

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta[®])

PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operation Support Group

Modul 3A

*Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-
negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen
Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten
Behandlungsoptionen*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	45
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	65
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	82
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	82
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	84
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	85
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	97
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	98
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	101
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	103
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	104
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	107
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	109
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	110
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	111
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	113
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	113
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	122
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	122
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	123
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	127
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	128
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	128
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	130
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	131

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST Systems.....	23
Tabelle 3-2: Definition von MDR-, XDR- und PDR- Bakterien	24
Tabelle 3-3: Resistenzmechanismen verschiedener MRGN-Erreger.....	25
Tabelle 3-4: Multiresistenzen ausgewählter Erreger in 2020 in Deutschland	27
Tabelle 3-5: Resistenzsituation Gram-negativer Erreger in Deutschland und im europäischen Vergleich (2018): Anteil resistenter Isolate an allen getesteten Isolaten (in Prozent)	28
Tabelle 3-6: Überblick über mögliche Therapieoptionen nach Erregern und Resistenzen.....	34
Tabelle 3-7: Klinische Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen spezifische Pathogene gemäß Fachinformation im Vergleich zu kritischen Erregern auf der WHO Priority Pathogens List.....	41
Tabelle 3-8: MRGN-Prävalenz an nosokomialen Infektionen (Anteil Patienten mit MRGN pro 100 Patienten) nach KISS	50
Tabelle 3-9: Kennzahlen zur DADB im Jahr 2019	68
Tabelle 3-10: Kennzahlen zur BM-DB im Jahr 2019	69
Tabelle 3-11: Übersicht der verwendeten Datenquellen	69
Tabelle 3-12: ICD-Diagnosen unter Berücksichtigung der für CAZ/AVI relevanten Infektionen durch 4MRGN-Erreger aus der DRG-Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) im Jahr 2019	75
Tabelle 3-13: Übersicht Patienten- und Fallzahlen aller im AWG A LTO „Begrenzte Behandlungsoptionen“ enthaltenen Infektionsgruppen (disjunkte Gruppen) in der DADB und hochgerechnet auf die GKV- und Gesamtpopulation für das Jahr 2019 (140).....	77
Tabelle 3-14: Übersicht Fallzahlen aller im AWG A LTO „Begrenzte Behandlungsoptionen“ enthaltenen Infektionsgruppen (disjunkte Gruppen) in der BM-DB und hochgerechnet auf die GKV- und Gesamtpopulation für das Jahr 2019 (140).....	78
Tabelle 3-15: Übersicht Anzahl Patienten und Krankenhausfälle mit LTO im Jahr 2019 nach DADB und BM-DB	79
Tabelle 3-16: Geschätzte Entwicklung der Anzahl von Patienten mit Infektionen durch 4MRGN- Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO): lineare Extrapolation bis ins Jahr 2026.....	80
Tabelle 3-17: Entwicklung der Infektionen mit multiresistenten Gram-negativen Erregern nach RKI und DESTATIS in den Jahren 2017 bis 2021.....	81
Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	82
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	83
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	98

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	100
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	101
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	104
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	105
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	106
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	107
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	108
Tabelle 3-28: Empfohlene Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ¹	114
Tabelle 3-29: Empfohlene Dosierungen für pädiatrische Patienten mit einer geschätzten CrCl ¹ > 50 ml/min/1,73 m ²	115
Tabelle 3-30: Empfohlene Dosis bei Erwachsenen mit einer geschätzten CrCl ¹ ≤ 50 ml/min	116
Tabelle 3-31: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten CrCl ¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m ²	116
Tabelle 3-32: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten CrCl ¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m ²	117
Tabelle 3-33: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information	124
Tabelle 3-34: Wichtige potentielle Risiken – Hepatotoxizität	124
Tabelle 3-35: Wichtige potentielle Risiken – Entwicklung bakterieller Resistenz.....	125
Tabelle 3-36: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Schwangerschaft	125
Tabelle 3-37: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Stillzeit	126
Tabelle 3-38: Wichtige potentielle Risiken – Exposition immungeschwächter Personen.....	126
Tabelle 3-39: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	130

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum. Das tatsächliche Einsatzgebiet (grün) von CAZ/AVI enthält keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme oder Infektionsfoki und überlappt daher mit den weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten von CAZ/AVI.....	16
Abbildung 2: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch Carbapenem-resistenten Enterobacterales.....	36
Abbildung 3: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch DTR- <i>P. aeruginosa</i>	37
Abbildung 4: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI.....	43
Abbildung 5: Anteil an invasiven <i>E. coli</i> -Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2020.....	52
Abbildung 6: Anteil an invasiven <i>K. pneumoniae</i> -Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2020.....	53
Abbildung 7: Anteil an invasiven <i>P. aeruginosa</i> -Isolaten mit Resistenz gegen Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) nach Land im Jahr 2020.....	54
Abbildung 8: Krankheitslast durch Infektionen mit verschiedenen resistenten Krankheitserregern in Europa, gemessen in behinderungsbereinigten Lebensjahren (DALYs, Disability-adjusted life-years) je 100.000 Einwohner in 30 europäischen Ländern basierend auf Daten des EARS-Net für 2015.....	55
Abbildung 9: Eigene Darstellung der Ergebnisse der Studie von van Duin et al. (Letalität) ..	62
Abbildung 10: Eigene Darstellung der Ergebnisse der Studie von van Duin et al. (Nierenversagen).....	62
Abbildung 11: Eigene Darstellung: Einordnung von CAZ/AVI in die Therapielandschaft bei Behandlung komplizierter bakterieller Infektionen.	64
Abbildung 12: Übersicht zu den allgemeinen Schritten der Ableitung der Patienten- und Fallzahlen der klinischen, organspezifischen Infektionen (cIAI, cUTI, HAP/VAP) und der Bakteriämie aus den anderen Modulen. Ergebnisse von Patientenzahlen der einzelnen Schritte sind im Modul 3 B-E dargestellt.....	71
Abbildung 13: Übersicht Ableitung der Zielpopulation in der Indikation von Infektionen mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten (LTO).....	72

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2MRGN	Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger mit Resistenz gegen 2 Antibiotikagruppen
3MRGN	Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger mit Resistenz gegen 3 Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
AmpC	Ampicillinase C
AM-VSG	Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV
APACHE-II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AVI	Avibactam
AWaRe	Access, Watch, Reserve
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel
BM-DB	Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAZ	Ceftazidim
CAZ/AVI	Ceftazidim/Avibactam
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection)
CLABSI	Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection)
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CrCL	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CRPA	Carbapenem-resistenter Pseudomonas aeruginosa
CTX-M	Cefotaxime-M
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)

Abkürzung	Bedeutung
d. h.	Das heißt
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DALY	Behinderungsbereinigtes Lebensjahr (Disability-adjusted life-year)
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DTR	Difficult to treat
E. coli	Escherichia coli
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEA	Europäische Wirtschaftsraum (European Economic Area)
EML	WHO Model List of Essential Medicines
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Extended-Spectrum- β -Lactamasen
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (German Diagnosis Related Group)
GES	Guinea Extended Spectrum
GFL	Gesundheitsforen Leipzig
GIM	German Imipenemase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-FGK	Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
I	Sensibel bei erhöhter (Increased) Dosierung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10

Abkürzung	Bedeutung
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IMP	Imipenemase
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
ITS	Intensivstation
IU	International Unit
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LTO	Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options)
MBL	Metallo- β -Lactamase
MDR	Multi-Drug Resistant
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MorbiRSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRE	Multiresistenter bakterieller Krankheitserreger
MRGN-Erreger	Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NDM	New Delhi Metallo- β -Lactamase
NRZ	Nationales Referenzzentrum
NUB	Neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OXA	Oxacillinase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PDR	Pandrug Resistant
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft e. V.
PSUR	Periodic Safety Update Report
qd	einmal täglich (quaque die)
R	Resistent oder intermediär empfindlich
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan

Abkürzung	Bedeutung
S	Sensibel bei normaler Dosierung
SGB	Sozialgesetzbuch
SHV	Sulphydryl variable
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
sp./spp.	Spezies
TEM	Temoniera
u. a.	Unter anderem
UTI	Harnwegsinfektion (Urinary Tract Infection)
v. a.	Vor allem
VAP	Beatmungssassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
VIM	Verona-Integron-mediated Metallo- β -Lactamase
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokkoen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
XDR	Extensively Drug Resistant
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V vorliegen (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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen (1).

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

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen (1).

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.

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen (1).

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]

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.

Präambel zu den Indikationen von Ceftazidim/Avibactam (CAZ/AVI) und dem in diesem Modul 3A beschriebenen Anwendungsgebiet (AWG) „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ (Limited Treatment Options, LTO)

Laut Zulassung (1) wird CAZ/AVI „angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation):

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI),
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI) einschließlich Pyelonephritis,
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP).

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektion.

CAZ/AVI ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.“

Das vorliegende Modul 3A „LTO“ enthält die folgenden Patientengruppen:

- a1) Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen,

- a2) Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen.

Während sich die AWG cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie (Module 3B-E) auf Infektionen definierter Organsysteme (Gastrointestinaltrakt, Urogenital- oder respiratorisches System) sowie Bakteriämie im Zusammenhang mit diesen Infektionen beziehen, enthält das im vorliegenden Modul 3A „LTO“ dargestellte AWG A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme. Dieses AWG überschneidet sich daher mit den Einsatzgebieten von CAZ/AVI in den AWG B (cIAI), C (cUTI), D (HAP/VAP) und E (Bakteriämie) (Abbildung 1). Voraussetzung für den Einsatz von CAZ/AVI ist das Vorliegen von begrenzten Behandlungsoptionen, welche in diesem Modul 3A „LTO“ näher beschrieben werden und durch das Vorliegen multiresistenter Gram-negativer Erreger begründet sind.

Mit dem Beschluss vom 20. Januar 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Status von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt (2). Um ein Reserveantibiotikum handelt es sich dabei, wenn das Antibiotikum auch bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen wirksam ist, die durch multiresistente Bakterien verursacht wurden und alternative Therapiemöglichkeiten nur eingeschränkt verfügbar sind. Zudem muss der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegen – es muss im Einzelfall immer überprüft werden, ob wirklich nur dieses Antibiotikum zur Behandlung in Frage kommt (3). Die Einstufung als Reserveantibiotikum wird nicht indikationsbezogen, sondern erregerspezifisch vorgenommen. Der Beschluss des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels bezieht sich auf das Arzneimittel und dessen Einsatz insgesamt. Die Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt für das Arzneimittel mit den im Zeitpunkt der Antragstellung zugelassenen und nachträglich erteilten neuen AWG im Sinne des § 2 Absatz 2 der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) (4).

Zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c SGB V hat das Robert Koch-Institut (RKI), zusammen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM), eine nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern (MRE) erstellt (Erregerliste) und Kriterien entwickelt (Kriterienliste). Die Erregerliste ist dabei die Grundlage für die Anwendung der Kriterienliste zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum. Als Grundlage für die Erregerauswahl der nicht abschließenden Erregerliste verwendete das RKI unter anderem die „Pathogen Priority List“ der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) (5). Das Wirkspektrum von CAZ/AVI umfasst multiresistente Enterobacterales sowie multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung als Reserveantibiotikum entscheidend sind. CAZ/AVI erfüllt die Kriterien des RKI und des BfArM zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt (2).

Gemäß RKI-Liste (5) erhalten solche Antibiotika den Reservestatus in Deutschland ohne zusätzliche klinische Studiennachweise zugesprochen, die eine Zulassung für eine

pathogenspezifische Indikation gemäß European Medicines Agency (EMA)-Leitlinie EMA/844951/2018 Rev. 3 (6) für die „Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen“ und eine „strenge Indikationsstellung“ in der Fachinformation nachweisen. All diese Voraussetzungen sind für CAZ/AVI gemäß des entsprechenden Reserveantibiotika-Antrags erfüllt (2). Damit ist durch den G-BA-Beschluss zum Reservestatus offiziell für Deutschland bestätigt, dass CAZ/AVI nur für diese begrenzte Behandlungssituation mit aeroben, Gram-negativen, multiresistenten Erregern eingesetzt wird, die ein Reserveantibiotikum bedürfen. Der Zusatznutzen ist damit belegt.

CAZ/AVI ist auch international durch die WHO als Reserveantibiotikum anerkannt. CAZ/AVI wurde im Juli 2019 in die Reserve-Gruppe der WHO Model List of Essential Medicines (EML) aufgenommen (7). Diese Gruppe umfasst eine evidenzbasierte Auswahl essentieller Schmalspektrum-Antibiotika, die als "last resort"-Optionen nach Versagen aller Alternativen bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen durch multiresistente Bakterien eingesetzt werden. Um ihre Wirksamkeit zu erhalten, gilt es den Einsatz dieser Medikamente zu begrenzen. Folglich soll ihre Anwendung auf spezifische Situationen eingeschränkt sein und, wann immer möglich, sollen andere Antibiotika verwendet werden (7). Als Ergänzung hierzu erfolgt in der EML die Einteilung von Antibiotika in die 3 Kategorien „Access“, „Watch“ oder „Reserve“ (AWaRe), um einen korrekten Einsatz und Stewardship auch für die weiteren, auf dem Markt befindlichen Antibiotika zu gewährleisten. Ziel ist es, dass mindestens 60 % der eingesetzten Antibiotika aus der Access-Gruppe der AWaRe Klassifikation stammen sollen und somit der Einsatz von Antibiotika mit Watch- und Reservestatus entsprechend ihrer Klassifikation gezielt und sparsam erfolgt (8).

Aufgrund seiner Wirksamkeit gegen 2 der kritischen Erregergruppen der „Pathogen Priority List“ der WHO (9) sowie des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles gehört CAZ/AVI zu den aktuell 8 Antibiotika, die sowohl in der EML (7) gelistet, als auch im AWaRe Klassifikationssystem der WHO mit Reservestatus aufgenommen sind (8). Neben dieser internationalen Klassifikation existieren insbesondere nationale Antibiotic Stewardship (ABS)-Programme, die zur Behandlungsoptimierung sowie Resistenzminimierung beitragen. Dabei handelt es sich um Strategien bzw. Maßnahmen zum rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika in Bezug auf Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer (10-12). Das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI (Abbildung 1) ist daher gegenüber diesem vom Zulassungstext umfassten AWG aufgrund des Reservestatus stark eingeschränkt.

In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI entsprechend den Grundsätzen des ABS in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion durch multiresistente aerobe Gram-negative, insbesondere Carbapenem-resistente, Erreger.

Grundsätzlich existieren bei der Therapie dieser Infektionen nur einige wenige Reservesubstanzen. Diese sind nicht miteinander austauschbar, sondern werden patientenindividuell, gemäß ihres Risikoprofils und nach Vorliegen eines entsprechenden Antibiogramms, eingesetzt. Im Zusammenspiel mit mehreren Faktoren von z. B.

Resistenzmechanismen und anderen patientenindividuellen Aspekten kann CAZ/AVI im individuellen Fall auch die einzige wirksame Therapieoption darstellen.

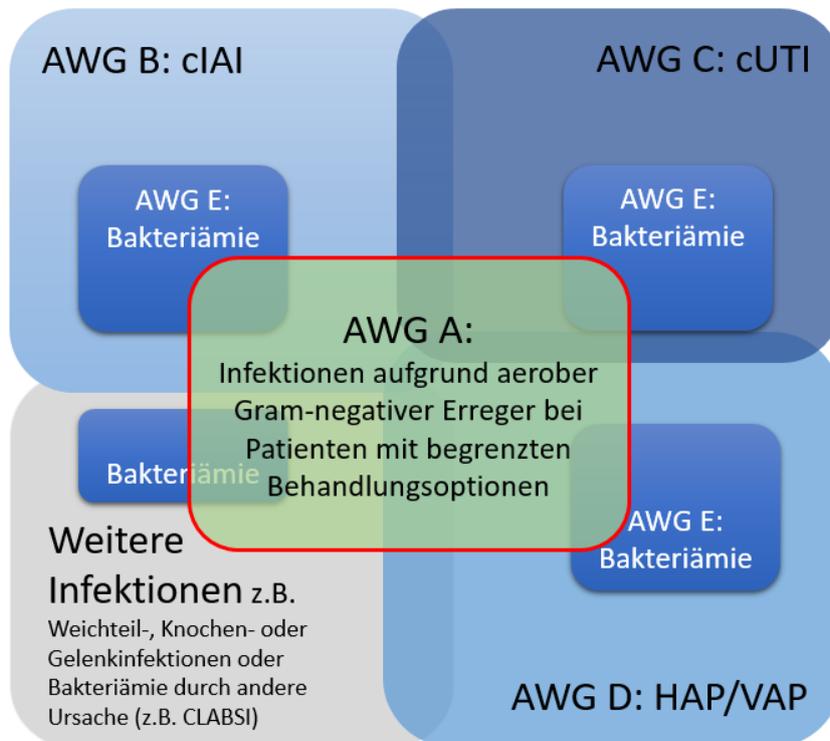


Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum. Das tatsächliche Einsatzgebiet (grün) von CAZ/AVI enthält keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme oder Infektionsfoki und überlappt daher mit den weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten von CAZ/AVI.

