 84 Flaschen 21 Tage: 252 Flaschen <u>200 mg Infusionslösung</u> sieben Tage: 42 Flaschen 21 Tage: 126 Flaschen <u>400 mg Infusionslösung</u> sieben Tage: 21 Flaschen 21 Tage: 63 Flaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 8,4 g bis 25,2 g
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	sieben 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>	<u>100 mg Filmtabletten</u> sieben Tage: 70 Filmtabletten <u>250 mg Filmtabletten</u> sieben Tage: 28 Filmtabletten <u>500 mg Filmtabletten</u> sieben Tage: 14 Filmtabletten Jahresdurchschnittsverbrauch: 7 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			= 1 Filmtablette pro Gabe = 2 Filmtabletten pro Tag	
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	sieben 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> sieben Tage: 140 ml <u>Saft 10 %</u> sieben Tage: 70 ml Jahresdurchschnittsverbrauch: 7 g
Ertapenem ^c	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbener Pneumonie, akute gynäkologische Infektionen und Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß	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: 3 Durchstechflaschen 14 Tage: 14 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 3 g bis 14 g
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten Infektionen der Harnwege	sieben bis 14 Tage ^b	<u>2.000 mg/2.000 mg Tagesdosis</u> <u>500 mg/500 mg alle 6 Stunden</u> <u>500 mg/500 mg Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe	<u>500 mg/500 mg Pulver</u> sieben Tage: 28 Durchstechflaschen 14 Tage: 56 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 14 g/14 g bis 28 g/28 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			= 4 Durchstechflaschen pro Tag	
			<u>3.000 mg/3.000 mg Tagesdosis</u> <u>1.000 mg/1.000 mg alle 8 Stunden</u> <u>500 mg/500 mg Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg/500 mg Pulver</u> sieben Tage: 42 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 21 g/21 g bis 42 g/42 g
			<u>4.000 mg/4.000 mg Tagesdosis</u> <u>1.000 mg/1.000 mg alle 6 Stunden</u> <u>500 mg/500 mg Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 8 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg/500 mg Pulver</u> sieben Tage: 56 Durchstechflaschen 14 Tage: 112 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 28 g/28 g bis 56 g/56 g
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	sieben 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>	<u>500 mg Pulver</u> sieben Tage: 21 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 21 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			= 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	Jahresdurchschnittsverbrauch: 10,5 g bis 21 g
			<u>6 g Tagesdosis</u> <u>2 g alle 8 Stunden</u> <u>500 mg Pulver</u> = 4 Durchstechflaschen pro Gabe = 12 Durchstechflaschen pro Tag <u>1 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag	<u>500 mg Pulver</u> sieben Tage: 84 Durchstechflaschen 14 Tage: 168 Durchstechflaschen <u>1 g Pulver</u> sieben Tage: 42 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 42 g bis 84 g
Piperacillin/Tazobactam	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Jugendlichen	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>4 g/0,5 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 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)	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)
a: Die Auswahl der entsprechenden Fachinformation erfolgte exemplarisch. b: Bei fehlender Angabe in der Fachinformation wurde eine Spanne von sieben bis 14 Tagen gewählt. c: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der komplizierten HWI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt. AWG: Anwendungsgebiet; cUTI: complicated urinary tract infection (komplizierte Harnwegsinfektion); HWI: Harnwegsinfektion Quellen: 1-31				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 3-20 hergeleiteten Behandlungstagen pro Jahr. Tabelle 3-21 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 3-21 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 sieben Tage (12).

Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21 g/10,5 g Ceftolozan/Tazobactam bzw. von 21 Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g.

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**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 3-21 ermittelt.

Für die parenterale Gabe (intravenöse Infusion) beträgt die Dosierung 500 mg einmal täglich. Der Verbrauch pro Gabe und pro Behandlungstag entspricht zwei Infusionslösungen à 250 mg oder einer Infusionslösung à 500 mg. Die Behandlungsdauer beträgt sieben bis 14 Tage (18, 21). Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14 Infusionslösungen à 250 mg oder sieben 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 sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3,5 bis 7 g Levofloxacin bzw. von 14 bis 28 Infusionslösungen à 250 mg oder sieben 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 mit Filmtabletten beträgt die Dosierung 500 mg einmal täglich. Der Verbrauch pro Gabe und pro Behandlungstag entspricht zwei Filmtabletten à 250 mg oder einer Filmtablette à 500 mg. Die Behandlungsdauer beträgt sieben bis 14 Tage (17, 22). Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14 Filmtabletten à 250 mg oder sieben 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 sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3,5 bis 7 g Levofloxacin bzw. von 14 bis 28 Filmtabletten à 250 mg oder sieben bis 14 Filmtabletten à 500 mg.

Amoxicillin/Clavulansäure

Für die parenterale Gabe (intravenöse Infusion) beträgt die Dosierung 1.000 mg/200 mg bis 2.000 mg/200 mg alle acht Stunden (8, 23). Der Verbrauch pro Gabe entspricht zwei Durchstechflaschen à 500 mg/100 mg bzw. einer Durchstechflasche à 1.000 mg/200 mg oder 2.000 mg/200 mg. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht sechs Durchstechflaschen à 500 mg/100 mg bzw. drei Durchstechflaschen à 1.000 mg/200 mg oder 2.000 mg/200 mg. Da in der Fachinformation keine Behandlungsdauer angegeben ist, wurde eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 Durchstechflaschen à 500 mg/100 mg, 21 Durchstechflaschen à 1.000 mg/200 mg oder 21 Durchstechflaschen à 2.000 mg/200 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 84 Durchstechflaschen à 500 mg/100 mg, 42 Durchstechflaschen à 1.000 mg/200 mg oder 42

Durchstechflaschen à 2.000 mg/200 mg. Bei einer Dosierung von 1.000 mg/100 mg bis 2.000 mg/200 mg alle acht Stunden und einer Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21 g/4,2 g bis 84 g/8,4 g Amoxicillin/Clavulansäure bzw. von 42 bis 84 Durchstechflaschen à 500 mg/100 mg, 21 bis 42 Durchstechflaschen à 1.000 mg/200 mg oder 21 bis 42 Durchstechflaschen à 2.000 mg/200 mg. Die Durchstechflaschen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure für die zu verabreichende Dosis komplett verbraucht, wodurch sich kein Verwurf ergibt.

Für die orale Gabe mit Filmtabletten beträgt die Dosierung 500 mg/125 mg alle acht Stunden oder 875 mg/125 mg alle zwölf bis acht Stunden (7, 19). Der Verbrauch pro Gabe entspricht einer Filmtablette à 500 mg/125 mg oder à 875 mg/125 mg. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht drei Filmtabletten à 500 mg/125 mg oder zwei bis drei Filmtabletten à 875 mg/125 mg. Da in der Fachinformation keine Behandlungsdauer angegeben ist, wurde eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21 Filmtabletten à 500 mg/125 mg oder 14 bis 21 Filmtabletten à 875 mg/125 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 Filmtabletten à 500 mg/125 mg oder 28 bis 42 Filmtabletten à 875 mg/125 mg. Bei einer Dosierung von 500 mg/125 mg bis 875 mg/125 mg alle acht Stunden und einer Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 10,5 g/2,625 g bis 36,750 g/5,25 g Amoxicillin/Clavulansäure bzw. von 21 bis 42 Filmtabletten à 500 mg/125 mg oder 14 bis 42 Filmtabletten à 875 mg/125 mg.

Für die orale Gabe mit einer Suspension beträgt die Dosierung 500 mg/125 mg alle acht Stunden oder 875 mg/125 mg alle zwölf bis acht Stunden (7, 9, 20). Der Verbrauch pro Gabe entspricht 20 ml der 125 mg + 31,25 mg/5 ml Suspension, 10 ml der 250 mg + 62,5 mg/5 ml Suspension oder 11 ml der 400 mg + 57 mg/5 ml Suspension. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht 60 ml der 125 mg + 31,25 mg/5 ml Suspension, 30 ml der 250 mg + 62,5 mg/5 ml Suspension und 22 ml bis 33 ml der 400 mg + 57 mg/5 ml Suspension. Da in der Fachinformation keine Behandlungsdauer angegeben ist, wurde eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36). Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 420 ml der 125 mg + 31,25 mg/5 ml Suspension, 210 ml der 250 mg + 62,5 mg/5 ml Suspension oder 154 ml bis 231 ml der 400 mg + 57 mg/5 ml Suspension. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 840 ml der 125 mg + 31,25 mg/5 ml Suspension, 420 ml der 250 mg + 62,5 mg/5 ml Suspension oder 308 ml bis 462 ml der 400 mg + 57 mg/5 ml Suspension. Bei einer Dosierung von 500 mg/125 mg bis 875 mg/125 mg alle acht Stunden und einer Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit je nach Tagesdosis ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 10,5 g/2,625 g bis 36,750 g/5,25 g Amoxicillin/Clavulansäure bzw. von 420 ml bis 840 ml der 125 mg + 31,25 mg/5 ml Suspension, 210 ml bis 420 ml der 250 mg + 62,5 mg/5 ml Suspension oder 154 ml bis 462 ml der 400 mg + 57 mg/5 ml Suspension .

Cefepim

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Cefepim aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-21 ermittelt.

Die empfohlene Dosierung von Cefepim beträgt 2 g alle zwölf Stunden. Der Verbrauch pro Gabe entspricht einer Durchstechflasche à 2 g oder zwei Durchstechflaschen à 1 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht zwei Durchstechflaschen à 2 g oder vier Durchstechflaschen à 1 g. Die Behandlungsdauer beträgt sieben bis zu 14 Tage (24, 25).

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

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

Cefotaxim

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Cefotaxim aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-21 ermittelt. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (16, 26, 27). Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36).

Die empfohlene Dosierung Cefotaxim beträgt 1 g alle 12 Stunden bis zu einer Tagesdosis von 12 g in drei bis vier Einzelgaben (16, 26, 27). Der Verbrauch pro Gabe entspricht zwei bis acht Durchstechflaschen à 500 mg, einer bis vier Durchstechflaschen à 1 g oder einer bis zwei Durchstechflaschen à 2 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht vier bis 24 Durchstechflaschen à 500 mg, zwei bis zwölf Durchstechflaschen à 1 g oder zwei bis acht Durchstechflaschen à 2 g.

Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 28 bis 168 Durchstechflaschen à 500 mg, 14 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g oder 14 bis 56 Durchstechflaschen à 2 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch 56 bis 336 Durchstechflaschen à 500 mg, 28 bis 168 Durchstechflaschen à 1 g oder 28 bis 112 Durchstechflaschen à 2 g. Bei einer Tagesdosis von 2 g bis zu 12 g und einer Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14 g bis 168 g Cefotaxim bzw. von 28 bis 336 Durchstechflaschen à 500 mg, 14 bis 168 Durchstechflaschen à 1 g oder 14 bis 112 Durchstechflaschen à 2 g.

Die Durchstechflaschen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Cefotaxim 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

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Ceftazidim aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-21 ermittelt. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (6). Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36).

Die empfohlene Dosierung von Ceftazidim beträgt 1 g alle zwölf bis acht Stunden oder 2 g alle zwölf bis acht Stunden (6). Der Verbrauch pro Gabe entspricht zwei bis vier Durchstechflaschen à 500 mg, einer bis zwei Durchstechflaschen à 1 g oder einer Durchstechflasche à 2 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht vier bis zwölf Durchstechflaschen à 500 mg, zwei bis sechs Durchstechflaschen à 1 g oder zwei bis drei Durchstechflaschen à 2 g.

Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 28 bis 84 Durchstechflaschen à 500 mg, 14 bis 42 Durchstechflaschen à 1 g oder 14 bis 21 Durchstechflaschen à 2 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 56 bis 168 Durchstechflaschen à 500 mg, 28 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g oder 28 bis 42 Durchstechflaschen à 2 g. Bei einer Dosierung von 1 g alle zwölf bis acht Stunden oder 2 g alle zwölf bis acht Stunden und einer Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14 g bis 84 g Ceftazidim, bzw. ein Verbrauch von 28 bis 168 Durchstechflaschen à 500 mg, 14 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g oder 14 bis 42 Durchstechflaschen à 2 g.

Die Durchstechflaschen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Ceftazidim 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 3-21 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 zehn Tage (15).

Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 15 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g. Bei einer Behandlungsdauer von zehn Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 30 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g. Bei einer Dosierung von 2 g/0,5 g dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von fünf bis zehn Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 30 g/7,5 g bis 60 g/15 g Ceftazidim/Avibactam bzw. von 15 bis 30 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.