Blau/grün: Anwendungsgebiete von CAZ/AVI entsprechend Fachinformation. Grau: Indikationen außerhalb der Fachinformation von CAZ/AVI. Rot umrandet: Im vorliegenden Modul dargestelltes Anwendungsgebiet.

CLABSI: Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection).

Allgemeine Beschreibung der Erkrankung

Bakterielle Infektionen

Bakterien sind einzellige, zellkernlose Mikroorganismen mit eigenem Stoffwechsel, die sich in der Regel außerhalb eines Wirtsorganismus vermehren können. Bestimmte Arten bilden unter anderem die natürliche physiologische Haut- und Darmflora des Menschen (13, 14). Nur ein geringer Anteil aller Bakterienarten (etwa 1 %) ruft bei Menschen immer eine Erkrankung hervor (sogenannte obligat pathogene Erreger). Dazu gehören z. B. der Cholera-Erreger (*Vibrio cholerae*) oder der Erreger der Pest (*Yersinia pestis*) (14, 15).

Viel häufiger werden Infektionen von Bakterienarten verursacht, die in oder auf den meisten Menschen vorkommen, ohne Krankheiten auszulösen. Unter bestimmten Voraussetzungen (immunsupprimierende Therapie, schwere Grunderkrankung, Eindringen über Wunden) können Bakterien der physiologischen Flora Infektionen verursachen. Zu diesen sogenannten fakultativ pathogenen Erregern gehören beispielsweise Dickdarmbakterien wie Stämme von *Escherichia coli* (*E. coli*). Während einer Darmoperation oder einer Perforation des Darms können sie in die freie Bauchhöhle gelangen und zu schweren Infektionen führen (u. a. Peritonitis, Infektionen der unteren und oberen Harnwege, Wundinfektionen). Das Einschwemmen von Bakterien in die Blutbahn (Bakteriämie), z. B. bei Operationen und Traumen, kann zur Pneumonie und Meningitis führen, durch Endotoxinfreisetzung auch zum septischen Schock (13, 15). Auch Pseudomonaden sind in der Natur weit verbreitet und kommen insbesondere an feuchten Stellen vor. *P. aeruginosa* verursacht u. a. Wund- und Harnwegsinfektionen. Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten kann es auch zu Infektionen des Respirationstraktes kommen, aus denen sich Pneumonien und Bakteriämien mit eventueller Sepsis¹ entwickeln können (16).

Das Eindringen von Bakterien in einen Wirtsorganismus wird dann als Infektion bezeichnet, wenn die Vermehrung der Bakterien zu einer Reaktion des Wirtes führt (17). Nur die wenigsten Infektionen führen zu einer erkennbaren Erkrankung, da die Bakterien durch das Immunsystem abgetötet werden und es nicht zu klinischen Symptomen kommt. Erst, wenn die pathogenen Eigenschaften des Bakteriums größer sind als die Abwehrkräfte des menschlichen Organismus, wird die Infektion manifest. Bei Vorliegen von Symptomen spricht man von einer Infektionskrankheit. Die typischen Entzündungszeichen sind Wärme, Rötung, Schwellung, Schmerz und eingeschränkte Funktion des betroffenen Organs (13). Diese frühe Phase der Immunabwehr ist essentiell, denn eingedrungene Bakterien vermehren sich im Gewebe exponentiell, so dass das Immunsystem nicht mehr in der Lage ist, eine bakterielle Streuung in den Organismus zu verhindern, was ohne Therapie fast immer tödlich endet (18). Das Ausmaß

¹Im Gegensatz zur Sepsis handelt sich bei der Bakteriämie um einen mikrobiologischen Befund, dem eine klinische Diagnose zugeordnet werden muss. Bei der Sepsis und dem septischen Schock hingegen handelt es sich um klinische Diagnosen, die nicht zwingend eines positiven mikrobiologischen Befunds bedürfen. Häufig geht die Bakteriämie in eine Sepsis oder in einen septischen Schock über. Die Begriffe werden jedoch in der Literatur häufig auch austauschbar miteinander verwendet.

und die Dauer der Erkrankung werden von der Abwehrlage der betroffenen Person, der Pathogenität des Erregers und der Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie mitbestimmt (13).

Bakterien werden anhand verschiedener Eigenschaften unterschieden. Die Fähigkeit, unter aeroben oder unter anaeroben Verhältnissen zu wachsen, ist ein Kriterium zur Einteilung von Bakterien. Man unterscheidet obligate Aerobier, die sich nur bei Anwesenheit von Sauerstoff vermehren, von obligaten Anaerobiern, die in Anwesenheit von Sauerstoff absterben. Fakultative Anaerobier können sowohl in An- als auch in Abwesenheit von Sauerstoff wachsen, aerotolerante Anaerobier betreiben zwar einen anaeroben Stoffwechsel, können Sauerstoff aber tolerieren (13, 19). Unterschieden werden Bakterien auch nach ihrem Gram-Status. Es gibt Gram-positive und Gram-negative Bakterien. Gram-negative Erreger unterscheiden sich von Gram-positiven Erregern (hauptsächlich Kokken wie z. B. Staphylokokken, Streptokokken oder Listerien) grundsätzlich hinsichtlich ihres Zellwandaufbaus. Insbesondere weisen Gram-negative Bakterien neben einem sogenannten periplasmatischen Spalt eine äußere Membran auf, welche die Zugänglichkeit zur aus Peptidoglykan bestehenden Zellwand beschränkt. Bei Gram-negativen Erregern ist die Zellwand mit ca. 2 nm dünner als bei Gram-positiven Bakterien (15-80 nm), bei denen diese aus mehreren Murein-Schichten besteht. Gram-positive Bakterien erscheinen nach der Gram-Färbung blau, da das mehrschichtige Murein die Farbe zurückhält. Bei Gram-negativen Erregern kann die Farbe wieder herausgewaschen werden, sodass sie rot erscheinen (19).

Die äußere Membran stellt eine wichtige Permeabilitätsbarriere dar. Dadurch ist die Entwicklung von Therapien gegen Gram-negative Erreger im Vergleich zu Gram-positiven erschwert. Die aus Lipopolysacchariden bestehende äußere Zellwand Gram-negativer Erreger lässt eine einfache Penetration der Antibiotika kaum zu. Dazu kommen bei Gram-negativen Bakterien deutlich häufiger Effluxpumpen vor, die kleine Moleküle aktiv nach außen transportieren (19, 20).

Gram-negative Erreger können mikroskopisch, orientierend anhand ihrer äußeren Form, in Kokken- und Stäbchen-förmige unterschieden werden. Zu den Gram-negativen, stäbchenförmigen Erregern mit Relevanz als Infektionserreger gehören Enterobacteriaceae² oder Legionellen (19, 22). Um einen Überblick über die Häufigkeit von im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Infektionen und ihrer Erreger zu erhalten, wurde 2016 eine nationale Punkt-Prävalenzerhebung durch das Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen durchgeführt (eine neue Erhebung ist für 2022 geplant). Hier waren unter den 10 häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen mit *E. coli*,

² Aus der Familie der Enterobacteriaceae wurden 2016 mehrere Gattungen herausgelöst und neu etablierten Familien zugeordnet. Die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere Familien wurden der neu etablierten Ordnung Enterobacterales zugeordnet. Das Taxon Enterobacterales schließt alle Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae inklusive der neu zugeordneten Vertreter ein. Das Taxon Enterobacteriaceae enthält nun nicht mehr Spezies wie z. B. die Gattungen Hafnia, Morganella, Proteus, Providencia, Serratia und Yersinia (21). Die Verwendung der Begriffe „Enterobacterales“ und „Enterobacteriaceae“ ist auch in offiziellen Quellen nicht immer taxonomisch korrekt und konsistent. Im vorliegenden Dossier wird der in der jeweiligen Quelle stehende Begriff verwendet, sodass sich im Folgenden auch die Bezeichnung Enterobacterales findet, obwohl vielleicht nur die Familie Enterobacteriaceae relevant wäre.

P. aeruginosa, *Klebsiella (K.) pneumoniae*, *Proteus mirabilis* und *Enterobacter cloacae* 5 Gram-negative Erreger dokumentiert (23).

Häufige im Krankenhaus erworbene Infektionen

In der nationalen Punkt-Prävalenzerhebung des NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen zählten zu den häufigsten dokumentierten Infektionen im Krankenhaus mit 24,0 % Infektionen der unteren Atemwege, postoperative Wundinfektionen (22,4 %), Harnwegsinfektionen (21,6 %) sowie primäre Sepsis (5,1 %). Die häufigsten dokumentierten bakteriellen Erreger waren *E. coli*, Enterokokken (v. a. *E. faecalis* und *E. faecium*), *Clostridium difficile* sowie *Staphylococcus aureus* (23).

Für die Therapie von insbesondere schweren bakteriellen Infektionen sind Antibiotika unverzichtbar. Sie können das bakterielle Wachstum hemmen oder die Bakterien töten, ohne den Wirt zu schädigen (18). Allerdings erschweren Antibiotika-resistente Bakterien, besonders im Krankenhausbereich, zunehmend die Behandlung einer bakteriellen Infektion.

Wirkmechanismen von Antibiotika und Hauptformen der bakteriellen Resistenz

Die verschiedenen Antibiotikaklassen unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus hinsichtlich ihrer bakteriellen Zielstrukturen. Die häufigsten Angriffspunkte an bakteriellen Strukturen sind (24):

- Eingriff in die bakterielle Zellwandsynthese,
- Inhibition bakterieller Proteinsynthese,
- Eingriff in die Nukleinsäuresynthese,
- Inhibition bakterieller Stoffwechselwege.

Für Mikroorganismen stellt der Erwerb von Resistenzeigenschaften eher einen Nachteil dar, da sie meist weniger virulent sind und sich langsamer replizieren als entsprechende sensible Organismen. Erst unter veränderten Bedingungen, wie z. B. unter antimikrobieller Therapie, bedeutet die Resistenz einen Selektionsvorteil (22). Die klassischen Mechanismen der Antibiotikaresistenz von Bakterien lassen sich in 3 Kategorien zusammenfassen (22, 25, 26):

- inaktivierende Enzyme, die das Antibiotikum unwirksam machen (z. B. enzymatischer Abbau durch β -Lactamasen),
- veränderte oder fehlende Zielstrukturen, die den Angriff des Antibiotikums unmöglich machen (z. B. Veränderung von Rezeptoren),
- veränderter Zugang zu Zielstrukturen (z. B. aktives Ausschleusen aus Zellen mittels Effluxpumpen oder erschwerte Aufnahme in die Zelle durch Verlust von Porinen in der äußeren Zellmembran).

Unterschieden wird zwischen der primären Resistenz, die ein Art- oder Gattungsmerkmal darstellt, und der erworbenen sekundären Resistenz, die auch der Multiresistenz zugrunde liegt (22). Genetische Determinanten, die für eine Resistenz kodieren, können ein intrinsischer Teil des Bakterienchromosoms sein; häufig sind sie jedoch auf chromosomal und/oder extrachromosomal gelagerten mobilen genetischen Elementen lokalisiert (z. B. Resistenzplasmiden, Transposons, Insertionssequenzen, genomischen Inseln und Antibiotika-Resistenzkassetten), die für eine schnelle horizontale Ausbreitung von Resistenzen – auch zwischen Vertretern verschiedener Spezies – verantwortlich sind (25). Phänotypbedingte Resistenzmechanismen wie die Bildung von Biofilmen oder das Eindringen der Erreger in Wirtszellen, können ebenfalls dazu führen, dass in-vitro empfindlich getestete Antibiotika nicht oder nur eingeschränkt wirken können (25).

Therapeutisches Vorgehen bei bakteriellen Infektionen im klinischen Alltag

Im klinischen Alltag ist die Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie bei schwerwiegenden Infektionen durch eine hohe Komplexität gekennzeichnet und stellt immer wieder eine große Herausforderung dar. Eine patientenindividuelle antibiotische Therapie muss das lokale Erregerspektrum, das (lokale) Resistenzprofil, das Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemeinem anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Erregersensibilität (bei Vorliegen des AntibioGRAMMs) berücksichtigen (27).

Grundsätzlich ist bei der Antibiotikatherapie von Infektionen zwischen einer kalkulierten (auch empirisch genannt) und einer gezielten Therapie zu unterscheiden (27).

Unter einer **kalkulierten oder empirischen Therapie** versteht man die Behandlung mit einem Antibiotikum, bevor ein AntibioGRAMM vorliegt. Dabei ist es äußerst wichtig, die Erreger-Epidemiologie und die krankenhausinterne Resistenzlage in die Therapieauswahl mit einzubeziehen (25). Ziel einer kalkulierten Therapie ist es, dass in einem gegebenen klinischen Infektionskontext angenommene Erregerspektrum bestmöglich mit der gewählten Substanz zu erfassen. Eine kalkulierte Therapie mit Breitspektrumantibiotika oder mit Antibiotikakombinationen ist regelhaft nicht nur angezeigt, sondern geboten, um Schaden vom Patienten abzuwenden, der durch den zu späten Beginn mit einer effektiven Therapie entstehen würde. Für die kalkulierte Therapie kann keine allgemeine Empfehlung für eine konkrete Antibiotikaauswahl abgeleitet werden, sondern es bedarf im klinischen Alltag einer Einzelfallentscheidung, die individuelle Kriterien des zu behandelnden Patienten heranzieht (z. B. Organfunktion, Nierenfunktion). Eine patientenindividuelle antibiotische Therapie sollte außerdem in der Vergangenheit beim Patienten nachgewiesene resistente Erreger berücksichtigen da Patienten, die bereits früher eine Infektion mit multiresistenten Gram-negativen (MRGN)-Erregern hatten, ein erhöhtes Risiko eines Rezidivs haben. Eine kalkulierte CAZ/AVI-Therapie ist hier jedoch lediglich in Ausnahmesituationen (z. B. Repatriierung eines Patienten in lebensbedrohlicher Verfassung aus einer 4MRGN-Hochprävalenzregion) denkbar. Ganz besonders wichtig ist der kalkulierte Einsatz von Antibiotika bei lebensbedrohlichen Infektionen oder der Behandlung von

abwehrgeschwächten Patienten. Die Therapie sollte nach Eintreffen einer positiven Kultur oder spätestens nach 2-3 Tagen erneut evaluiert werden. Gerade bei durch multiresistente Erreger verursachten Infektionen ist es zwar wichtig, das angenommene Erregerspektrum initial weitgehend vollständig abzudecken, jedoch sollte, bei fehlendem Nachweis resistenter Erreger, die Therapie anschließend deeskaliert werden (25).

Eine **gezielte Antibiotikatherapie** basiert immer auf mikrobiologischen Befunden in Form eines Antibiogramms, dessen Ergebnisse nach ca. 48 bis 72 Stunden vorliegen. Die Probenentnahme für das Antibiogramm sollte nach Möglichkeit noch vor Einleitung einer antibiotischen Therapie erfolgen (28, 29). Um ein geeignetes Nachweisverfahren zur Erregerspezifizierung ableiten zu können, sind Kenntnisse über das erwartete Erregerspektrum der Infektion, die lokale sowie globale Resistenzsituation und patientenindividuelle Faktoren, wie z. B. die Krankenhaushistorie, von großer Bedeutung. Aus diesem Grund ist eine Kooperation zwischen behandelnden Arzt und einem Mikrobiologen bzw. Krankenhaushygieniker unbedingt notwendig. Nach Erhalt des Ergebnisses folgen eine gemeinschaftliche fachärztliche Bewertung sowie die Abstimmung über eine rationale Therapie unter Berücksichtigung von Leitlinien, Kontraindikationen und Wechselwirkungen. Basierend auf ABS sollte die Zusammenarbeit in der Entwicklung und Implementierung von lokalen Leitlinien zur Antibiotikaverordnung münden (25, 29, 30).