Ceftriaxon

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Ceftriaxon aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-21 ermittelt. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (13, 28, 29). Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36).

Die empfohlene Dosierung von Ceftriaxon beträgt 1 g bis 2 g einmal täglich (13, 28, 29). Der Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag entspricht zwei bis vier Durchstechflaschen à 0,5 g, einer bis zwei Durchstechflaschen à 1 g oder einer Durchstechflasche à 2 g.

Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14 bis 28 Durchstechflaschen à 0,5 g, sieben bis 14 Durchstechflaschen à 1 g oder sieben Durchstechflaschen à 2 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 28 bis 56 Durchstechflaschen à 0,5 g, 14 bis 28 Durchstechflaschen à 1 g oder 14 Durchstechflaschen à 2 g. Bei einer Dosierung von 1 g bis 2 g einmal täglich und einer Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7 g bis 28 g Ceftriaxon bzw. von 14 bis 56 Durchstechflaschen à 0,5 g, sieben bis 28 Durchstechflaschen à 1 g oder sieben bis 14 Durchstechflaschen à 2 g.

Die Durchstechflaschen werden bei der patientenindividuellen antibiotischen Therapie mit Ceftriaxon 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.

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 3-21 ermittelt.

Für die parenterale Gabe ist gemäß Fachinformation eine Dosis von 400 mg zwei-bis dreimal täglich und eine Behandlungsdauer von sieben bis 21 Tage 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. Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 56 bis 84 Flaschen à 100 mg, 28 bis 42 Flaschen à 200 mg oder 14 bis 21 Flaschen à 400 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 21 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 168 bis 252 Flaschen à 100 mg, 84 bis 126 Flaschen à 200 mg oder 42 bis 63 Flaschen à 400 mg. Bei einer Dosierung von 400 mg zwei- bis dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von sieben bis 21 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5,6 g bis 25,2 g Ciprofloxacin bzw. von 56 bis 252 Flaschen à 100 mg, 28 bis 126 Flaschen à 200 mg oder 14 bis 63 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 Dosierung von 500 mg alle zwölf Stunden und eine Behandlungsdauer von sieben Tagen angezeigt (3). Der Verbrauch pro Gabe entspricht fünf Filmtabletten à 100 mg, zwei Filmtabletten à 250 mg oder einer Filmtablette à 500 mg. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht zehn Filmtabletten à 100 mg, vier Filmtabletten à 250 mg oder zwei Filmtabletten à 500 mg. Bei einer Dosierung von 500 mg alle 12 Stunden und einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7 g Ciprofloxacin bzw. von 70 Filmtabletten à 100 mg, 28 Filmtabletten à 250 mg oder 14 Filmtabletten à 500 mg.

Für die orale Gabe mit einer Suspension ist gemäß Fachinformation eine Dosis von 500 mg alle zwölf Stunden und eine Behandlungsdauer von sieben Tagen empfohlen (1, 30). Der Verbrauch pro Gabe entspricht 10 ml des 5 % Saftes oder 5 ml des 10 % Saftes. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht 20 ml des 5 % Saftes oder 10 ml des 10 % Saftes. Bei einer Dosierung von 500 mg alle 12 Stunden und einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7 g Ciprofloxacin bzw. von 70 ml des 10 % Saftes oder 140 ml des 5 % 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 3-21 ermittelt.

Gemäß der Fachinformation von Ertapenem ist eine Dosis von 1 g einmal täglich empfohlen. Der Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag entspricht einer Durchstechflasche à 1 g. Die Behandlungsdauer beträgt drei bis 14 Tage (10).

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 Ertapenem.

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

Imipenem/Cilastatin

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Imipenem/Cilastatin aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-21 ermittelt. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (11). Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36).

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 (11).

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

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

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 3-21 ermittelt. In der Fachinformation wurde keine Behandlungsdauer aufgeführt (14, 37). Dementsprechend wird eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36).

Die empfohlene Dosierung von Meropenem beträgt 0,5 g bis zu 2 g alle acht Stunden bei bestimmten und sehr schweren Infektionen (14, 37). Der Verbrauch pro Gabe entspricht einer bis vier Durchstechflaschen à 500 mg oder einer bis zwei Durchstechflaschen à 1 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht drei bis zwölf Durchstechflaschen à 500 mg oder drei bis sechs Durchstechflaschen à 1 g.

Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21 bis 84 Durchstechflaschen à 500 mg oder 21 bis 42 Durchstechflaschen à 1 g. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 bis 168 Durchstechflaschen à 500 mg oder 42 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g. Bei einer Dosierung

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

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

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 3-21 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 (5, 31).

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.