Resistenzentwicklung bei bakteriellen Erregern

Der weltweite Anstieg von Antibiotika-Resistenzen ist eine der größten Herausforderungen für die globale Gesundheit dieser Zeit. Die Entstehung von Antibiotikaresistenzen kann nicht verhindert, sondern höchstens verlangsamt werden (31). In den zurückliegenden Jahrzehnten lag das Hauptaugenmerk im Bereich multiresistenter Erreger auf dem bekanntesten Vertreter, dem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). In den letzten Jahren haben dagegen MRGN-Erreger an Bedeutung gewonnen und stellen Kliniker, z. B. bei Ausbildung von Extended-Spectrum- β -Lactamasen (ESBL) und Carbapenemasen, zunehmend vor eine größere therapeutische Herausforderung als MRSA (22). Dabei ist der Zusammenhang zwischen intensivem Antibiotikaeinsatz und ansteigenden bakteriellen Resistenzraten belegt (32).

Resistenz Gram-negativer Erreger

β -Lactam-Antibiotika bilden die größte Gruppe unter den Antibiotika, das zunehmende Auftreten von Resistenzen erschwert jedoch den klinischen Einsatz. Bei Gram-negativen Bakterien ist die Produktion von β -Lactamasen, die β -Lactam-Antibiotika irreversibel zerstören, der wichtigste Resistenzmechanismus (33). Während bei Gram-positiven Bakterien β -Lactamasen in den Extrazellulärraum abgegeben werden, sezernieren Gram-negative Bakterien die Enzyme in den periplasmatischen Raum zwischen Plasmamembran und äußerer Zellmembran, sodass hier hohe Konzentrationen an β -Lactamasen erreicht werden können. Daher werden bei Gram-negativen Erregern, bei denen β -Lactame auf dem Weg zu ihren Zielstrukturen durch die äußere Membran diffundieren müssen, durch β -Lactamasen

angreifbar. Eine Verminderung dieser Kanäle durch Mutation kann die Wirkung weiter verstärken. Durch die verlangsamte Diffusion wird zusammen mit der hohen Enzymkonzentration im periplasmatischen Raum der Abbau des Antibiotikums und damit die Resistenz gesteigert (33).

β -Lactamasen weisen ein strukturell determiniertes Hydrolyseprofil auf, d. h. es wird ein unterschiedliches Spektrum von β -Lactam-Antibiotika inaktiviert. Klinisch besonders wichtig sind die Extended-Spectrum- β -Lactamasen (ESBL), die in der Lage sind, Cephalosporine der 3. Generation zu inaktivieren. Diese auf Plasmiden kodierten β -Lactamasen werden zunehmend in klinischen *E. coli*- und *Klebsiella (K.) pneumoniae*-Isolaten gefunden und führen zu erheblichen Limitierungen der therapeutischen Optionen. So sind Enterobacteriaceae, die ESBL bilden, resistent gegenüber vielen der zur Initialtherapie eingesetzten Standardantibiotika (Penicilline einschließlich Breitspektrum-Penicillinen mit β -Lactamase-Inhibitor und Cephalosporine). ESBL-Enzyme sind häufig gemeinsam mit weiteren Resistenzdeterminanten vergesellschaftet, sodass regelhaft bei ESBL-positiven Isolaten auch weitere Resistenzen gegenüber unabhängigen Antibiotikaklassen vorliegen, z. B. gegenüber Fluorchinolonen und Aminoglykosiden. Es ist davon auszugehen, dass das Vorkommen ESBL-bildender Enterobakterien kein rein nosokomiales Phänomen mehr ist, sondern inzwischen weltweit eine sehr große Personenzahl auch im ambulanten Kontext mit ESBL-bildenden Erregern kolonisiert ist. Die Erreger werden zudem auf Lebensmitteln und im Wasser nachgewiesen (34). Bei den Gram-negativen Nonfermentern (*P. aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*-Komplex) stellen steigende Resistenzen auch in Deutschland ein Problem für die kalkulierte und die gezielte Antibiotikatherapie dar (34).

Multiresistente Gram-negative Erreger: 3MRGN/4MRGN

Der Begriff der Multiresistenz ist nicht einheitlich definiert (35). Unter dieser Bezeichnung werden zusammengefasst:

- MRSA (Gram-positiv),
- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE, Gram-positiv).
- MRGN-Erreger aus der Ordnung der Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

Während Inzidenzen von Erregern wie MRSA in Deutschland seit Jahren rückläufig sind, stellen insbesondere MRGN-Erreger, auch global, eine wachsende Herausforderung dar (36, 37). Entsprechend der Hygieneklassifizierung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) werden MRGN-Erreger auf Basis ihrer Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen, die als primäre bakterizide Therapeutika bei schweren Infektionen eingesetzt werden (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone), gruppiert (Tabelle 3-1). Bei dieser Klassifikation wird zwischen Bakterien mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen (3MRGN) und Bakterien mit Resistenz gegen alle 4 Antibiotikagruppen (4MRGN) unterschieden. Aufgrund der Vielfältigkeit der möglichen zugrunde liegenden Resistenzgene und -enzyme wird bei der

Klassifizierung von MRGN entsprechend KRINKO auf eine genetische Klassifizierung zugunsten rein phänotypischer Aspekte verzichtet (38, 39). Während dabei in der bisherigen MRGN-Definition die Kategorien „resistent“ (R) und „intermediär“ (I) als „nicht sensibel“ gruppiert wurden, wurde diese Einteilung nach Aktualisierung der European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)-Definitionen ab 01.01.2019 geändert: „I“ bedeutet nun nicht mehr „intermediär“, sondern „sensibel bei erhöhter (Increased) Exposition“. Nach dieser neuen Definition sollen bei Verwendung des EUCAST-Systems nur die mit „R“ bewerteten Antibiotikagruppen für die Klassifizierung als MRGN verwendet werden. Bei Nachweis einer Carbapenemase soll, unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenztestung, automatisch die Einstufung als 4MRGN erfolgen (40).

Bei Kindern liegt eine Sonderkonstellation vor, da in der Neonatologie und Pädiatrie eine empirische Therapie mit Fluorchinolonen nicht in Frage kommt. Als Ergänzung der genannten Definitionen wurde daher für Gram-negative Isolate von neonatologischen oder pädiatrischen Patienten die zusätzliche Kategorie „2MRGN NeoPäd“ eingeführt (41).

Bei Vergleich internationaler Publikationen zur Multiresistenz Gram-negativer Stäbchen ist zu beachten, dass die MRGN-Klassifikation als eine für Deutschland gültige Definition der Multiresistenz mit dem Ziel entwickelt wurde, eine einfache und praxisrelevante Definition zu verwenden. Das Akronym MRGN wurde von der KRINKO bewusst zur Abgrenzung von den international vorgeschlagenen Standarddefinitionen gewählt (22, 38). Weitere international geläufige Bezeichnungen zur Beschreibung der Resistenz (z. B. Multi-Drug Resistant [MDR], Extensively Drug Resistant [XDR], Pandrug Resistant [PDR], siehe Tabelle 3-2) dienen häufig nur epidemiologischen Zwecken, da sie für den klinischen Alltag wenig praktikabel und nicht einheitlich definiert sind (22).

Tabelle 3-1: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST Systems

Antibiotika- gruppe	Leit- substanz	Enterobakterien			P. aeruginosa		
		3MRGN	4MRGN	2MRGN Neopäd	3MRGN	4MRGN	2MRGN Neopäd
Acylureido- penicilline	Pipera- cillin	R	R	R	Nur eine der 4 Anti- biotika- gruppen wirksam (S oder I)	R	R
Cephalo- sporine der 3./4. Generation	Cefo- taxim und Cefta- zidim	R	R	R		R	R
Carba- peneme	Imipenem und Mero- penem	S oder I	R	S		R	S
Fluor- chinolone	Cipro- floxacin	R	R	S		R	S
			Oder Nachweis			Oder Nachweis	

Antibiotika- gruppe	Leit- substanz	Enterobakterien			P. aeruginosa		
			einer Carbapene- mase ^a			einer Carbapene- mase ^a	
Quelle: nach (40, 41)							
a: Unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung für Carbapeneme sowie der anderen 3 Substanzklassen.							
2/3/4MRGN: multiresistenter Gram-negativer Erreger mit Resistenz gegen 2/3/4 Antibiotikagruppen; I: sensibel bei erhöhter (Increased) Exposition; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa, R: resistent, S: sensibel bei normaler Exposition.							

Tabelle 3-2: Definition von MDR-, XDR- und PDR- Bakterien

Bezeichnung	Definition
MDR	erworbene Unempfindlichkeit gegenüber mindestens 1 Wirkstoff in ≥ 3 Antibiotika-Klassen ^a
XDR	Unempfindlichkeit gegenüber mindestens einem Wirkstoff in allen bis auf 2 oder weniger Antibiotika-Klassen ^a
PDR	Unempfindlichkeit gegenüber allen Wirkstoffen in allen Antibiotika-Klassen ¹
Quelle: (42, 43)	
a: Die den jeweiligen Definitionen zugrunde liegenden Antibiotika unterscheiden sich für verschiedene Bakterien. MDR: Multi-Drug Resistant; PDR: Pandrug Resistant; XDR: Extensively Drug Resistant.	

Der wichtigste Unterschied zu den 3MRGN- besteht bei 4MRGN-Erregern in einer Resistenz gegenüber Carbapenem-Antibiotika (22). Diese Resistenz kann sich unter Therapie de novo entwickeln, oder aber Folge einer horizontalen Übertragung resistenzvermittelnder Mechanismen (z. B. via Plasmidtransfer) sein. Eine Carbapenemresistenz kann auf verschiedene Mechanismen zurückgeführt werden (siehe auch Tabelle 3-3). Bei einer Resistenz, die auf komplexen Änderungen der Zellwand in Kombination mit der Expression von verschiedenen β -Lactamasen beruht, ist insbesondere die Expression von Carbapenemasen klinisch relevant. Hierdurch werden Carbapeneme enzymatisch hydrolysiert. Häufig sind auch weitere β -Lactam-Antibiotika Substrate dieser Enzyme (22). Die in Deutschland dominierenden Carbapenemasen bei Enterobacterales sind vor allem Oxacillinase (OXA)-48, Verona Integron-mediated Metallo- β -Lactamase (u. a. VIM-1), Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase (KPC)-2 und New Delhi Metallo- β -Lactamase (u. a. NDM-5 und-1) (22, 44, 45). P. aeruginosa ist hingegen in der Lage, verschiedenste Resistenzmechanismen zu erwerben und zu exprimieren. Letztlich können P. aeruginosa-Stämme durch Akkumulation unterschiedlichster chromosomaler Mutationen gegen alle klinisch einsetzbaren Antibiotika resistent werden. Daneben kommen erworbene Resistenzgene vor, die Resistenzen u. a. gegen Carbapeneme oder Aminoglykoside vermitteln. Die bei P. aeruginosa vorkommenden Carbapenemasen gehören überwiegend in die Klasse der Metallo- β -Lactamasen. In Deutschland handelt es sich dabei hauptsächlich um VIM-2. Jedoch bilden nur etwa 20 % der

Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa*-Stämme Carbapenemasen aus, während in der Mehrheit der Fälle andere Resistenzmechanismen eine Carbapenem-Resistenz vermitteln (45).

Zeigt eine Bakterienspezies Resistenz gegenüber einer bestimmten Antibiotikaklasse, sind hierfür häufig mehrere unabhängige molekulare Mechanismen verantwortlich. Als klinisch besonders relevante Ursache für Resistenzen wird neben Mutationen in Topoisomerase-Genen (mit nachfolgender Resistenz gegenüber Chinolon-Antibiotika) vor allem die Expression von β -Lactamasen genannt (22, 38) (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Resistenzmechanismen verschiedener MRGN-Erreger

	Resistenzmechanismus
Phänotyp 3MRGN	
<i>K. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation durch ESBL (fast immer) oder plasmidkodierte AmpC-β-Lactamase (selten) Fluorchinolonresistenz aufgrund mehrerer Mutationen in den Topoisomerase IV-Genen (<i>gyrA</i>, <i>parC</i>)
<i>E. coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation durch ESBL (häufig) oder durch Überexpression der chromosomal-kodierten AmpC-β-Lactamase oder erworbene AmpC-β-Lactamase
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Serratia marcescens</i> oder <i>Providencia</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation durch Überexpression der bei diesen Spezies natürlicherweise chromosomal-kodierten AmpC-β-Lactamase oder durch ESBL
<i>Proteus mirabilis</i>	<ul style="list-style-type: none"> Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation durch erworbene plasmidkodierte AmpC-β-Lactamasen oder auch ESBL
Acinetobacter-baumannii-Komplex	<ul style="list-style-type: none"> Viele unterschiedliche plasmidische und chromosomale β-Lactamasen (auch ESBL) Permeabilitätsänderungen, Effluxpumpen und Aminoglykosid-modifizierende Enzyme
<i>Burkholderia cepacia</i>	<ul style="list-style-type: none"> Permeabilitätsänderungen oder Efflux (besonders bei Fluorchinolonen) verschiedene plasmidische β-Lactamasen, selten Hyperproduktion chromosomaler β-Lactamasen
Phänotyp 4MRGN	

	Resistenzmechanismus
Enterobakterien	<ul style="list-style-type: none"> • Carbapenem-Resistenz aufgrund von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombination aus intrinsischen β-Lactamasen (z. B. der chromosomal-kodierten AmpC-β-Lactamase bei <i>Enterobacter</i> spp.) oder erworbenen β-Lactamasen wie ESBL oder plasmidkodierten AmpC-β-Lactamasen in Kombination mit einem Verlust äußerer Membranporine oder durch ○ Carbapenem-hydrolysierende Enzyme (Carbapenemasen) • Mehrere Mutationen in den Topoisomerase IV-Genen (<i>gyrA</i>, <i>parC</i>)
<i>P. aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Erwerb, Akkumulation und Kombination verschiedener Resistenzmechanismen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Überexpression der intrinsischen AmpC- β-Lactamase oder verminderte Expression von Porinen als Ursache von Resistenzen gegen β-Lactame einschließlich Carbapeneme ○ Carbapenemasen: In Deutschland hauptsächlich VIM-2 (Anteil an Carbapenemase-produzierenden <i>P. aeruginosa</i> ~20 %) ○ Veränderung von Proteinen oder Mechanismen, die für den Transport der Antibiotika in die Zelle verantwortlich sind (Outer Membrane Proteine oder multidrug efflux Systeme) ○ Resistenz gegen Fluorchinolone durch Mutationen in den Genen für Topoisomerase IV und Gyrase ○ Resistenz gegen unterschiedliche Antibiotikaklassen durch Überexpression von Effluxpumpen
<p>Quelle: nach (25, 38)</p> <p>3/4MRGN: multiresistenter Gram-negativer Erreger mit Resistenz gegen 3/4 Antibiotikagruppen; AmpC: Ampicillinase C; E. coli: <i>Escheria coli</i>; ESBL: Extended-Spectrum-β-Lactamasen; IMP: Imipenemase; K. pneumoniae: <i>Klebsiella pneumoniae</i>; <i>P. aeruginosa</i>: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; spp. Spezies; Verona-Integron-mediated Metallo-β-Lactamase; z. B.: zum Beispiel.</p>	

Einen Überblick über die relative Häufigkeit gegenüber verschiedenen Antibiotika resistenter Erregerisolate zeigt Tabelle 3-4. Die Tabelle stellt die 2020 an das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) gemeldeten Daten dar (46).

In die zugrundeliegende Erhebung des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), koordiniert durch das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), gingen auch Daten des RKIs aus Deutschland ein. Es wurden nur invasive Isolate getestet, die aus dem Blut oder der Zerebrospinalflüssigkeit stammen, um eine einheitliche Erhebung hinsichtlich des Entnahmeortes zu gewährleisten.

Tabelle 3-4: Multiresistenzen ausgewählter Erreger in 2020 in Deutschland

Getestetes Antibiotikum	Anzahl der getesteten Isolate	Resistenz in %	2020 EU/EEA bevölkerungsgewichteter Mittelwert
E. coli			
Aminopenicilline	27.284	47,5	54,6 (34,1-67,5)
Fluorochinolone	27.505	16,5	23,8 (10,1-48,2)
3. Generation Cephalosporine	27.520	10,3	14,9 (5,8-41,4)
Aminoglykoside	26.358	7,5	10,9 (5,5-34,2)
Carbapeneme	27.517	0	0,2 (0,0-0,8)
Multiresistenz ^a	26.344	2,7	5,7 (1,6-18,7)
K. pneumoniae			
Fluorochinolone	5.761	11,6	33,8 (0,0-74,4)
3. Generation Cephalosporine	5.762	11,0	33,9 (0,0-79,1)
Aminoglykoside	5.545	11,6	33,8 (0,0-74,4)
Carbapeneme	5.762	0,5	10,0 (0,0-66,3)
Multiresistenz ^a	5.544	3,7	21,0 (0,0-58,3)
P. aeruginosa			
Piperacillin ± Tazobactam	2.558	11,7	18,8 (4,4-64,3)
Fluorochinolone	2.579	10,6	19,6 (3,2-52,9)
Ceftazidim	2.576	10,0	15,5 (2,9-54,3)
Aminoglykoside	2.348	2,0	9,4 (0,0-37,1)
Carbapeneme	2.579	13,8	17,8 (3,6-48,9)
Multiresistenz ^b	2.579	6,6	12,1 (0,0-47,1)

Quelle: nach (47)

a: Fluorochinolone, 3. Generation Cephalosporine und Aminoglykoside.

b: Resistenz gegenüber 3 oder mehr Antibiotikagruppen innerhalb von Piperacillin ± Tazobactam, Ceftazidim, Fluorochinolone, Aminoglykoside und Carbapeneme.

c: Niedrigster und höchster nationaler Resistenzanteil unter den meldenden EU/EEA-Ländern

↑: signifikante Zunahme

↓: signifikante Abnahme

-: kein statistisch signifikanter Trend

EU: Europäische Union; EEA: Europäischer Wirtschaftsraum; E. coli: Escheria coli; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

Die mikrobielle Prävalenz von Multiresistenzen³ liegt zwar unter 10 %, jedoch müssen diese Zahlen im Zusammenhang mit der Entwicklung des Erwerbs zusätzlicher Resistenzen im zeitlichen Verlauf betrachtet werden. Tabelle 3-5 zeigt die Entwicklung in Deutschland im Zeitraum 2015–2018 und ermöglicht die Einordnung der Ergebnisse in den europäischen Kontext durch Vergleich mit dem bevölkerungsgewichteten Mittelwert, respektive Median, aller EARS-Net-Teilnehmerstaaten 2018. Obwohl bei den Enterobakterien die Resistenzlage über den betrachteten Zeitraum überwiegend stabil ist, zeigen sich 2 Ausnahmen: Eine signifikante Zunahme der Resistenz von *E. coli* gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation, ebenso bei *K. pneumoniae* gegenüber Fluorchinolonen. In Deutschland fällt die Carbapenem-Resistenz von *P. aeruginosa* im Vergleich zu Enterobakterien wesentlich höher aus. Die Carbapenem-Resistenz variiert im europäischen Vergleich sehr stark mit Werten bis über 20 % in einigen südeuropäischen Ländern (48).

Tabelle 3-5: Resistenzsituation Gram-negativer Erreger in Deutschland und im europäischen Vergleich (2018): Anteil resistenter Isolate an allen getesteten Isolaten (in Prozent).

Mikroorganismus Antibiotikum/ Antibiotikaklasse	EARS-Net-Ergebnisse Deutschland					EARS-Net Teilnehmerstaaten		
	2015	2016	2017	2018	Trend	Median 2018	Mittel- wert 2018 ^d	Trend
E. coli								
Fluorchinolone	19,4	19,4	20,7	19,8	-	23,9	25,3	-
Cephalosporine 3. Generation	10,3	11,1	12,3	12,2	↑	13,8	15,1	-
Aminoglykoside	7,1	7,0	7,0	6,9	-	9,5	11,1	↓
Carbapeneme	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	-	0,0	0,1	-
Kombinierte Resistenz ^a	3,0	3,4	3,7	3,4	-	4,6	6,2	-
K. pneumoniae								
Fluorchinolone	9,6	12,6	15,3	13,3	↑	30,4	31,6	↑
Cephalosporine 3. Generation	10,2	13,6	14,6	12,9	-	30,8	31,7	-
Aminoglykoside	5,6	7,7	8,2	6,2	-	24,8	22,7	↓
Carbapeneme	0,1	0,5	0,5	0,4	-	0,6	7,5	↑
Kombinierte Resistenz ^a	3,2	5,3	6,3	4,7	-	21,5	19,6	-

³ In der Quelle definiert als kombinierte Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, 3. Generation Cephalosporinen und Aminoglykosiden bei *E. coli* und *K. pneumoniae*.

Mikroorganismus Antibiotikum/ Antibiotikaklasse	EARS-Net-Ergebnisse Deutschland					EARS-Net Teilnehmerstaaten		
	2015	2016	2017	2018	Trend	Median 2018	Mittel- wert 2018 ^d	Trend
P. aeruginosa								
Piperacillin ± Tazobactam	17,5	17,2	15,5	13,5	↓	13,6	18,3	-
Fluorchinolone	14,3	12,4	13,9	12,3	-	15,1	19,7	-
Ceftazidim	8,9	10,1	9,8	9,1	-	11,9	14,1	-
Aminoglykoside	7,1	6,8	4,8	3,6	↓	8,4	11,8	↓
Carbapeneme	14,7	14,5	12,6	12,1	↓	16,7	17,2	↓
Kombinierte Resistenz ^b	7,9	7,6	7,0	6,0	-	10,9	12,8	↓
Acinetobacter spp.								
Aminoglykoside	5,4	3,0	3,4	3,4	-	25,4	31,9	-
Fluorchinolone	8,6	5,7	6,5	6,8	-	34,1	36,2	-
Carbapeneme	6,5	4,9	4,1	4,4	-	29,7	31,9	-
Kombinierte Resistenz ^c	3,7	2,3	1,2	2,2	-	29,0	28,8	-
Quelle: nach (48)								
a: Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. Generation und Aminoglykosiden								
b: Resistenz gegenüber mindestens 3 der 5 Antibiotika(klassen) unter Surveillance								
c: Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und Carbapenem und Aminoglykosiden								
d: bevölkerungsgewichteter Mittelwert aller EARS-Net-Teilnehmerstaaten 2018								
↑ signifikanter Anstieg								
↓ signifikanter Rückgang								
Basis für Trendberechnungen sind die Daten jener Labore, die über den 4-Jahres-Zeitraum kontinuierlich Daten ermittelt haben.								
■ < 1 %, ■ 1 % bis < 5 %, ■ 5 % bis < 10 %, ■ 10 % bis < 25 %, ■ 25 % bis < 50 %								
EARS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network; E. coli: Escheria coli; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; spp.: Spezies.								

Auch bei noch vergleichsweise geringen Fallzahlen in Deutschland darf nicht vergessen werden, dass eine Infektion mit einem Carbapenem-resistenten Erreger für die betroffenen Patienten mit einer deutlichen Einschränkung der Therapieoptionen einhergeht und hier ein

hoher therapeutischer Bedarf besteht. Insgesamt unterstreicht dies die Notwendigkeit, die Regeln des ABS in allen Ländern konsequent einzuhalten.

Antibiotic Stewardship (ABS)

Der Zusammenhang zwischen intensivem Antibiotikaeinsatz und ansteigenden bakteriellen Resistenzraten ist belegt. Art und Häufigkeit der Verordnung tragen mit einem entsprechenden Selektionsdruck zur Entwicklung und Ausbreitung von Resistenzen bei (32). Die WHO warnt bereits vor der „postantibiotischen Ära“, in der einfache Infektionen wieder zur tödlichen Gefahr werden können (49). Dies wurde in den letzten Jahren auf verschiedenen politischen Ebenen durch Strategien zur Eindämmung der Resistenzentwicklung adressiert. Um die globale Resistenzentwicklung aufzuhalten, müssen alle nationalen Ansätze eng mit globalen gesundheitspolitischen Strategien verknüpft sein (50). Maßnahmen zur Verbesserung der Antibiotikaverordnungspraxis sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Versorgung werden unter dem Begriff „Antibiotic Stewardship“ zusammengefasst (32, 34). Ziel nationaler ABS-Programme ist es, zur Behandlungsoptimierung sowie Resistenzminimierung beizutragen. Dabei handelt es sich um Strategien bzw. Maßnahmen zum rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika in Bezug auf Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer (10-12). Als Maßnahmen eines ABS-Programmes sind in der deutsch-österreichischen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“ (30) unter anderem folgende Aktivitäten beschrieben:

- Überwachung des Antibiotika-Verbrauchs zur Bestimmung von Art und Umfang des Antibiotika-Einsatzes,
- Verschreibung nach Therapieleitlinien bzw. Behandlungspfaden; Berücksichtigung von Patientenmix und lokalen Infektionserreger- und Resistenzdaten,
- Evaluation verordneter Antibiotika hinsichtlich Indikation, Diagnose, Substanzwahl, Dosis, Dosierungsintervall, Verabreichungsart und Anwendungsdauer, idealerweise auf Patientenebene,
- Hauseigene Antiinfektiva mit Unterteilung der Antiinfektiva in empfohlene versus Reserve- oder Spezialpräparate als Basis für ABS -Maßnahmen, wie die Restriktion von Reserveantibiotika.

Die Beteiligung eines geschulten ABS-Teams bei der Erstellung und Implementierung hausinterner Empfehlungen und Behandlungspfade zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der wichtigsten Infektionskrankheiten, basierend auf anerkannten internationalen oder nationalen Leitlinien unter Berücksichtigung der lokalen Epidemiologie und Gegebenheiten, wird auch im Positionspapier der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie des RKI gefordert (51). Im Versorgungsalltag gibt es dementsprechend in deutschen Kliniken hausinterne Vorgaben im Rahmen des ABS-Programmes, in welchen unter anderem Maßnahmen zur Restriktion von Reserveantibiotika wie beispielsweise CAZ/AVI beschrieben werden.

Nach den allgemeinen Erklärungen zu bakteriellen Infektionen und zur Resistenzentwicklung folgt nun die Erklärung des eigentlichen AWG in diesem Modul.

Erklärung des AWG

Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen

Da Infektionen mit multiresistenten Erreger im Erwachsenenalter am häufigsten auftreten und Studien und Literatur größtenteils die Behandlung von Erwachsenen beschreiben, werden im Folgenden auch die generellen Grundlagen zur LTO-Indikation in Bezug auf Erwachsene beschrieben (Patientengruppe a1).

Die Behandlungsoptionen von Patienten mit Infektionen, die durch aerobe Gram-negative Erreger verursacht werden, können in der Praxis begrenzt sein. Der Verdacht auf bzw. das bestätigte Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion mit multiresistenten, insbesondere Carbapenem-resistenten Erregern, limitiert die vorhandenen Behandlungsoptionen extrem. Der wichtigste Aspekt für die Zulassung einer pathogenspezifischen Indikation bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen entsprechend EMA-Leitlinie EMA/844951/2018 Rev.3, die auch ein Kriterium zur Einstufung eines Reserveantibiotikums entsprechend RKI-Liste ist, ist dementsprechend die Wirksamkeit eines Antibiotikums bei Infektionen mit multiresistenten Erregern (5, 6).

4MRGN-Enterobakterien sind therapeutisch problematisch und mit potenziell schwerwiegenden Verläufen und einer hohen Letalität assoziiert (Bakteriämie zu 32,1 %, nosokomiale Pneumonie zu 33,3 %, VAP zu 35,0 % und schwerer Harnwegsinfekt/akute Pyelonephritis zu 17,3 %) (44). Insbesondere für Intensivpatienten, die infolge schwerer Grunderkrankungen oder größerer invasiver Eingriffe geschwächt sind, sind Infektionen mit MRGN-Erregern sehr kritisch (35). Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit multiresistenten Erregern steigt signifikant bei Vorliegen verschiedener Risikofaktoren, welche bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden müssen (22, 52, 53):

- antibiotische Vorbehandlung innerhalb der letzten 3 Monate; lange Antibiotikatherapie,
- Intensivstation (ITS)-Aufenthalt,
- Pflegeheimaufenthalt,
- längerer präoperativer Krankenhausaufenthalt; Krankenhausaufenthalt in den letzten 3 Monaten,
- zentrale Venenkatheter, Urindauerkatheter, chronische Hämodialyse,
- Immundefizienz,

- Dialyse, chronische Wunden, Diabetes, Multimorbidität,
- Mangelernährung.

Infektionen durch 4MRGN-Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen sind vor allem Harnwegsinfektionen, nosokomiale Pneumonien, Gewebs-/ Weichteilinfektionen, intraabdominale Infektionen sowie Bakteriämie / Sepsis (44).

Die mikrobielle Prävalenz Carbapenem-resistenter Erreger steigt auch in Deutschland langsam an (siehe Abschnitt 3.2.2). Die Daten des NRZ für gramnegative Erreger zeigen zwar für das Jahr 2020 erstmals einen Rückgang der Anzahl der freiwilligen Einsendungen im Vergleich zum Vorjahr, dieser ist jedoch sehr wahrscheinlich auf die Begleiterscheinungen der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19)-Pandemie zurückzuführen. Gleichzeitig nahm allerdings die Zahl der Nachweise von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase bilden, erneut zu (45). Es ist zu beachten, dass ein Anstieg von Einsendungen nicht zwingend nur auf eine Zunahme von MRGN-Erregern zurückzuführen sein muss. Beispielsweise muss bei Angaben zur Häufigkeit berücksichtigt werden, ob mittels Screeninguntersuchungen nach Trägern multiresistenter Erreger gesucht wurde. Gerade auf Intensivstationen werden mittlerweile verstärkt entsprechende Untersuchungen durchgeführt, die für eine erhöhte Nachweisrate verantwortlich sein könnten, da Patienten ohne klinische Infektion mit dem entsprechenden Erreger sonst nicht auffallen und unerkannt bleiben würden (39).

Zu begrenzten Behandlungsoptionen können darüber hinaus auch individuelle Patientencharakteristika führen. Dazu gehören Unverträglichkeiten (z. B. Allergien gegen β -Lactam-Antibiotika (54)) oder Kontraindikationen (z. B. Fluorchinolone bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren (25)) sowie ein Versagen anderer Therapieoptionen (z. B. durch Immundefekte, Erregerwechsel, Resistenzentwicklung unter Therapie, möglicher Antagonismus von Antibiotika-Kombinationen, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln (25, 55)).

Insgesamt gilt, dass begrenzte Behandlungsoptionen insbesondere dann vorliegen, wenn eine bestätigte Carbapenemresistenz vorliegt oder vermutet wird. Die Situation von begrenzten Behandlungsoptionen bei cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie aufgrund von multiresistenten Erregern ist in den entsprechenden Modulen 3B, C, D, bzw. E dargestellt. Über die genannten Infektionen cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie hinaus umfasst das AWG A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ sämtliche weitere Infektionen durch aerobe Gram-negative Erreger selbst die anderen, sich mit den organspezifischen AWGs überschneidenden Situationen- mit begrenzten Behandlungsoptionen bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Monaten, die CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bedürfen (Modul 3 A, Patientengruppe a1 und a2).

Therapeutisches Vorgehen bei begrenzten Behandlungsoptionen

Erwachsene Patienten (Patientengruppe a1)

Grundsätzlich sind stets die Richtlinien einer rationalen Antibiotikaaanwendung zu berücksichtigen. Strategien zur Therapieoptimierung beinhalten eine regelhafte Therapieevaluation, die typischerweise nach 48-72 Stunden möglich ist (30). Wie in der österreichischen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“ beschrieben, bilden klinische, mikrobiologische bzw. andere diagnostische Befunde die Grundlage für Deeskalationsmaßnahmen: Nach Erregersicherung und Empfindlichkeitsbestimmung soll eine empirische auf eine gezielte Antibiotikatherapie umgestellt werden, bei klinischer Besserung des Patienten ohne Erregersicherung soll eine Umstellung von einer Breitspektrumantibiotikatherapie auf eine Schmalspektrumantibiotikatherapie erwogen werden. Die Umstellung einer Kombinationstherapie auf eine Monotherapie soll angestrebt werden und eine empirische Antibiotikatherapie bei fehlender Indikation oder Diagnosesicherung beendet werden. Bei der Therapiewahl müssen Komorbiditäten und Begleitmedikation des Patienten, das vermutete Erregerspektrum (bei ausstehendem mikrobiologischem Befund) und die lokale Resistenzsituation berücksichtigt werden (30).

Bei Vorliegen einer Infektion durch Carbapenem-resistente Gram-negative Erreger sind die Behandlungsoptionen extrem limitiert. Dies betrifft Enterobacteriaceae wie z. B. *E. coli* und *K. pneumoniae* und Nonfermenter wie z. B. *P. aeruginosa*. Die derzeitigen Therapieempfehlungen basieren im Wesentlichen auf in-vitro-Studien, Fallserien, Expertenmeinungen und retrospektiven Beobachtungsstudien und müssen entsprechend vorsichtig interpretiert werden (25, 44, 56).