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: 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		
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 (Filmtabletten)	PZN: 07715050 0,80 € ^b (Levofloxacin-1A Pharma® 250 mg Filmtabletten, 5 Stück)	0,80 € ^b
	PZN: 10387974 3,65 € ^a (Levofloxacin Denk 500 mg Filmtabletten, 10 Stück)	3,65 € ^a
Amoxicillin/Clavulansäure Parenteral	PZN: 06489120 26,17 € ^b (AmoxClav HEXAL® i.v. 500/100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 10 Stück)	26,17 € ^b
	PZN: 00346715 28,26 € ^a (AmoxiClav Hikma i.v. 1,2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 5 Stück)	28,26 € ^a
	PZN: 00361442 42,54 € ^a (AmoxiClav Hikma i.v. 2,2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 5 Stück)	42,54 € ^a
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Filmtabletten)	PZN: 00669571 9,20 € ^b (Amoxi-Clavulan STADA® 500/125 mg Filmtabletten, 10 Stück)	9,20 € ^b
	PZN: 01892271 27,30 € ^b (Amoxi-Clavulan STADA® 875/125 mg Filmtabletten, 20 Stück)	27,30 € ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Suspension)	PZN: 00669559 7,69 € ^b (Amoxi-Clavulan STADA® TS 125/31,25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 100 ml)	7,69 € ^b
	PZN: 13574613 14,93 € ^b Amoxicillin/Clavulansäure Dev.250mg/5ml+62,5mg/5ml Pulver zur Herstellung einer Suspension, 100 ml)	14,93 € ^b
	PZN: 13574694 8,39 € ^b (Amoxicillin/Clavulansäure Devatis 400mg/5ml + 57mg/5ml, 70 ml)	8,39 € ^b
Cefepim	PZN: 10021575 145,75 € ^b (Cefepim Rotexmedica, 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	145,75 € ^b
	PZN: 10021612 282,98 € ^b (Cefepim Rotexmedica, 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	282,98 € ^b
Cefotaxim	PZN: 01567565 39,79 € ^a (Cefotaxim Fresenius 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück)	39,79 € ^a
	PZN: 01567571 72,76 € ^a (Cefotaxim Fresenius 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück)	72,76 € ^a
	PZN: 01567588 151,13 € ^a (Cefotaxim Fresenius 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück)	151,13 € ^a
Ceftazidim	PZN: 10984196 35,88 € ^a (Ceftazidim Hikma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	35,88 € ^a
	PZN: 10984204 61,26 € ^a (Ceftazidim Hikma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 10 Stück)	61,26 € ^a
	PZN: 10984210 135,66 € ^a (Ceftazidim Hikma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 10 Stück)	135,66 € ^a
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
Ceftriaxon	PZN: 02563670 48,78 € ^a (Ceftriaxon Kabi 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück)	48,78 € ^a
	PZN: 02563693 81,38 € ^a (Ceftriaxon Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück)	81,38 € ^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: 02563718 152,20 € ^a (Ceftriaxon Kabi 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	152,20 € ^a
Ciprofloxacin Parenteral	PZN: 03277601 70,39 € ^a (Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml KabiPac Infusionslösung, 10 Stück)	70,39 € ^a
	PZN: 03277618 70,47 € ^a (Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml Kabi Infusionslösung, 10 Stück)	70,47 € ^a
	PZN: 03277624 141,13 € ^a (Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml Kabi Infusionslösung, 10 Stück)	141,13 € ^a
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	PZN: 01592669 0,42 € ^b (Ciprofloxacin STADA® 100 mg Filmtabletten, 6 Stück)	0,42 € ^b
	PZN: 01592787 2,56 € ^b (Ciprofloxacin STADA® 250 mg Filmtabletten, 20 Stück)	2,56 € ^b
	PZN: 01592793 2,56 € ^b (Ciprofloxacin STADA® 500 mg Filmtabletten, 10 Stück)	2,56 € ^b
	PZN: 01592882 7,21 € ^b (Ciprofloxacin STADA® 750 mg Filmtabletten, 20 Stück)	7,21 € ^b
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	PZN: 00497199 64,53 € ^b (Ciprobay® Saft 5 %, 100 ml)	64,53 € ^b
	PZN: 00497207 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
Imipenem/Cilastatin	PZN: 05463006 156,07 € ^a (Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück)	156,07 € ^a
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
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

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: 13814282 220,92 € ^b (Piperacillin/Tazobactam Puren 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; 12 Stück)	220,92 € ^b
a: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 % b: Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer (APU) zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 % GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentral-nummer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch Stand der LAUER-TAXE: 16.12.2019 Quelle: 38		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-22 entstammen der LAUER-TAXE mit Datum vom 16.12.2019 (38). 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 des pharmazeutischen Unternehmers (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 GKV-Kosten von 1.088,85 €.

Angaben zu den Kosten der zVT: patientenindividuelle antibiotische Therapie

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 verordnungsfähige 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.

Amoxicillin/Clavulansäure

Für die parenterale Gabe ist die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung der 500 mg/100 mg Wirkstärke AmoxClav HEXAL® i.v. 500 mg/100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung mit zehn Stück, für die 1.000 mg/200 mg Wirkstärke AmoxiClav Hikma i.v. 1,2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung mit fünf Stück und für die 2.000 mg/200 mg Wirkstärke AmoxiClav Hikma i.v. 2,2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung mit fünf Stück. Für die 500 mg/100 mg Wirkstärke wurde der APU aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Dieser beträgt 21,99 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 26,17 € für eine Packung à fünf Stück 500 mg/100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Für die 1.000 mg/200 mg Wirkstärke wurde der Klinik-EK aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Dieser beträgt 23,75 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 28,26 € für eine Packung à fünf Stück 1,2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Für die 2.000 mg/200 mg Wirkstärke wurde der Klinik-EK aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Dieser beträgt 35,75 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 42,54 € für eine Packung à fünf Stück 2,2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

Für die orale Gabe mit Filmtabletten ist die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung der 500 mg/125 mg Wirkstärke Amoxi-Clavulan STADA® 500 mg/125 mg Filmtabletten mit zehn Stück und für die 875 mg/125 mg Wirkstärke Amoxi-Clavulan STADA® 875 mg/125 mg Filmtabletten mit 20 Stück. Für beide Packungen wurde der APU aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Dieser beträgt 7,73 € für die 500 mg/125 mg Filmtabletten und 22,94 € für die 875 mg/125 mg Filmtabletten. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 9,20 € für eine Packung à zehn Stück 500 mg/125 mg Filmtabletten und 27,30 € für eine Packung à 20 Stück 875 mg/125 mg Filmtabletten.

Für die orale Gabe mit einer Suspension ist die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung Amoxi-Clavulan STADA® TS 125/31,25 mg mit 100 ml, Amoxicillin/Clavulansäure Dev. 250 mg/5 ml + 62,5 mg/5 ml mit 100 ml und Amoxicillin/Clavulansäure Devatis

400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml mit 70 ml. Für alle Packungen wurde der APU aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Dieser beträgt 6,46 € für die 125/31,25 mg Suspension, 12,55 € für die 250 mg/5 ml + 62,5 mg/5 ml Suspension und 7,05 € für die 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml Suspension. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 7,69 € für eine Packung à 100 ml 125/31,25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension, 14,93 € für eine Packung à 100 ml 250 mg/5 ml + 62,5 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension und 8,39 € für eine Packung à 70 ml 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension.

Cefepim

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

Cefotaxim

Die wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungen sind Cefotaxim Fresenius Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung der Wirkstärke 500 mg, 1 g und 2 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 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit zehn Stück beträgt 33,44 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 39,79 €. Der Klinik-EK für eine Packung mit zehn Stück à 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung beträgt 61,14 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 72,76 € pro Packung. Für eine Packung 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit zehn Stück beträgt der Klinik-EK 127,00 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 151,13 €.