Nichtsdestotrotz ist es gerade bei von resistenten Erregern verursachten, lebensbedrohlichen Erkrankungen für den Therapieerfolg wichtig, dass bereits die initiale (kalkulierte) Antibiotikatherapie möglichst wirksam gegen den oder die vermuteten Erreger ist. Bei fehlendem Nachweis resistenter Erreger nach erfolgter mikrobiologischer Diagnostik sollte die Therapie deeskaliert werden (25). In der Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e. V. (PEG) zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen werden in diversen Kapiteln zu den einzelnen Erkrankungen die limitierten Optionen bei Infektionen durch 3MRGN/4MRGN-Erreger beschrieben. Bei intraabdominellen Infektionen mit Verdacht auf resistente Erreger empfiehlt die Leitlinie grundsätzlich Tigecyclin, Colistin, CAZ/AVI sowie Hochdosis-Meropenem bei Beteiligung Carbapenem-resistenter Enterobacteriaceae sowie zur Behandlung von Pseudomonas-Infektionen Imipenem oder Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Gentamicin oder Amikacin (nicht als Monotherapie), Ciprofloxacin oder Levofloxacin (nur bei lokalen Empfindlichkeitsraten über 90 %), Ceftolozan/Tazobactam oder CAZ/AVI (25). Diese Produkte werden zwar grundsätzlich empfohlen, aber aufgrund von patientenindividuellen Charakteristika oder Situationen kommt desweilen nur ein Bruchteil dieser Produkte, oder im konkreten Fall gar keines mehr, in Frage. Im Kapitel zu Infektionen durch multiresistente Gram-negative Stäbchen werden bei Infektionen durch 4MRGN Colistin, Tigecyclin, einige Aminoglykoside,

Fosfomycin und CAZ/AVI als prinzipiell in-vitro wirksame Therapieoptionen genannt (25). Je nach Infektionsfokus und Ergebnis des Antibiogramms kommen patientenindividuell im konkreten Fall nur deutlich weniger Optionen in Frage. Trotz der geringen Evidenz wird von den Leitlinienautoren eine Therapieempfehlung ausgesprochen, die bis zum Vorliegen der Ergebnisse randomisierter klinischer Studien als Basis für die Behandlung der Patienten mit schweren Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae dienen soll. Bei schweren Infektionen, wie Bakteriämie oder Pneumonie, wird eine Kombinationstherapie empfohlen. Wenn die minimale Hemmkonzentration (MHK) bei Carbapenemen bei 8 mg/l oder darunter liegt, ist eine Carbapenem-basierte Kombinationstherapie zu bevorzugen. Liegt die Carbapenem-MHK über 8 mg/l, sollte eine Kombination aus Colistin und Tigecyclin und ggf. zusätzlich Fosfomycin oder ein Aminoglykosid gegeben werden (25). Bei den Empfehlungen der S2k-Leitlinie ist zu berücksichtigen, dass sie den Stand des Erscheinungsjahres 2018 abbilden.

Experten des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung haben ebenfalls 2018 eine Übersichtsarbeit über verfügbare Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten Gram-negativen Erregern veröffentlicht. Wie die Autoren der PEG betonen sie die limitierte Evidenz wie auch die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten, da bei 4MRGN-Infektionen häufig nur noch Colistin, Aminoglykoside, Tigecyclin, Fosfomycin, CAZ/AVI und Ceftolozan/Tazobactam wirksam sind. Auch Carbapeneme können in bestimmten Situationen, z. B. in Kombinationstherapie, noch eine Option darstellen (44). Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über mögliche Therapieoptionen bei Infektionen mit 4MRGN- bzw. Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae und 4MRGN-P. aeruginosa (siehe Tabelle 3-6). Es handelt sich um Vorschläge, die aufgrund der limitierten Datenlage und möglichen Komplexität von Infektionen um Behandlungsoptionen vorsichtig – auch hinsichtlich des Erscheinungsdatums - interpretiert und individuell patienten- und erregerspezifisch abgewogen werden sollten (44). Ein Vergleich mit Altsubstanzen in früheren Jahren mit damals noch einer anderen Resistenzsituation und neu zugelassenen Produkten zu jetziger Zeit ist zudem problematisch.

Tabelle 3-6: Überblick über mögliche Therapieoptionen nach Erregern und Resistenzen

Carbapenemase	Bedingungen	Therapieoptionen	
4MRGN-/Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (E. coli, K. pneumoniae)			
MBL	Aminoglykosid sensibel	Aminoglykosid + Meropenem	
	Chinolon sensibel	Chinolon + Meropenem	
	Aminoglykosid Resistent	Colistin sensibel	Colistin + Meropenem
		Tigecyclin sensibel	Tigecyclin + Meropenem
		Ceftazidim/Avibactam sensibel	ggf. Ceftazidim/Avibactam + Aztreonam
KPC	Aminoglykosid sensibel	Aminoglykosid + Meropenem	

Carbapenemase	Bedingungen		Therapieoptionen
	Chinolon sensibel		Chinolon + Meropenem
	Aminoglykosid Resistent	Colistin sensibel	Colistin + Meropenem
		Tigecyclin sensibel	Tigecyclin + Meropenem
		Ceftazidim/Avibactam sensibel	Ceftazidim/Avibactam
OXA-48		Ceftazidim/Avibactam sensibel	Ceftazidim/Avibactam
Keine Typisierung		Colistin sensibel	Colistin + Meropenem
		Ceftazidim/Avibactam sensibel	Ceftazidim/Avibactam
KPC/GES		Fosfomycin sensibel	ggf. Fosfomycin + Meropenem
Salvage-Therapie	bei Nicht-Ansprechen	Colistin sensibel	Colistin + Ertapenem + Meropenem
		Colistin resistent	Ertapenem + Meropenem
4MRGN-P. aeruginosa			
Keine Typisierung	Ceftolozan/Tazobactam sensibel		Ceftolozan/Tazobactam (+ Colistin)
	Ceftazidim/Avibactam sensibel		Ceftazidim/Avibactam (+ Colistin)
	Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam resistent		Colistin + Meropenem
KPC/GES	Ceftazidim/Avibactam sensibel		Ceftazidim/Avibactam + Colistin
	Ceftazidim/Avibactam resistent		Colistin + Meropenem
MBL	Aztreonam sensibel		Aztreonam
	Aztreonam resistent		Colistin + Meropenem
	Ceftazidim/Avibactam und Aztreonam sensibel		Ceftazidim/Avibactam + Aztreonam
Quelle: (44)			
Anmerkung: Die aktuell in Deutschland zugelassenen Fluorchinolone stellen im Bereich der 4MRGN-Infektionen per Definition (siehe Tabelle 3-1) keine regelhafte Therapieoption dar.			
4MRGN: Multiresistenter Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen; E.coli: Escheria coli; GES: Guinea Extended Spectrum; KPC: Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase; MBL: Metallo-β-Lactamase; OXA: Oxacillinase; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.			

Mit dem Erscheinungsjahr 2018 bilden die S2k-Leitlinie bzw. die dargestellte Übersicht der Therapieoptionen allerdings nicht die aktuellste Datenlage ab. Inzwischen existieren weitere Substanzen, die in den Empfehlungen auf nationaler Ebene aktuell noch nicht abgebildet sind

und kürzlich auch den Reservestatus in Deutschland erhalten haben (Cefiderocol (57), Imipenem/Cilastatin/Relebactam (58) und Ceftolozan/Tazobactam (59)). Die erstmalig im Jahr 2020 veröffentlichte Guidance der Infectious Diseases Society of America (IDSA) zur Behandlung von Gram-negativen Infektionen verfügt über den momentan aktuellsten Datenstand (56, 60). Aufgrund des Aktualitätsgrades ihrer Therapieempfehlungen ist die IDSA-Guidance international anerkannt und wird auch von den Ärzten im deutschen Versorgungskontext berücksichtigt.

Hier werden neben CAZ/AVI auch Meropenem/Vaborbactam, Cefiderocol sowie Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei Carbapenem-resistenten Enterobacterales (CRE) aufgeführt (Abbildung 2). Zur Behandlung von *P. aeruginosa* mit schwer zu behandelnder Resistenz (difficult to treat [DTR]-*P. aeruginosa*) empfiehlt die IDSA CAZ/AVI, Ceftolozan/Tazobactam und Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Abbildung 3). Falls diese Behandlungen nicht verfügbar sind oder nicht vertragen werden, wird als Alternative Cefiderocol empfohlen (56). Cefiderocol, Imipenem/Cilastatin/Relebactam und Ceftolozan/Tazobactam haben kürzlich auch den Reservestatus in Deutschland erhalten.

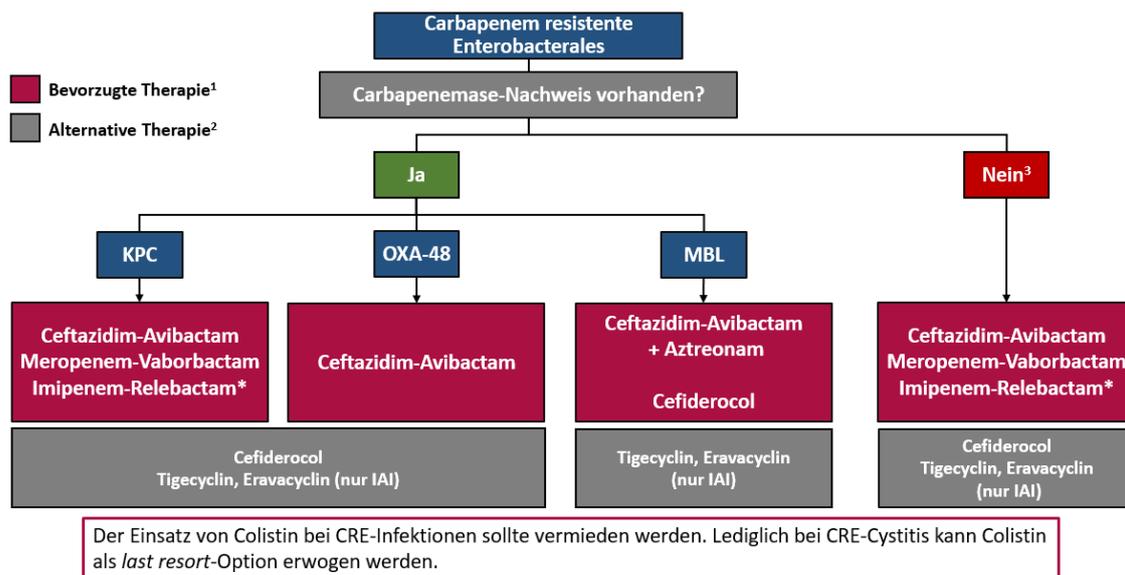


Abbildung 2: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch Carbapenem-resistenten Enterobacterales.

Eigene Darstellung nach (56).

¹Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance unter der Annahme, dass die genannten Wirkstoffe in-vitro empfindlich getestet wurden.

²Alternativtherapie, sofern bevorzugte Therapie(n) nicht verfügbar sind oder nicht vertragen wurden

³Infektionen außerhalb der Harnwege, Erreger Resistent gegenüber Meropenem und Ertapenem UND Carbapenemase-Nachweis negativ oder nicht durchgeführt

*Imipenem in fixer Kombination mit Cilastatin

CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; CRE: Carbapenem-resistente Enterobacterales.;

IAI: intraabdominelle Infektion; KPC: Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase; MBL: Metallo- β -Lactamase; OXA: Oxacillinase.

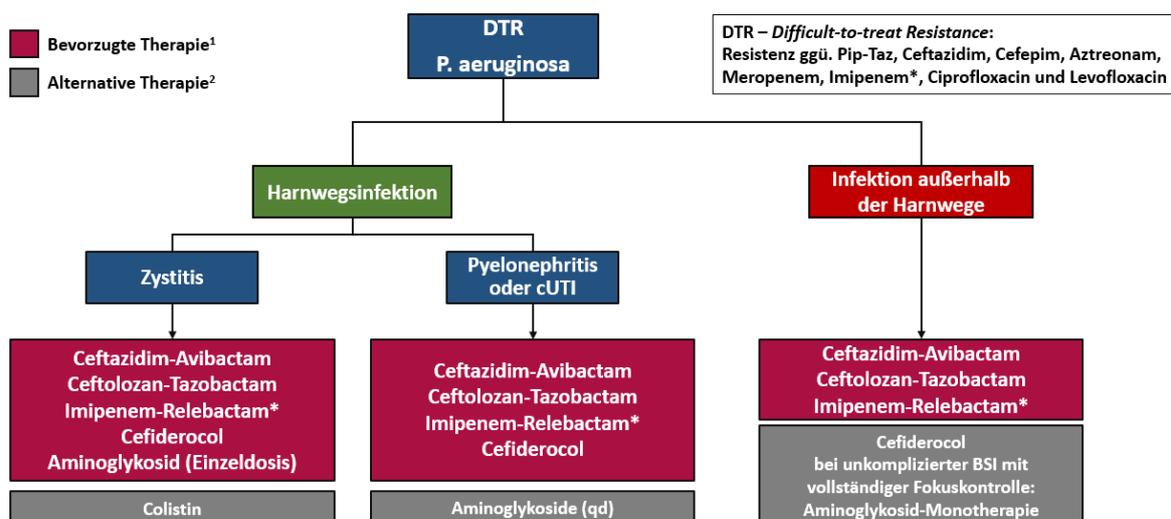


Abbildung 3: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch DTR-*P. aeruginosa*.

Eigene Darstellung nach (56).

¹Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance unter der Annahme, dass die genannten Wirkstoffe in vitro empfindlich getestet wurden.

²Alternativtherapie, sofern bevorzugte Therapie(n) nicht verfügbar sind oder nicht vertragen wurden

*Imipenem in fixer Kombination mit Cilastatin

DTR: difficult to treat; qd: einmal täglich (quaque die).

Die IDSA spricht eine klare Empfehlung von CAZ/AVI zur Behandlung von Infektionen mit CRE sowie DTR-*P. aeruginosa* aus. CAZ/AVI gehört dabei zu den Wirkstoffen mit verbesserten klinischen Ergebnissen und einer verringerten Toxizität im Vergleich zu anderen Regimen, die üblicherweise zur Behandlung von CRE-Infektionen verwendet werden und die im Allgemeinen auf Polymyxinen basieren. IDSA empfiehlt jedoch, CAZ/AVI für die Behandlung von Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger zu reservieren, um seine Aktivität zu erhalten (56). Dies wird auch dadurch deutlich, dass bei Empfehlungen zu ESBL-Bildnern, bei denen CAZ/AVI prinzipiell wirksam ist (Resistenz gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen), CAZ/AVI nicht als alternative Therapie empfohlen wird, um es für den Einsatz bei CRE- und DTR-*P. aeruginosa*-Fällen zu reservieren.

2022 veröffentlichte die European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) eine neue Leitlinie zur Behandlung von Infektionen durch MRGN-Erreger. Auch hier wird CAZ/AVI ausschließlich zur Behandlung von schweren Infektionen durch CRE oder CRPA empfohlen (61).

Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten (Patientengruppe a2)

Kinder sind eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe, die sich in ihrer Entwicklung sowie physiologisch von den Erwachsenen unterscheidet. Die Verfügbarkeit geeigneter Arzneimittel ist daher besonders wichtig (62).

Die erfolgreiche Behandlung einer Infektion setzt die Wahl eines wirksamen Antibiotikums voraus, wobei es auch auf eine Reihe weiterer Parameter, u. a. die Bioverfügbarkeit, die Halbwertszeit und die Eliminationsrate des Antibiotikums, ankommt (63). Dabei unterscheiden sich die Parameter bei Kindern erheblich von denen bei Erwachsenen; auch zwischen den einzelnen Lebensabschnitten (Säuglinge, Kleinkinder, Schulkinder, Jugendliche) sind bei pädiatrischen Patienten wesentliche Unterschiede in der Resorption, der Verteilung und im Metabolismus von Antibiotika zu beobachten. Dass sich die Therapiedauer nach der Eradikation des ätiologischen Agens zu richten hat, ist für die Kinderheilkunde nur bedingt korrekt; wichtiger ist es, die Behandlungsdauer nach der Normalisierung des ursprünglichen Pathomechanismus, der zur Infektion geführt hat, zu richten (63).