Ceftazidim

Die wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungen sind Ceftazidim Hikma Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung der Wirkstärke 500 mg, 1 g und 2 g mit jeweils zehn Stück. Für alle Packungen wurde der Klinik-EK aus der LAUER-TAXE (Stand: 16.12.2019) berücksichtigt. Für eine Packung 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung mit zehn Stück beträgt der Klinik-EK 30,15 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 35,88 €. Der Klinik-EK für eine Packung mit zehn Stück à 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung beträgt 51,48 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 61,26 € pro Packung. Für eine Packung 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung mit zehn Stück beträgt der Klinik-EK 114,00 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 135,66 €.

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 €.

Ceftriaxon

Die wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungen sind Ceftriaxon Kabi Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung der Wirkstärke 500 mg mit zehn Stück, Ceftriaxon Kabi Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung der Wirkstärke 1 g mit zehn Stück und Ceftriaxon Kabi Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung der Wirkstärke 2 g mit 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 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit zehn Stück 40,99 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 48,78 €. Der Klinik-EK für eine Packung mit zehn Stück à 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 68,39 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 81,38 €. Der Klinik-EK für eine Packung à 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit zehn Stück beträgt 127,90 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 152,20 €.

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 verordnungsfähige Packung für die 100 mg Wirkstärke Ciprofloxacin STADA® mit sechs Stück, für die 250 mg Wirkstärke Ciprofloxacin STADA® mit 20 Stück, für die 500 mg Wirkstärke Ciprofloxacin STADA® mit zehn Stück und für die 750 mg Wirkstärke Ciprofloxacin STADA® 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 20 Stück 2,15 €, für eine Packung 500 mg Filmtabletten mit zehn Stück 2,15 € 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, 2,56 € für eine Packung mit 20 Stück 250 mg Filmtabletten, 2,56 € für eine Packung mit zehn 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 die 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 à 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 €.

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.

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.

Piperacillin/Tazobactam

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

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 185,65 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich Kosten für die GKV von 220,92 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: 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 Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Levofloxacin Parenteral	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	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
Levofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Amoxicillin/Clavulansäure Parenteral	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Filmtabletten)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Suspension)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Cefotaxim	Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit komplizierten Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ceftazidim/Avibactam	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ceftriaxon	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	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
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ertapenem ^b	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbener Pneumonie, akute gynäkologische Infektionen und Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten Infektionen der Harnwege	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Piperacillin/Tazobactam	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Jugendlichen	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 HWI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt. AWG: Anwendungsgebiet; cUTI: complicated urinary tract infection (komplizierte Harnwegsinfektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HWI: Harnwegsinfektion Quellen: 1-31				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Die Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (12). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für den einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM) ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

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

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 (17, 18, 21, 22). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI 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.

Amoxicillin/Clavulansäure

Die Fachinformation von Amoxicillin/Clavulansäure führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (7-9, 19, 20, 23). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für EBM-Leistungen ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Cefepim

Die Fachinformation von Cefepim führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (24, 25). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI 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.

Cefotaxim

Die Fachinformation von Cefotaxim 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 (16, 26, 27). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für EBM-Leistungen ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Ceftazidim

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

Ceftazidim/Avibactam

Die Fachinformation von Ceftazidim/Avibactam 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 (15). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI 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.

Ceftriaxon

Die Fachinformation von Ceftriaxon 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 (13, 28, 29). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI 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.

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 (1-3, 30). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI 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 (10). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI 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 (11). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI 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.

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 (14, 37). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI 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 (5, 31). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten HWI 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 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 werden entsprechend der Fachinformationen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen benannt (1-31). Entsprechend entfällt die Berechnung der Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen.

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-17 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (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 3-25: 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 Harnwegsinfektionen	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
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Levofloxacin Parenteral	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Levofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Amoxicillin/Clavulansäure Parenteral	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Filmtabletten)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Suspension)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Cefotaxim	Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit komplizierten Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ceftazidim/Avibactam	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ceftriaxon	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	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
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ertapenem ^b	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbener Pneumonie, akute gynäkologische Infektionen und Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten Infektionen der Harnwege	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Piperacillin/Tazobactam	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Jugendlichen	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 HWI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt. AWG: Anwendungsgebiet; cUTI: complicated urinary tract infection (komplizierte Harnwegsinfektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HWI: Harnwegsinfektion Quellen: 1-31				

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

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

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

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (17, 18, 21, 22).

Amoxicillin/Clavulansäure

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (7-9, 19, 20, 23).

Cefepim

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (24, 25).

Cefotaxim

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (16, 26, 27).

Ceftazidim

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

Ceftriaxon

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (13, 28, 29).

Ciprofloxacin

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1-3, 30).

Ertapenem

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

Imipenem/Cilastatin

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

Meropenem

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (14, 37).

Piperacillin/Tazobactam

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (5, 31).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-17, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18) 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 3-26: 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 Harnwegsinfektionen	2.286,59 €	93.130.524,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Levofloxacin Parenteral	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	133,28 € bis 266,56 €	5.428.361,12 € bis 10.856.722,24 €
Levofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	2,24 € bis 4,48 €	91.232,96 € bis 182.465,92 €
Amoxicillin/Clavulansäure Parenteral	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	109,91 € bis 357,34 €	4.476.524,39 € bis 14.554.100,86 €
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Filmtabletten)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	19,11 € bis 57,33 €	778.331,19 € bis 2.334.993,57 €
Amoxicillin/Clavulansäure Oral (Suspension)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	18,46 € bis 62,71 €	751.857,34 € bis 2.554.115,59 €
Cefepim	Erwachsene und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	396,17 € bis 792,34 €	16.135.607,93 € bis 32.271.215,86 €
Cefotaxim	Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege	101,86 € bis 1.222,37 €	4.148.655,94 € bis 49.785.907,73 €
Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit komplizierten Harnwegsinfektionen	85,76 € bis 514,58 €	3.492.919,04 € bis 20.958.328,82 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^b
Ceftazidim/Avibactam	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	2.052,75 € bis 4.105,50 €	83.606.454,75 € bis 167.212.909,50 €
Ceftriaxon	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt)	56,97 € bis 213,08 €	2.320.331,13 € bis 8.678.535,32 €
Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	197,32 € bis 887,92 €	8.036.646,28 € bis 36.164.093,68 €
Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	3,58 €	145.809,82 €
Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	83,58 €	3.404.129,82 €
Ertapenem ^c	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbener Pneumonie, akute gynäkologische Infektionen und Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß	166,02 € bis 774,76 €	6.761.828,58 € bis 31.555.200,04 €
Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten Infektionen der Harnwege	437,00 € bis 1.747,98 €	17.798.573,00 € bis 71.193.477,42 €
Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	373,84 € bis 2.704,04 €	15.226.129,36 € bis 110.132.845,16 €
Piperacillin/Tazobactam	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Jugendlichen	276,15 € bis 773,22 €	11.247.313,35 € bis 31.492.477,38 €
a: Die Auswahl der Fachinformation erfolgte exemplarisch.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-17, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. c: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der komplizierten HWI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt. AWG: Anwendungsgebiet; cUTI: complicated urinary tract infection (komplizierte Harnwegsinfektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HWI: Harnwegsinfektion Quellen: 1-31			

Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten stellen die in Tabelle 3-20 dargestellten Behandlungstage pro Jahr, sowie die in Tabelle 3-22 errechneten Arzneimittelkosten, dar. Der Rechenweg für die in Tabelle 3-26 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 40.729 Fälle der komplizierten HWI 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 sieben Behandlungstage beträgt 2,1 Packungen der 1 g/0,5 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 1.088,85 € pro Packung der 1 g/0,5 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2,1 Packungen ergeben sich Kosten von 2.286,59 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 93.130.524,11 € für Ceftolozan/Tazobactam.

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

Für die parenterale Gabe beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 500 mg über sieben Behandlungstage 0,4 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 0,4 Packungen ergeben sich Kosten von 133,28 € 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 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 5.428.361,12 € bis 10.856.722,24 € für die parenterale Gabe von Levofloxacin.

Für die orale Gabe mit Filmtabletten beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 500 mg über sieben Behandlungstage 2,8 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 2,8 Packungen ergeben sich Kosten von 2,24 € 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 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 91.232,96 € bis 182.465,92 € für die orale Gabe von Levofloxacin mit Filmtabletten.

In der zusammenfassenden Betrachtung beider Applikationsformen von Levofloxacin ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 91.232,96 € (sieben Behandlungstage mit der oralen Gabe) bis 10.856.722,24 € (14 Behandlungstage mit der parenteralen Gabe).

Bei einer Dosierung von 750 mg einmal täglich gemäß S2k-Leitlinie liegen die GKV-relevanten Jahrestherapiekosten bei 10.001.820,53 € bis 20.004.048,35 € für die parenterale Gabe und bei 136.849,44 € bis 273.698,88 € für die orale Gabe. Die höhere Dosierung von 750 mg stellt gemäß Leitlinie die gängige Praxis dar. Es ist davon auszugehen, dass die berechneten Jahrestherapiekosten gemäß der empfohlenen Dosierung der Fachinformation eine Untergrenze darstellen.

Amoxicillin/Clavulansäure

Für die parenterale Gabe beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 3.000 mg/600 mg über sieben Behandlungstage 4,2 Packungen der 500 mg/100 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 26,17 € pro Packung der

500 mg/100 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 4,2 Packungen ergeben sich Kosten von 109,91 € pro Fall pro Jahr. Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6.000 mg/600 mg über 14 Behandlungstage beträgt 8,4 Packungen der 2.000 mg/200 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 42,54 € pro Packung der 2.000 mg/200 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 8,4 Packungen ergeben sich Kosten von 357,34 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 4.476.524,39 € bis 14.554.100,86 € für die parenterale Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure.

Für die orale Gabe mit Filmtabletten beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1.750 mg/250 mg über sieben Behandlungstage 0,7 Packungen der 875 mg/125 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 27,30 € pro Packung der 875 mg/125 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 0,7 Packungen ergeben sich Kosten von 19,11 € pro Fall pro Jahr. Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 2.625 mg/375 mg über 14 Behandlungstage beträgt 2,1 Packungen der 875 mg/125 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 27,30 € pro Packung der 875 mg/125 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2,1 Packungen ergeben sich Kosten von 57,33 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 778.331,19 € bis 2.334.993,57 € für die orale Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure mit Filmtabletten.

Für die orale Gabe mit einer Suspension beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1.750 mg/250 mg über sieben Behandlungstage 154 ml der 400 + 57 mg/5 ml Suspension pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 8,39 € pro Packung mit 70 ml der 400 + 57 mg/5 ml Suspension und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 154 ml ergeben sich Kosten von 18,46 € pro Fall pro Jahr. Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1.500 mg/375 mg über 14 Behandlungstage beträgt 420 ml der 250 + 62,5 mg/5 ml Suspension pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 14,93 € pro Packung mit 100 ml der 250 + 62,5 mg/5 ml Suspension und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 420 ml ergeben sich Kosten von 62,71 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 751.857,34 € bis 2.554.115,59 € für die orale Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure mit einer Suspension.

In der zusammenfassenden Betrachtung der drei Applikationsformen von Amoxicillin/Clavulansäure ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 751.857,34 € (sieben Behandlungstage mit der oralen Gabe einer Suspension) bis 14.554.100,86 € (14 Behandlungstage mit der parenteralen Gabe).

Cefepim

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

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

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 16.135.607,93 € bis 32.271.215,86 € für Cefepim.

Cefotaxim

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 2 g über sieben Behandlungstage beträgt 1,4 Packungen der 1 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 72,76 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1,4 Packungen ergeben sich Kosten von 101,86 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 12 g über 14 Behandlungstage beträgt 16,8 Packungen der 1 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 72,76 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 16,8 Packungen ergeben sich Kosten von 1.222,37 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 4.148.655,94 € bis 49.785.907,73 € für Cefotaxim.

Ceftazidim

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 2 g über sieben Behandlungstage beträgt 1,4 Packungen der 1 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 61,26 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1,4 Packungen ergeben sich Kosten von 85,76 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6 g über 14 Behandlungstage beträgt 8,4 Packungen der 1 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 61,26 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 8,4 Packungen ergeben sich Kosten von 514,58 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 3.492.919,04 € bis 20.958.328,82 € für Ceftazidim.

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 und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1,5 Packungen ergeben sich Kosten von 2.052,75 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 6 g/1,5 g über zehn Behandlungstage beträgt drei 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 und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von drei Packungen ergeben sich Kosten von 4.105,50 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 83.606.454,75 € bis 167.212.909,50 € für Ceftazidim/Avibactam.