Eine spezifische deutsche Leitlinie zur parenteralen Antibiotikatherapie bei Kindern existiert aktuell nicht. Die S2k-Leitlinie (25) bezieht sich auf bakterielle Erkrankungen bei Erwachsenen und beinhaltet für die Patientengruppe der Säuglinge (ab 3 Monaten), Kinder und Jugendlichen keine gesonderten Therapie-Empfehlungen. Zudem befindet sich die Leitlinie zurzeit in Überarbeitung und bildet noch nicht den aktuellsten Stand ab. Auch für pädiatrische Patienten bildet die IDSA-Guidance den aktuellsten Stand ab, die Behandlungsempfehlungen der IDSA-Guidance gelten sowohl für Erwachsene als auch für pädiatrische Patienten. Im Oktober 2020 wurde CAZ/AVI für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten zugelassen und ist somit von entscheidender Bedeutung für die Therapie von Kindern und somit auch die einzige der bevorzugten (neuen) Therapieoptionen gemäß IDSA, die für Kinder zugelassen ist. Unter den Antibiotika mit anerkanntem Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V ist CAZ/AVI das einzige mit einer Zulassung für pädiatrische Patienten.

CAZ/AVI: Status als Reserveantibiotikum

Zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c SGB V hat das RKI, zusammen mit dem BfArM, eine nicht abschließende Liste von MRE erstellt (Erregerliste) und Kriterien entwickelt (Kriterienliste). Die Erregerliste ist dabei die Grundlage für die Anwendung der Kriterienliste zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum. Als Grundlage für die Erregerauswahl der nicht abschließenden Erregerliste verwendete das RKI unter anderem die „Pathogen Priority List“ der WHO (5). Die grundsätzliche Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen klinisch relevante Leiterreger dieser RKI Liste, nämlich u. a. bei Enterobacterales (*K. pneumoniae* und *E. coli*) sowie *P. aeruginosa* ist entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation in-vitro und in klinischen Studien nachgewiesen (Tabelle 3-7).

Das Wirkspektrum von CAZ/AVI umfasst u. a. Enterobacterales (Carbapenem-resistent, Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) sowie Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* (CRPA) und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur

Einordnung als Reserveantibiotikum entscheidend sind. Gemäß RKI Liste erhalten zudem solche Antibiotika, die eindeutig per formellen Antrag nachweisen, eine Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3 (6) für die „Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen“ und eine strenge Indikationsstellung in der Fachinformation zu haben, den Reservestatus. All diese Voraussetzungen sind für CAZ/AVI erfüllt gewesen. Damit ist durch den G-BA Bescheid zum Reservestatus offiziell für Deutschland bestätigt, dass CAZ/AVI nur für diese begrenzte Behandlungssituation mit aeroben, Gram-negativen, multiresistenten Erregern eingesetzt wird, die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum CAZ/AVI erfordern. CAZ/AVI erfüllt die Kriterien des RKI und des BfArM zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt (2).

CAZ/AVI ist auch international durch die WHO als Reserveantibiotikum anerkannt. CAZ/AVI wurde im Juli 2019 in die Reserve-Gruppe der EML aufgenommen. Diese Gruppe umfasst eine evidenzbasierte Auswahl essentieller Schmalspektrum-Antibiotika, die als "last resort"-Optionen nach Versagen aller Alternativen bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen durch multiresistente Bakterien eingesetzt werden. Um ihre Wirksamkeit zu erhalten, gilt es den Einsatz dieser Medikamente zu begrenzen. Folglich soll ihre Anwendung auf spezifische Situationen eingeschränkt sein und, wann immer möglich, sollen andere Antibiotika verwendet werden (7). Als Ergänzung hierzu erfolgt in der EML die Einteilung von Antibiotika in die 3 Kategorien „Access“, „Watch“ oder „Reserve“ (AWaRe), um einen korrekten Einsatz und Stewardship auch für die weiteren, auf dem Markt befindlichen Antibiotika zu gewährleisten. Ziel ist es, dass mindestens 60 % der eingesetzten Antibiotika aus der Access-Gruppe der AWaRe Klassifikation stammen sollen und somit der Einsatz von Antibiotika mit Watch- und Reservestatus entsprechend ihrer Klassifikation gezielt und sparsam erfolgt (8).

Die in der EML gelisteten Antibiotika stellen eine evidenzbasierte Auswahl essentieller Schmalspektrum-Antibiotika erster und zweiter Wahl für die empirische Behandlung der häufigsten bakteriellen Infektionen dar, die im Rahmen von Stewardship-Programmen äußerst gezielt und sparsam eingesetzt werden sollen. Die AWaRe Klassifikation ist als Ergänzung hierzu anzusehen, um einen korrekten Einsatz und Stewardship auch für die weiteren, auf dem Markt befindlichen Antibiotika zu gewährleisten (64). Die Einteilung in die AWaRe-Kategorien wird begleitet von Empfehlungen, wie und wann die Antibiotika jeder Kategorie eingesetzt werden sollen. Ziele dieser Kategorisierung sind die Verhinderung der Entwicklung resistenter Bakterien, das Erzielen besserer Behandlungsergebnisse und die Gewährleistung der Verfügbarkeit wirksamer Reserveantibiotika auch in der Zukunft (8).

Access-Gruppe

Die Access-Gruppe umfasst Antibiotika, die gegen eine Vielzahl von häufig vorkommenden Krankheitserregern wirksam sind und gleichzeitig ein geringeres Resistenzpotenzial aufweisen als Antibiotika der anderen Gruppen. Es handelt sich um essentielle Antibiotika erster oder zweiter Wahl, die allgemein verfügbar und erschwinglich sein sollten (64).

Watch-Gruppe

Diese Gruppe umfasst Antibiotika-Klassen mit höherem Resistenzpotenzial, die daher als Behandlungsmethode erster oder zweiter Wahl nur für eine bestimmte, begrenzte Anzahl von Indikationen empfohlen werden. Diese Medikamente sollten als Hauptziele von Stewardship-Programmen und Monitoring priorisiert werden (64).

Reserve-Gruppe

Die Reserve-Gruppe umfasst Antibiotika und Antibiotika-Klassen, die der Behandlung von vermuteten oder bestätigten Infektionen aufgrund multiresistenter Erreger vorbehalten sein sollten. Antibiotika der Reserve-Gruppe sollten laut WHO als „last-resort“ Option behandelt werden (64). Ausgewählte Antibiotika der Reservegruppe werden als Einzelmedikamente in der Modell-Liste aufgeführt, wenn sie ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil und eine nachgewiesene Aktivität gegen Krankheitserreger aufweisen, die in der WHO Priority Pathogens List (9) als "Critical Priority" oder "High Priority" geführt sind, und insbesondere Wirksamkeit gegen Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae zeigen. Die höchste Prioritätsstufe umfasst des weiteren CRPA und Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* (9). Die Anwendung der „Reserve“-Antibiotika sollte daher den Situationen vorbehalten sein, in denen andere Therapieoptionen versagt haben oder nicht vertragen werden bzw. nicht geeignet sind. Um die Wirksamkeit dieser Medikamente zu erhalten, sollten sie als zentrales Ziel nationaler und internationaler Stewardship-Programme zielgerichtet eingesetzt werden (64).

2017 veröffentlichte die WHO die erste globale Liste resistenter bakterieller Erreger, für die ein dringender Bedarf an neuen Therapien besteht (9). Die Krankheitserreger werden darin in 3 Stufen priorisiert: kritisch, hoch und mittel. Die höchste Prioritätsstufe umfasst Enterobacteriaceae (Carbapenem-resistent und/oder Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) sowie Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* und Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*. CAZ/AVI weist Wirksamkeit gegen die ersten beiden dieser 3 Erregergruppen der höchsten Prioritätsstufe auf (siehe auch Tabelle 3-7). Dies verdeutlicht nachdrücklich die Relevanz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum. Aufgrund dieser Wirksamkeit (insbesondere gegen Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae und *P. aeruginosa*) sowie des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles gehört CAZ/AVI zu den aktuell 8 Antibiotika, die sowohl in der EML der WHO gelistet (7), als auch im AWaRe-Klassifikationssystem der WHO mit Reservestatus aufgenommen sind (8).

Tabelle 3-7: Klinische Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen spezifische Pathogene gemäß Fachinformation im Vergleich zu kritischen Erregern auf der WHO Priority Pathogens List

Erreger	Indikation			Priorität gemäß WHO Priority Pathogens List für R&D of new Antibiotics Priority 1: Critical Priority 2: High Priority 3: Medium
	cIAI	cUTI	HAP/ VAP	
Citrobacter (C.) freundii ^a	X			-
Enterobacter cloacae ^a	X	X	X	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme Cephalosporine der 3.Generation
Escherichia (E.) coli ^a	X	X	X	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme Cephalosporine der 3.Generation
Klebsiella (K.) oxytoca ^a	X			-
Klebsiella (K.) pneumoniae ^a	X	X	X	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme Cephalosporine der 3.Generation
Proteus mirabilis ^a		X	X	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme Cephalosporine der 3.Generation
Pseudomonas (P.) aeruginosa ^b	X	X	X	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme
Serratia marcescens ^a			X	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme Cephalosporine der 3.Generation
Quelle: (1)				
a: Enterobacterales				

Erreger	Indikation			Priorität gemäß WHO Priority Pathogens List für R&D of new Antibiotics
	cIAI	cUTI	HAP/ VAP	Priority 1: Critical Priority 2: High Priority 3: Medium
b: Pseudomonadales				
Für das übergreifende AWG A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ sind keine entsprechenden Erreger in der Fachinformation definiert. Für CAZ/AVI als mögliche Therapieoption im Bereich 4MRGN siehe Tabelle 3-6.				
cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).				

Dies verdeutlicht den besonderen Stellenwert von Reserveantibiotika für Patienten, Behandler und Gesellschaft – insbesondere von CAZ/AVI. CAZ/AVI wird daher ausschließlich als Reserveantibiotikum zur Behandlung von Patienten mit Infektionen durch multiresistente, aerobe, Gram-negative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger, eingesetzt, für die nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Dies stellt somit das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI in der klinischen Praxis dar. Der Einsatz in den organspezifischen AWG cIAI, cUTI, HAP/VAP sowie bei Bakteriämie folgt diesem Prinzip, dass CAZ/AVI nur bei diesen genannten Infektionen eingesetzt wird, wenn dafür nur noch begrenzte Behandlungsoptionen bei multiresistenten, aeroben Gram-negativen Erregern bestehen, die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum gemäß G-BA Entscheidung zum Reservestatus erfordern.

Zielpopulation von CAZ/AVI

Aufgrund des breiten Inhibitionsspektrums von Avibactam gegenüber β -Lactamasen (inklusive Carbapenemasen) ist CAZ/AVI insbesondere für den Einsatz gegen Carbapenem-resistente Enterobakterien sowie gegen multiresistente Pseudomonaden geeignet und stellt eine der wenigen verfügbaren Therapieoptionen bei diesen Infektionen dar (grundsätzlich in Betracht kommen entsprechend aktueller Therapieempfehlungen neben CAZ/AVI auch Amikacin, Ceftolozan/Tazobactam, Colistin, Fosfomycin, Gentamicin, Tigecyclin, Tobramycin, Cefiderocol und Imipenem/Cilastatin/Relebactam). Cefiderocol, Imipenem/Cilastatin/Relebactam, und Ceftolozan/Tazobactam haben kürzlich auch den Reservestatus in Deutschland erhalten (57-59). Im Zusammenspiel mit mehreren Faktoren von z. B. Resistenzmechanismen und anderen patientenindividuellen Aspekten kann CAZ/AVI im individuellen Fall auch die einzige potentiell wirksame Therapieoption darstellen. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI entsprechend den Grundsätzen des ABS in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt, nämlich bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion durch multiresistente aerobe Gram-negative, insbesondere Carbapenem-resistente, Erreger. CAZ/AVI wird daher in der klinischen Praxis nicht bei denjenigen cIAI, cUTI, HAP/VAP oder Bakteriämien im Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder

HAP/VAP eingesetzt, für die keine begrenzten Behandlungsoptionen bei multiresistenten, aeroben, Gram-negativen Erregern bestehen und die daher keinen Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erforderlich machen (2, 30, 51).

Aufgrund seiner Stellung als Reserveantibiotikum definiert sich das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI im AWG LTO (Modul 3 A, Patientengruppen a1 und a2) wie folgt (Abbildung 4):

- Behandlung von Infektionen aufgrund aerober, Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern.*

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen (1).

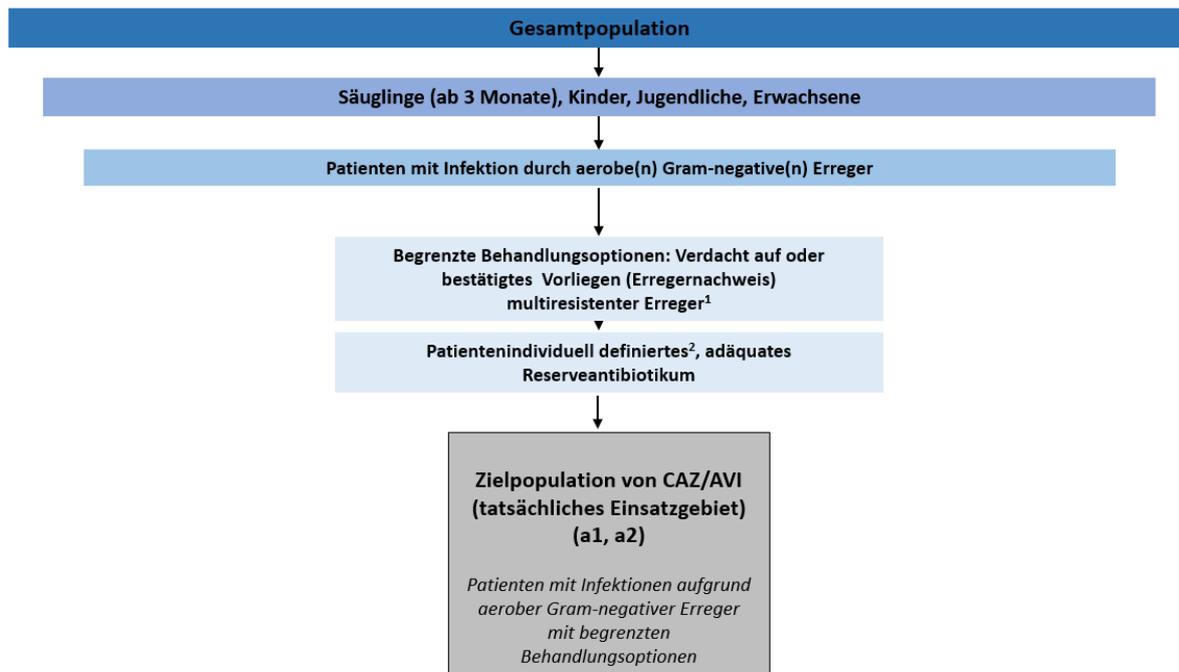


Abbildung 4: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI

¹Grundsätzlich können darüber hinaus zu begrenzten Behandlungsoptionen auch individuelle Patientencharakteristika wie Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen führen.

²Unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums, des (lokalen) Resistenzprofils, des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß des allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms).

Die Kleinbuchstaben bezeichnen die Patientengruppen in den AWG von CAZ/AVI.

CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das vorliegende Modul stellt AWG A dar, die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen. Dieses AWG A enthält keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme und überschneidet sich daher mit den anderen AWG von CAZ/AVI in den Modulen 3 B (cIAI), C (cUTI), D (HAP/VAP) und E (Bakteriämie).

Antibiotikaresistenz erschwert die Behandlung komplizierter Infektionen

Der weltweite Anstieg von Antibiotikaresistenzen ist eine der größten gesundheitlichen Bedrohungen unserer Zeit und eine globale gesellschaftliche Herausforderung. Durch resistente Erreger droht ein Großteil der Behandlungsmöglichkeiten für komplizierte Infektionen wirkungslos zu werden (36).

Insbesondere für Intensivpatienten sind Infektionen mit resistenten Gram-negativen Erregern sehr kritisch, da diese infolge schwerer Grunderkrankungen oder größerer invasiver Eingriffe geschwächt sind. Die Infektionen können daher nur teilweise durch verbesserte krankenhaushygienische Maßnahmen vermieden werden (35). Von Juli 2010 an kam es im Universitätsklinikum Leipzig zum bis dahin größten Ausbruchsgeschehen mit MRGN in Deutschland. Der ursächliche Erreger war eine Carbapenemase-bildende *K. pneumoniae*-Variante, die bis Juni 2012 bei 79 Patienten nachgewiesen wurde. In 7 Fällen war ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Infektion und dem tödlichen Krankheitsverlauf anzunehmen. 2011 starben am Klinikum Bremen-Mitte 3 Früh- bzw. Neugeborene an Infektionen mit einem *K. pneumoniae*-Isolat, das eine ESBL aufwies. Nach kurzzeitiger Schließung und Sanierung der Station wurde diese 2012 wiedereröffnet. Kurze Zeit später verstarben erneut 2 Frühgeborene, bei denen ebenfalls dieser Erreger nachgewiesen wurde. Die neonatologische ITS wurde daraufhin geschlossen (65). 2015 wurden durch den Ausbruch eines 4MRGN-Stamms von *A. baumannii* am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein 31 schwerkranke, zum Teil ältere Intensivpatienten kolonisiert, 18 Patienten starben. Bei 3 dieser Patienten war die Infektion ursächlich für den Tod (66).