Ceftriaxon

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1 g über sieben Behandlungstage beträgt 0,7 Packungen der 1 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 81,38 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 0,7 Packungen ergeben sich Kosten von 56,97 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 2 g über 14 Behandlungstage beträgt 1,4 Packungen der 1 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 152,20 € pro Packung der 1 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1,4 Packungen ergeben sich Kosten von 213,08 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 2.320.331,13 € bis 8.678.535,32 € für Ceftriaxon.

Ciprofloxacin

Für die parenterale Gabe beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 800 mg über sieben Behandlungstage 2,8 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 2,8 Packungen ergeben sich Kosten von 197,32 € pro Fall pro Jahr. Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1,2 g über 21 Behandlungstage beträgt 12,6 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 12,6 Packungen ergeben sich Kosten von 887,92 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 8.036.646,28 € bis 36.164.093,68 € für die parenterale Gabe von Ciprofloxacin.

Für die orale Gabe mit Filmtabletten beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1 g über sieben Behandlungstage 1,4 Packungen der 500 mg Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 2,56 € pro Packung der 500 mg Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 1,4 Packungen ergeben sich Kosten von 3,58 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 145.809,82 € für die orale Gabe von Ciprofloxacin mit Filmtabletten.

Für die orale Gabe mit einer Suspension beträgt der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 1 g über sieben Behandlungstage 70 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 70 ml ergeben sich Kosten von 83,58 € pro Fall pro Jahr.

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 3.404.129,82 € 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 145.809,82 € (sieben Behandlungstage mit der oralen Gabe von Filmtabletten) bis 36.164.093,68 € (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 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 6.761.828,58 € bis 31.555.200,04 € für Ertapenem.

Imipenem/Cilastatin

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

durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2,8 Packungen ergeben sich Kosten von 437,00 € pro Fall pro Jahr.

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

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 17.798.573,00 € bis 71.193.477,42 € für Imipenem/Cilastatin.

Meropenem

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

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

Unter Berücksichtigung der geschätzten Zielpopulation von 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten von insgesamt 15.226.129,36 € bis 110.132.845,16 € für Meropenem.

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 40.729 Fällen ergeben sich somit GKV-relevante Jahrestherapiekosten für Piperacillin/Tazobactam von insgesamt 11.247.313,35 € bis 31.492.477,38 €.

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 40.729 Fällen, wie in Abschnitt 3.2.3 ermittelt, stellt die potentiellen aber bei Weitem nicht die erwarteten Fallzahlen und damit verbundenen Kosten dar.

Bei Ceftolozan/Tazobactam handelt es sich um ein Antibiotikum mit Reservestatus und wird deshalb nur bei Infektionen eingesetzt, 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 (12, 39, 40).

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 Plans 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-, Freigaberegeln bzw. Anwendungsbeschränkungen (41).

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

Das hat zur Folge, dass trotz der breiten Zulassung (und den daraus resultierenden potentiell hohen Fallzahlen), Ceftolozan/Tazobactam von den Fachgesellschaften in den bereits zugelassenen 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 ABS sollte dabei immer abgewogen werden, inwieweit die Anwendung von breit wirksamen Antibiotika (z. B. Kombinationen von Cephalosporinen und BLI) notwendig ist (4, 42, 43).

Dass im Versorgungsalltag die Empfehlungen der Leitlinien zum Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam umgesetzt werden, spiegeln die Verbrauchszahlen des Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS) Antiinfektiva-Report 2019 des RKI wider. Dieser enthält die Verbrauchszahlen von 215 Referenzkrankenhäusern und 3.125 Stationen. So wurde im Jahr 2017/2018 in deutschen Krankenhäusern (ohne Fachkrankenhäuser) Ceftolozan/Tazobactam im Mittel mit einer DDD von 0,0 pro PT (Range 0,00-0,16) aufgeführt. Zu Vergleich wurde Meropenem, welches in den Leitlinien ebenfalls bei hohem Risiko für *P. aeruginosa* und multiresistenten Enterobacterales empfohlen wird, im Mittel mit 1,58 DDD/ 100 PT (Range 0,00-7,27) verbraucht (44).

Unter der Annahme, dass eine Zähleinheit 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 (45). 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 intraabdominellen Infektionen, komplizierten Harnwegsinfektionen, akute Pyelonephritis und im Krankenhaus erworbene Pneumonie, inkl. beatmungsassoziierte Pneumonie. Die Indikation zu einer initialen parenteralen Antibiotika-Therapie im Rahmen der Behandlung einer komplizierten intraabdominellen Infektion, komplizierten Harnwegsinfektion, akuten Pyelonephritis und im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, inkl. beatmungsassoziierte Pneumonie, erfordert in der Regel einen stationären Aufenthalt.
2. Zerbaxa® muss als eine einstündige Infusion alle acht Stunden intravenös appliziert werden (12). 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 (12). 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 2. Juli 2015 (ANR:2015-F-008) vor (46).

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 HWI 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 (47). 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) (4, 48).

In der Studie PN006 haben 5,6 % der Patienten mit Ceftolozan/Tazobactam gegenüber 4,7 % der Patienten, die mit Levofloxacin behandelt wurden, die Studie abgebrochen. Therapieabbrüche wegen eines Unerwünschten Ereignisses (UE) traten im Rahmen der Studie PN006 (Teilpopulationen der Patienten mit komplizierten HWI) innerhalb der Safety-Population bei 2 Patienten (1,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 2 Patienten (1,8 %) im Levofloxacin-Arm auf. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet (RR: 0,87; 95 %-KI: [0,10; 7,23]; $p = 0,898$). 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 erst einmal mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt wurden, 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 (sieben 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 40.729 Fälle geschätzt, die mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt werden können. Es ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der weiteren zwölf Wirkstoffe, die hauptsächlich bei Patienten mit komplizierten, nosokomialen und katheterassoziierten HWI eingesetzt werden, Ceftolozan/Tazobactam nur bei einem Teil dieser errechneten Patientenpopulation in Frage kommt. Eine konkrete Berechnung der Jahrestherapiekosten 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 komplizierten HWI-Fallzahlen gerechnet, was mit einer höheren Anzahl an HWI durch MRGN einhergeht. Die berechnete durchschnittliche Wachstumsrate der Fallzahlen für die nächsten Jahre beträgt 3,46 %. Für die komplizierte HWI mit bestimmten MRGN werden in den nächsten fünf Jahren ca. 42.139 bis