Besonderen Leidensdruck lassen Antibiotikaresistenzen bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und deren Angehörigen entstehen. Weltweit sind Infektionskrankheiten nach wie vor eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Kindern. Im Jahr 2015 starben weltweit schätzungsweise 214.000 Neugeborene an arzneimittelresistenten bakteriellen Infektionen (67). Darüber hinaus gibt es kaum Leitlinien und evidenzbasierte Behandlungen, um das gesamte Spektrum lebensbedrohlicher pädiatrischer Infektionen zu bewältigen.

Kinderärzte greifen häufig darauf zurück, nicht zugelassene Medikamente auf der Grundlage klinischer Erfahrung zu verschreiben (67). Eine Zunahme von Infektionen mit multiresistenten Enterobakterien wäre daher auch in der Pädiatrie besorgniserregend, da hier die Therapieoptionen besonders eingeschränkt sind. Insbesondere die Zunahme der Carbapenem-Resistenz ist für die Behandlung von Infektionen im Kindesalter bedrohlich (68). MRGN-Infektionen bei Kindern sind im Vergleich zu Erwachsenen sehr selten, jedoch als sehr kritisch zu sehen, da es sich hier um eine vulnerable Patientengruppe handelt und noch weniger Therapieoptionen als für Erwachsene zugelassen oder verfügbar wären.

Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen hat hohe gesellschaftliche Priorität

Die WHO betont die Bedeutung koordinierter globaler Anstrengungen und nationaler Aktionspläne im Rahmen eines „One Health“-Ansatzes, der Human- und Veterinärmedizin sowie Landwirtschaft und Umwelt umfasst (36, 69).

In Politik und Gesellschaft sowie bei Ärzten und Patienten muss ein stärkeres Bewusstsein für die sachgerechte Anwendung von Antibiotika geschaffen werden, Therapieoptionen müssen erhalten und, z. B. durch geeignete diagnostische Maßnahmen, gezielter eingesetzt werden, und die Erforschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe muss gestärkt werden. Diese Ziele hat das Bundesministerium für Gesundheit zusammen mit den Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft sowie Bildung und Forschung in der überarbeiteten Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ festgeschrieben, die 2015 vom Bundeskabinett verabschiedet wurde. Dazu gehört auch die Überwachung verabreichter Antibiotika und die frühzeitige Erkennung von Resistenzentwicklungen durch Monitoring- und Surveillance-Programme, um u. a. Therapie- und Hygieneempfehlungen an die aktuelle Situation anpassen zu können (70). Eine Fortführung des Projekts ist mit einer Laufzeit von 10 Jahren angesetzt (DART 2030) (71).

Dem hohen Bedarf an neuen Reserveantibiotika wurde auch im „Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AM-VSG)“ 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“ (72). Reserveantibiotika als möglicherweise letzte Therapiemöglichkeit gegen multiresistente Bakterien werden daher auch in der Nutzenbewertung privilegiert behandelt, um einen Anreiz für mehr Forschung und Entwicklung für dringend benötigte Reserveantibiotika zu schaffen. (4).

Zunehmende Verbreitung multiresistenter Erreger

Antibiotika-Resistenzen sind niemals nur ein lokales oder nationales Problem, sondern eine globale Herausforderung, die auch die Gesundheitssysteme erheblich belastet (73). Durch die zunehmende Globalisierung, internationalen Handel, Reisen, Verlegung von Patienten, Medizintourismus und Migration wird die Verbreitung von resistenten Erregern gefördert (36, 74, 75). Das Risiko einer Kolonisation mit ESBL-bildenden Enterobakterien beispielsweise liegt bei Reisen nach Indien und in andere südasiatische Länder bei 75 % (76).

Resistenzvermittelnde Gene, die auf Plasmiden kodiert sind, können leicht zwischen verschiedenen Stämmen derselben Bakterienspezies und auch zwischen verschiedenen Bakterienspezies übertragen werden und sich so ausbreiten. Die Resistenzraten bei Gram-negativen Erregern (wie *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) stiegen in den letzten Jahren europaweit deutlich an (77). Insbesondere *P. aeruginosa* weist eine hohe Anpassungsfähigkeit auf und kann aufgrund seiner verschiedenen intrinsischen Resistenzmechanismen schnell eine Multiresistenz gegen Antibiotika entwickeln (78-81). Daher sind nosokomiale *P. aeruginosa*-Infektionen häufig nur schwer behandelbar und gehen mit einer hohen Morbidität und Letalität einher (78, 81).

Einen signifikanten Anstieg der Antibiotikaresistenz bei *P. aeruginosa* im Verlauf der letzten Jahre zeigt die retrospektive Studie von Yayan et al. (79). Auf Basis der Daten von insgesamt 168 Patienten des Klinikums Wuppertal mit Pneumonie aufgrund von *P. aeruginosa* (Zeitraum von Januar 2004 bis August 2014) wurde die Antibiotikaresistenz ausgewertet. Insbesondere bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (77 Patienten) zeigten die *P. aeruginosa*-Isolate eine hohe Resistenzrate gegen Ceftazidim. Insgesamt wies *P. aeruginosa* eine hohe Resistenz gegen Ciprofloxacin, Levofloxacin, Piperacillin, Imipenem, Piperacillin und Tazobactam, Tobramycin, Gentamicin und Meropenem auf. 19 Patienten starben an einer durch *P. aeruginosa* verursachten nosokomialen Pneumonie, 4 Patienten aufgrund von Infektionen durch multiresistente⁴ *P. aeruginosa* (79). In der retrospektiven Kohortenstudie von Katchanov et al. (119 Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit Nachweis multiresistenter, Carbapenem-resistenter Bakterienisolate, Zeitraum: September 2015-August 2016) wurden Carbapenem-resistente *P. aeruginosa*-Isolate bei 66 Patienten nachgewiesen, damit war *P. aeruginosa* die am häufigsten isolierte Spezies (82).

Betrachtet man die Entwicklung in Deutschland in den letzten 10 Jahren, so zeigen die Zahlen zu ESBL-bildenden Erregern deutlich, wie kritisch die Resistenzsituation betrachtet werden muss. So stieg die ESBL-Prävalenz in Deutschland unter den vom NRZ für gramnegative Krankenhauserreger untersuchten Isolaten von 7,8 % im Jahr 2004 um mehr als das Doppelte an auf 16,6 % im Jahr 2011 mit steigender Tendenz (34). Dabei können häufigere Einsendungen eventuell auch durch ein gestiegenes Problembewusstsein erklärt werden und müssen nicht zwangsläufig auf eine Steigerung der Infektionszahlen hindeuten. Kommt es bei ESBL-Bildnern zum Erwerb einer Carbapenemase (4MRGN), oder werden Carbapenem-resistente Subpopulationen unter Therapie selektioniert, so werden die verfügbaren Therapieoptionen durch den Wegfall der bei Infektionen durch ESBL-Bildner empfohlenen Carbapenem-Antibiotika deutlich eingeschränkt.

⁴ Multiresistenz bei *P. aeruginosa* war in dieser Studie definiert als keine Empfindlichkeit gegenüber ≥ 1 Wirkstoff in ≥ 3 Antibiotika-Kategorien bei der Empfindlichkeitsbestimmung von Isolaten von Patienten mit ambulant oder nosokomial erworbener Lungenentzündung. Die in dieser Untersuchung berücksichtigten Kategorien waren: Aminoglykoside, Carbapeneme, Cephalosporine, Gyrase-Inhibitoren, Penicillin + β -Lactamase-Inhibitoren, Epoxid und Polymyxin.

Resistenz-Surveillance in Deutschland, insbesondere hinsichtlich Carbapenem-Resistenzen

Daten zur Antibiotikaresistenz werden in Deutschland zum einen über verschiedene Surveillance-Programme gesammelt und ausgewertet, an denen Krankenhäuser und Arztpraxen bzw. mikrobiologische Laboratorien auf freiwilliger Basis teilnehmen und Erregernachweise mitteilen. Zum anderen besteht seit 2016 in Deutschland eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) für den Nachweis von Enterobacteriaceae mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante (83). Über die beim RKI angesiedelte Datenbank SurvStat@RKI besteht die Möglichkeit, meldepflichtige Erregernachweise individuell abzufragen (84). Für andere in der Klinik wichtige Gram-negative Erreger mit Carbapenem-Resistenz, wie z. B. *P. aeruginosa*, gilt derzeit noch keine Meldepflicht.

Die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) am RKI sammelt Resistenzinformationen von Laboratorien, die Proben aus medizinischen Versorgungszentren und Arztpraxen mikrobiologisch untersuchen. Die Daten des ARS bilden auch die Grundlage für die Beteiligung Deutschlands an den internationalen Surveillance-Systemen EARS-Net sowie am Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) der WHO (85).

Seit 1995 werden Laboratorien mit entsprechender Expertise als NRZ zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannt und durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) für jeweils einen 3-jährigen Zeitraum berufen. Bei der Entscheidung, welche Referenzzentren berufen werden sollen, werden u. a. Überlegungen zur epidemiologischen Relevanz von Erregern sowie zur Resistenzsituation und zu Maßnahmen des Infektionsschutzes berücksichtigt (86). Das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger ist seit 2009 als Referenzlabor für die Diagnostik von MRGN-Erregern zuständig und bietet kostenlos Untersuchungen zur Abklärung eines Verdachts auf Carbapenemasen bei Enterobacterales, *A. baumannii* und *P. aeruginosa* an (87). Das NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen ist für eine standardisierte Überwachung von Infektionen und Erregern in Krankenhäusern zuständig. Dort wird das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) geführt. Nach Einweisung in die Methodik der Datenerfassung können Krankenhäuser standardisiert und nach Funktionsbereichen getrennt eine Überwachung nosokomialer Infektionen durchführen (88).

Resistenz-Situation in Deutschland

Daten basierend auf der Meldepflicht: In den Jahren 2018 und 2019 wurden auf Grundlage der Meldepflicht 3.953 bzw. 4.705 Nachweise von Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae beim RKI registriert. Für das Jahr 2020 wurden mit 3.546 Fällen weniger Fälle an das RKI übermittelt, als aufgrund der Meldedaten der Vorjahre erwartet wäre (2020 erwartet: 5.416 Fälle) (89). Hierfür sind verschiedene Erklärungen möglich. Aufgrund der COVID-19-Pandemie nahmen die Patientenzahlen in den Krankenhäusern ab, Eingriffe wurden verschoben oder keine Patienten mehr aufgenommen. Zudem wurden verstärkte Hygienemaßnahmen für Krankenhäuser empfohlen. Es gibt allerdings auch Hinweise, dass das Hygienemanagement schlechter ist, wenn Fälle in einem Ausbruchsgeschehen z. B. auf reinen Ausbruchsstationen betreut werden. Durch die hohe Arbeitsbelastung in Krankenhäusern, bei Ärzten oder in

Laboren könnten weniger Infektionen gemeldet und übermittelt worden sein. Die Größe des Einflusses der verschiedenen Faktoren ist unklar (89).

Daten basierend auf der ARS-Datenbank: 2020 lag der Anteil an Carbapenem-Resistenzen entsprechend ARS-Datenbank des RKI im stationären Versorgungsbereich für E. coli bei 0,1 % (Ertapenem-Resistenz), für K. pneumoniae bei 0,4 % (Meropenem-Resistenz) bzw. 1,0 % (Ertapenem-Resistenz). Der Anteil an Imipenem-Resistenzen lag beim Acinetobacter baumannii-Komplex bei 3,3 % und die Meropenem-Resistenz bei 3,0 %. Bei P. aeruginosa lag die Imipenem-Resistenz bei 14,8 % und die Meropenem-Resistenz bei 5,4 % (90).

Daten basierend auf NRZ-Einsendungen: An das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger wurden im Jahr 2020 6.100 Isolate zur Abklärung einer verminderten Carbapenemempfindlichkeit eingesandt. Erstmals war damit ein Rückgang der Einsendezahlen zu verzeichnen. Dies ist wahrscheinlich auf die im Rahmen der durch die COVID-19-Pandemie bedingt geringere Zahl von Hospitalisierungen und eine verstärkte Einhaltung von Hygienemaßnahmen in Kliniken zurückzuführen. Auch der Rückgang der grenzüberschreitenden Reisetätigkeiten sowie eine beeinträchtigte Weiterleitung von Isolaten an das NRZ durch die Überbelastung von Kliniken und Laboren können die Einsendezahlen beeinflusst haben (45). Bei 2.344 Isolaten wurde eine Carbapenemase nachgewiesen. Bei den Enterobacterales (1.567 Carbapenemase-bildende Isolate) war, wie in den Vorjahren auch, OXA-48 die bei weitem am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase in Deutschland (n=417), gefolgt von VIM-1 (n=275), NDM-1 (n=247) und KPC-2 (n=173). OXA-48-Varianten (wie OXA-244 [n=158], OXA-181 [n=73], OXA-162 [n=41] und OXA-232 [n=23]) wurden ebenfalls nachgewiesen. Die Variante OXA-244 ist insofern bemerkenswert, da sie trotz der deutlich geringeren Anzahl von Einsendungen im Vergleich zu den Vorjahren kaum abgenommen hat. Daher ist von einer zunehmenden Verbreitung von OXA-244-bildenden Enterobacterales in Deutschland auszugehen. Bei P. aeruginosa (360 Carbapenemase-bildende Isolate, wobei P. aeruginosa ausschließlich Metallo- β -Lactamasen ausbildet) wurde am häufigsten VIM-2 detektiert (n=245), gefolgt von German Imipenemase (GIM)-1 (n=22). Insgesamt konnten bei P. aeruginosa 7 verschiedene VIM-Varianten, 8 verschiedene IMP-Varianten und die seltenen Metallo- β -Lactamase FIM-1 (n=3) und HMB-1 (n=1) nachgewiesen werden. Das NRZ konnte im Jahr 2020 erneut zahlreiche bislang unbekannte Carbapenemasen (2 neue OXA-Carbapenemasen, 3 neue Metallo- β -Lactamase und eine neue Klasse-A-Carbapenemase) weltweit zum ersten Mal nachweisen. In allen beobachteten Speziesgruppen sind eine zunehmende Diversifizierung von Carbapenemasen und eine Zunahme von Fällen mit mehr als einer Carbapenemase zu beobachten (45).

Nach Einschätzung des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger zeigen die erhobenen Daten deutlich, dass der Nachweis von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase bilden, seit Jahren ansteigt. 2012 wurde bei lediglich 5 Isolaten eine solche Konstellation nachgewiesen, 2016 war dies bereits bei 54 Isolaten der Fall. 2020 lag die Zahl an Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase bei 85 Isolaten. Gemessen an der Gesamtzahl der Einsendungen zur Carbapenemase-Detektion hat sich der relative Anteil an Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase seitdem in etwa verzehnfacht (45).

Daten basierend auf KISS: Das KISS am NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen sammelt u. a. Daten zur MRGN-Prävalenz auf Intensivstationen (ITS-KISS mit 561 teilnehmenden Intensivstationen) und Normalstationen (STATIONS-KISS mit 417 teilnehmenden Normalstationen). Es handelt sich hierbei nicht um eine gezielte Untersuchung zur Kolonisation bzw. Infektion mit MRGN, sondern um Patientenbefunde aus der klinischen Routine der teilnehmenden Einrichtungen (klinische und/oder Screening-Befunde). Das KISS ermöglicht eine systematische und standardisierte Überwachung der wichtigsten multiresistenten Erreger inklusive MRGN (39). In der Publikation von Maechler et al. wurde die MRGN-Prävalenz 2013-2015 ausgewertet. Dabei zeigte sich eine deutlich höhere MRGN-Prävalenz auf Intensivstationen als auf Normalstationen und einen Anstieg insbesondere von 3MRGN-E. coli (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: MRGN-Prävalenz an nosokomialen Infektionen (Anteil Patienten mit MRGN pro 100 Patienten) nach KISS

	Intensivstationen			Normalstationen		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015
3MRGN						
E. coli	0,70	0,72	1,02	0,46	0,37	0,42
K. pneumoniae	0,23	0,22	0,29	0,07	0,08	0,08
P. aeruginosa	0,20	0,19	0,26	0,03	0,04	0,04
4MRGN						
E. coli	0,01	0,01	0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
K. pneumoniae	0,04	0,03	0,04	0,01	< 0,01	0,01
P. aeruginosa	0,17	0,16	0,16	0,02	0,02	0,02
Quelle: Referenzdaten Intensivstation (ITS)-KISS- und STATIONS-KISS-Erreger-Surveillance 2013–2015 gemäß (39) 3/4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen 3/4 Antibiotikagruppen; E. coli: Escherichia coli; KISS: Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.						