48.283 Fälle in der GKV-Population erwartet. Aufgrund der kalkulierten Zunahme der Fälle mit bestimmten MRGN ist auch ein Anstieg des Verbrauchs von Ceftolozan/Tazobactam zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer, den Therapiemodalitäten und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den gültigen Fachinformationen von Ceftolozan/Tazobactam mit Stand August 2019, Levofloxacin mit Stand Juni 2017 bzw. August 2019 (Infusionslösung) und mit Stand April 2019 bzw. August 2019 (Filmtabletten), Amoxicillin/Clavulansäure mit Stand September 2017 bzw. Dezember 2017 (Infusionslösung) und mit Stand September 2017 (Filmtabletten) und mit Stand September 2017 und September 2018 (Suspension), Cefepim mit Stand Juli 2016, Cefotaxim mit Stand Januar 2019, Ceftazidim mit Stand Februar 2017, Ceftazidim/Avibactam mit Stand Juli 2018, Ceftriaxon mit Stand Mai 2019, Ciprofloxacin mit Stand April 2019 (Infusionslösung) und mit Stand September 2019 (Filmtabletten) und mit Stand Januar 2019 (Suspension), Ertapenem mit Stand Oktober 2019, Imipenem/Cilastatin mit Stand September 2018, Meropenem mit Stand Dezember 2017 bzw. April 2018 und Piperacillin/Tazobactam mit Stand April 2017 bzw. Dezember 2018 entnommen (1-31). Bei Nichtangabe der Behandlungsdauer in der Fachinformation wurde eine Behandlungsdauer von sieben bis 14 Tagen herangezogen (36).

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 großen Deutschen Spezialitätentaxe (LAUER-TAXE) mit Stand 16.12.2019.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. 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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. STADAPHARM GmbH 2017. Fachinformation Amoxi-Clavulan STADA®. Stand September 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
8. 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.

9. Devatis GmbH 2018. Fachinformation Amoxicillin/Clavulansäure Devatis 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand September 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
10. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2019. Fachinformation INVANZ® 1 g. Stand Oktober 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 10.01.2020.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. STADAPHARM GmbH 2017. Fachinformation Amoxi-Clavulan STADA® 875/125 mg Filmtabletten. Stand September 2017. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
20. Devatis GmbH 2018. Fachinformation Amoxicillin/Clavulansäure Devatis 250 mg/5 ml + 62,5 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand September 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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. 15.02.2019.[Data on file].
33. MSD SHARP & DOHME GmbH 2020. Kostenberechnungen für alle zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet komplizierte HWI.[Data on file].
34. Janssen Pharmaceutical Companies 2019. Drug label information LEVAQUIN®. Verfügbar unter:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?audience=consumer&setid=a1f01e8e-97e9-11de-b91d-553856d89593>. Letzter Zugriff am 03.02.2020.

35. Anderson VR, Perry CM. 2008. Levofloxacin. *Drugs*;68(4):535-65.
36. Pallett A, Hand K. 2010. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*;65(suppl_3):iii25-iii33.
37. 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.
38. Lauer-Fischer 2019. LAUER-TAXE® Online 4.0.[Data on file].
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Wagenlehner FM, 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.
43. 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.

44. 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.
45. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG 2019. Dataview[®] Hospital Focus - Verordnungen von Zerbaxa[®] 2016 - 2018.[Data on file].
46. MSD SHARP & DOHME GmbH 2019. 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. 15.02.2019.[Data on file].
47. 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.
48. 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 3-27 zeigt je nach Art der Infektion die empfohlenen intravenösen Dosierungsschemata für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance, CrCl) > 50 ml/min.

Tabelle 3-27: 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 3-28 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungsschemata für Zerbaxa® bei Patienten mit einer CrCl ≤ 50 ml/min.

Tabelle 3-28: 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 3-27 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 3-28 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 3-28 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 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (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 randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) mit aktiver Kontrolle hatten 18,2 % (126/693) der mikrobiologisch evaluierbaren (ME) Patienten komplizierte untere Harnwegsinfektionen. Darunter waren 60/126 Patienten, die mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt wurden. Einer dieser 60 Patienten hatte zu Studienbeginn eine Bakteriämie.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Über das Auftreten einer Antibiotika-assoziierten Kolitis und pseudomembranösen Kolitis in Verbindung mit Ceftolozan/ Tazobactam wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese Infektionen können einen Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich erreichen. Daher ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn

bei Patienten während oder nach der Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam eine Diarrhö auftritt. In solchen Fällen sollte das Absetzen der Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam und die Anwendung unterstützender Maßnahmen sowie einer speziellen Therapie gegen Clostridioides difficile erwogen werden.

Nicht empfindliche Mikroorganismen

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

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

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

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

Natriumgehalt

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

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

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

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

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

Tazobactam noch der Tazobactam-Metabolit M1 in therapeutischen Plasmakonzentrationen eine Hemmwirkung auf P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2- oder BSEP-Transporter haben.

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Laborwerte

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

Dauer der Haltbarkeit (gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

30 Monate.

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

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

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

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte.

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

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

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

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

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

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 3-29).

Tabelle 3-29: 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-Assessment Report verwendet (1-4).

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. MSD SHARP & DOHME GmbH 2019. Fachinformation Zerbaxa® 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de. Letzter Zugriff am 17.01.2020.
2. European Medicines Agency (EMA) 2019. Zerbaxa®: EPAR - Product Information. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_en.pdf. Letzter Zugriff am 08.11.2019.
3. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2019. Zerbaxa®: EPAR - Assessment report. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zerbaxa-h-c-3772-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Letzter Zugriff am 05.02.2020.
4. European Medicines Agency (EMA) 2019. Zerbaxa®: EPAR - Risk Management Plan Summary. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zerbaxa-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Letzter Zugriff am 08.11.2019.

5. European Medicines Agency (EMA) 2019. List of medicinal products under additional monitoring. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf. Letzter Zugriff am 20.11.2019.
6. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf. Letzter Zugriff am 18.08.2019.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 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 3-30 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 3-30: 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 3-30, 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 3-30 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.