In Deutschland ist der Nachweis von Carbapenem-Resistenz wie beschrieben derzeit insgesamt noch selten. Jedoch wurde schon 2012 vom RKI vermutet, dass die steigende Zahl an Einsendungen Carbapenem-resistenter Isolate an das NRZ für gramnegative Krankhauserreger darauf hindeutet, dass sich Deutschland ebenfalls am Beginn einer Zunahme Carbapenem-resistenter K. pneumoniae-Stämme befindet (38). Im europäischen Vergleich variiert insbesondere die Carbapenem-Resistenz von K. pneumoniae-Isolaten sehr stark mit Werten von unter 1 % bis über 50 % in einigen südosteuropäischen Ländern. Auch bei P. aeruginosa variiert die Carbapenem-Resistenz ebenfalls stark zwischen verschiedenen Ländern (<5 %- >50 %) (91). P. aeruginosa ist ein Hauptverursacher nosokomialer Infektionen, der bereits über eine hohe natürliche Resistenz gegenüber einer Mehrzahl der verfügbaren Antibiotika verfügt, so dass jede weitere erworbene Resistenz die Behandlung der betroffenen, typischerweise bereits geschwächten Patientengruppen zusätzlich erschwert. In Deutschland lag der Anteil von invasiven P. aeruginosa-Isolaten mit einer Resistenz gegenüber 3 oder mehr

Antibiotikagruppen im Jahr 2020 bei 6,6 %. Der Anteil getesteter invasiver *P. aeruginosa*-Isolate mit Carbapenemresistenz in Deutschland zeigte zuletzt keine signifikante Veränderung, liegt aber für 2020 mit 13,8 % immer noch im zweistelligen Bereich (siehe auch Tabelle 3-5) (91). Auch wenn die Prävalenz in Deutschland aktuell nicht ansteigt, nehmen die Diversität der nachgewiesenen Carbapenemasen und der relative Anteil an Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase bilden, deutlich zu (45).

Carbapenem-Resistenz droht Behandlungsmöglichkeiten schwerer Infektionen empfindlich einzuschränken

Die derzeit bedrohlichste Entwicklung stellt die weltweite Ausbreitung von Carbapenemasen bei Gram-negativen Bakterien dar. Die Resistenz gegen Reserveantibiotika aus der Klasse der Carbapeneme bedeutet in der Regel auch eine Resistenz gegen fast alle anderen Antibiotikaklassen, sodass im Fall einer Infektion fast alle zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten unwirksam sind (92). Seit 2019 erfolgt beim Nachweis einer Carbapenemase unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenztestung automatisch die Einstufung als 4MRGN (siehe auch Tabelle 3-1) (40). Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobakterien sind v. a. durch den häufig verzögerten Beginn einer wirksamen Behandlung und die limitierte Verfügbarkeit von Behandlungsoptionen mit hoher Mortalität assoziiert (91).

In einer internationalen Surveillance-Studie zur Resistenzsituation bei *E. coli* und *Klebsiella* spp.-Isolaten aus Lateinamerika, USA und Europa zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Carbapenemase-tragenden Isolate von 1,2 % im Jahr 2007 auf 1,8 % in 2009 (93). Die aktuellen Surveillance-Daten des EARS-Net des ECDC, die gemeldete Testergebnisse von invasiven Isolaten (aus Blut und Cerebrospinalflüssigkeit) aus 29 Ländern der Europäischen Union (EU) und des Europäischen Wirtschaftsraumes berücksichtigen, illustrieren ebenfalls die Ausbreitung multiresistenter Erreger (91). Dabei zeigt sich eine hohe Variabilität in der Resistenzsituation abhängig von Erregerart, Antibiotikaklasse und geographischer Region. Bei etlichen Kombinationen von Erregern und Antibiotikaresistenzen lassen sich ein Nord-Süd- und ein West-Ost-Gradient erkennen. Insgesamt zeigten zwar die meisten Kombinationen von Erregern und Antibiotikaresistenzen über den Zeitraum 2016-2020 entweder einen signifikant rückläufigen Trend oder keine signifikante Veränderung in ihren bevölkerungsbasierten Mittelwerten. Eine Ausnahme hiervon stellt allerdings die Carbapenem-Resistenz bei *E. coli* und *K. pneumoniae* dar (91). Hier zeigte sich eine signifikante Zunahme im Beobachtungszeitraum. Deutschland befindet derzeit noch unter den am wenigsten stark betroffenen Ländern. Der Anteil an Resistenzen gegen einzelne Antibiotikaklassen ist in Deutschland jeweils geringer als im bevölkerungsgewichteten Durchschnitt der europäischen Länder (siehe auch Tabelle 3-4). Der Effekt der COVID-19-Pandemie ist auch hier zu beachten. Viele Länder berichteten im Jahr 2020 weniger *E. coli*-Isolate als in vorherigen Jahren, was mit reduzierten Aktivitäten in Gesundheitsbereichen, die nicht im direkten Zusammenhang mit der Pandemie-Bekämpfung stehen, zusammenhängen könnte. Typische mit dem Gesundheitswesen assoziierte Pathogene wie *Acinetobacter* spp. wurden dagegen 2020 in vielen Ländern häufiger beobachtet als in früheren Jahren (91). Bezüglich CRPA liegt Deutschland im Mittelfeld.

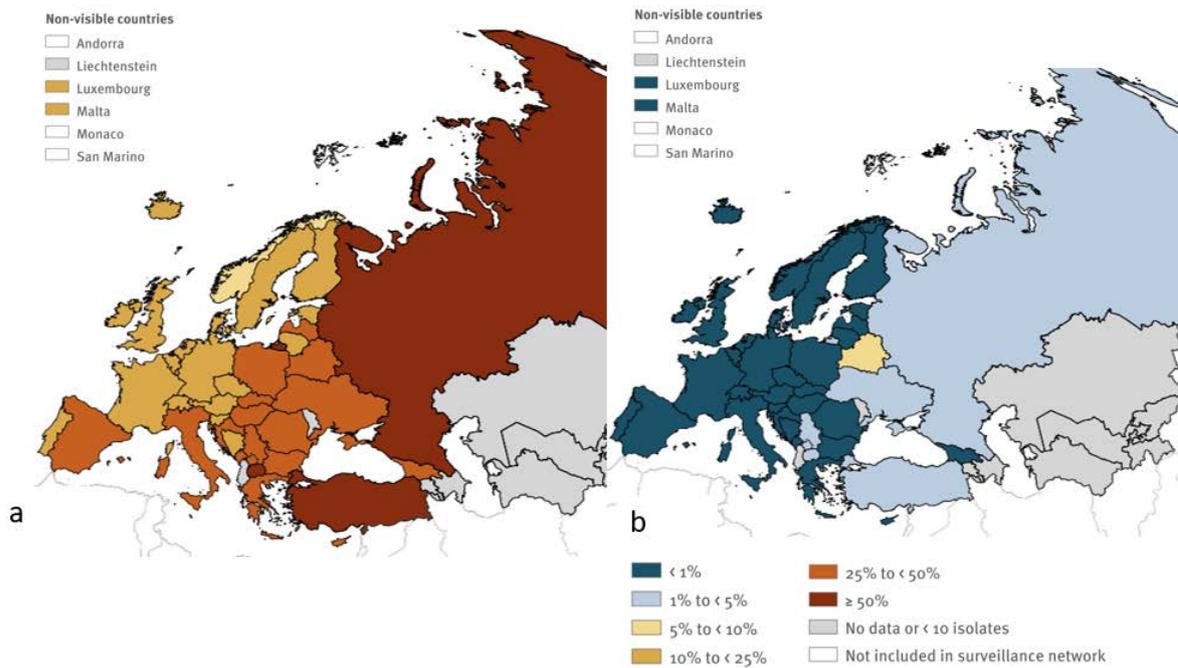


Abbildung 5: Anteil an invasiven E. coli-Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2020
Quelle: nach (91).

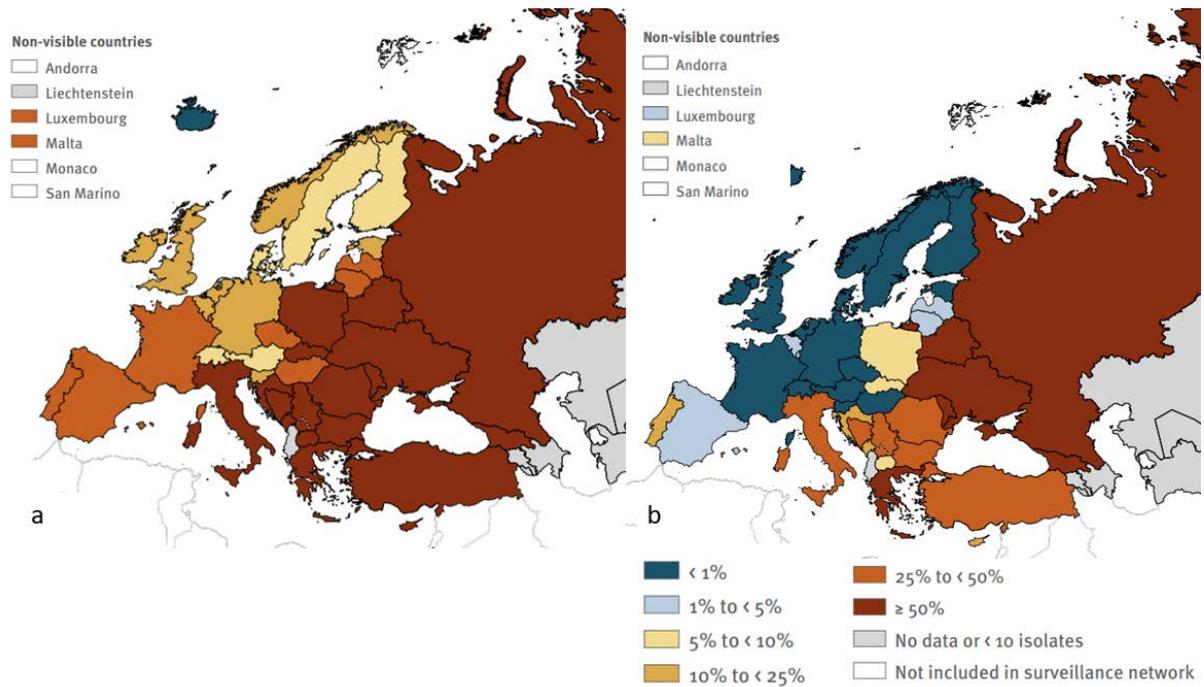


Abbildung 6: Anteil an invasiven *K. pneumoniae*-Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2020

Quelle: nach (91).

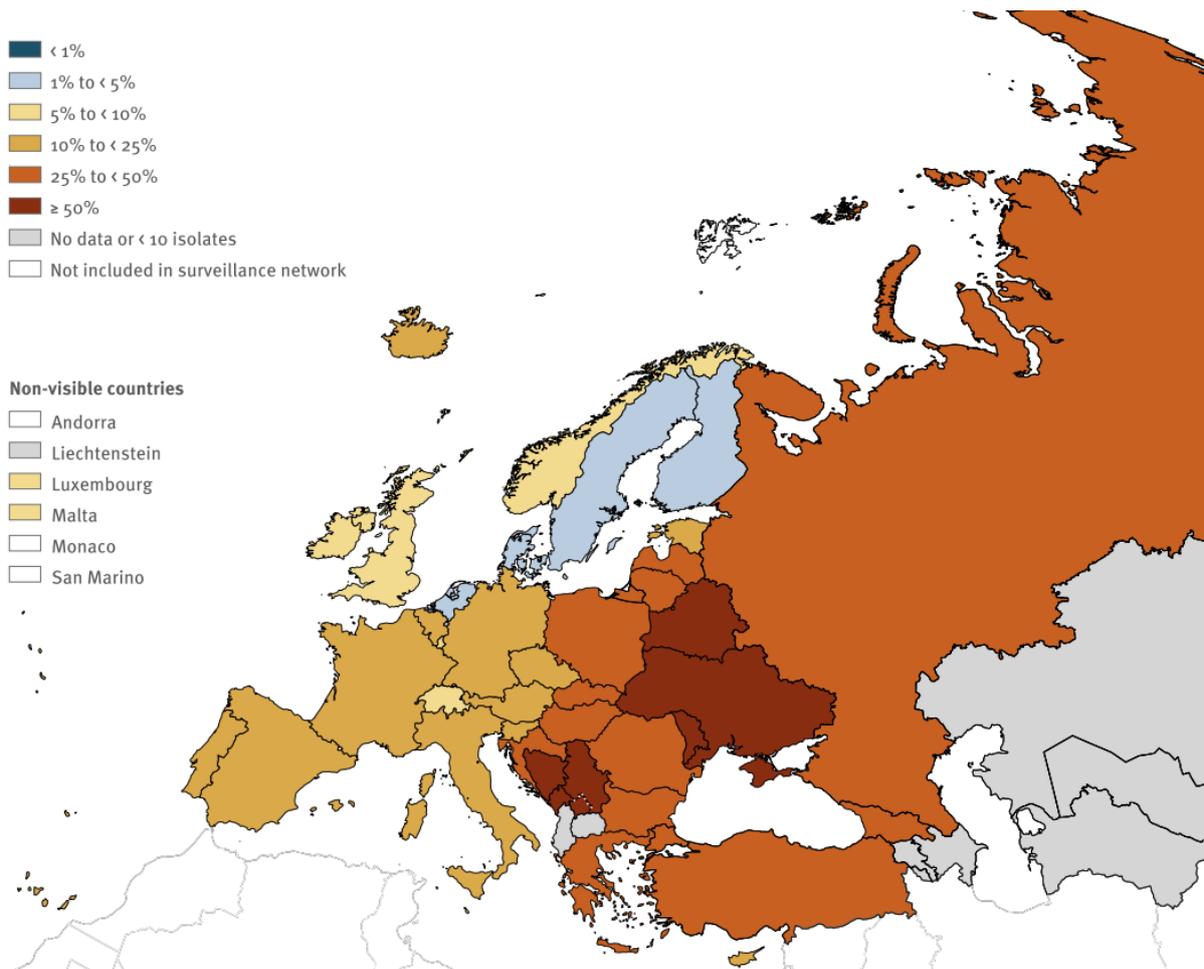


Abbildung 7: Anteil an invasiven *P. aeruginosa*-Isolaten mit Resistenz gegen Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) nach Land im Jahr 2020

Quelle: nach (91).

Auch wenn in Deutschland die derzeit beobachteten Anteile an MRGN-Erregern (noch) gering sind, so ist doch für die Zukunft eine Zunahme zu befürchten, die durch konsequente Beachtung der Regeln des ABS möglichst verhindert werden soll. Basierend auf den für das Jahr 2015 gesammelten Daten des EARS-Net wurde von Cassini et al. eine Abschätzung der Krankheitslast durch Infektionen mit verschiedenen resistenten Erregern vorgenommen, ausgedrückt in behinderungsbereinigten Lebensjahren (DALYs [Disability-adjusted life-years] je 100.000 Einwohner, siehe Abbildung 8). Die Belastung, insbesondere durch Carbapenem-resistente oder Colistin-resistente *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. und *P. aeruginosa*, war in Italien und Griechenland mit Abstand am höchsten. In Deutschland gingen 54.509 Infektionen und 2363 Todesfälle auf resistente Erreger zurück. Die Autoren schätzen, dass etwa 75 % der Gesamtbelastung durch Infektionen mit resistenten Erregern in Europa auf nosokomiale oder healthcare-assoziierte Fälle zurückgeht und betonen die Relevanz zunehmender Antibiotikaresistenz für die Patientensicherheit (73). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die Regeln einer sachgerechten Antibiotikaaanwendung in allen Ländern konsequent einzuhalten. Auch bei vergleichsweise geringen Fallzahlen wie derzeit in

Deutschland darf nicht vergessen werden, dass die Infektion mit einem Carbapenem-resistenten Erreger für die betroffenen Patienten mit einer deutlichen Einschränkung der Therapieoptionen einhergeht und hier ein hoher therapeutischer Bedarf besteht.

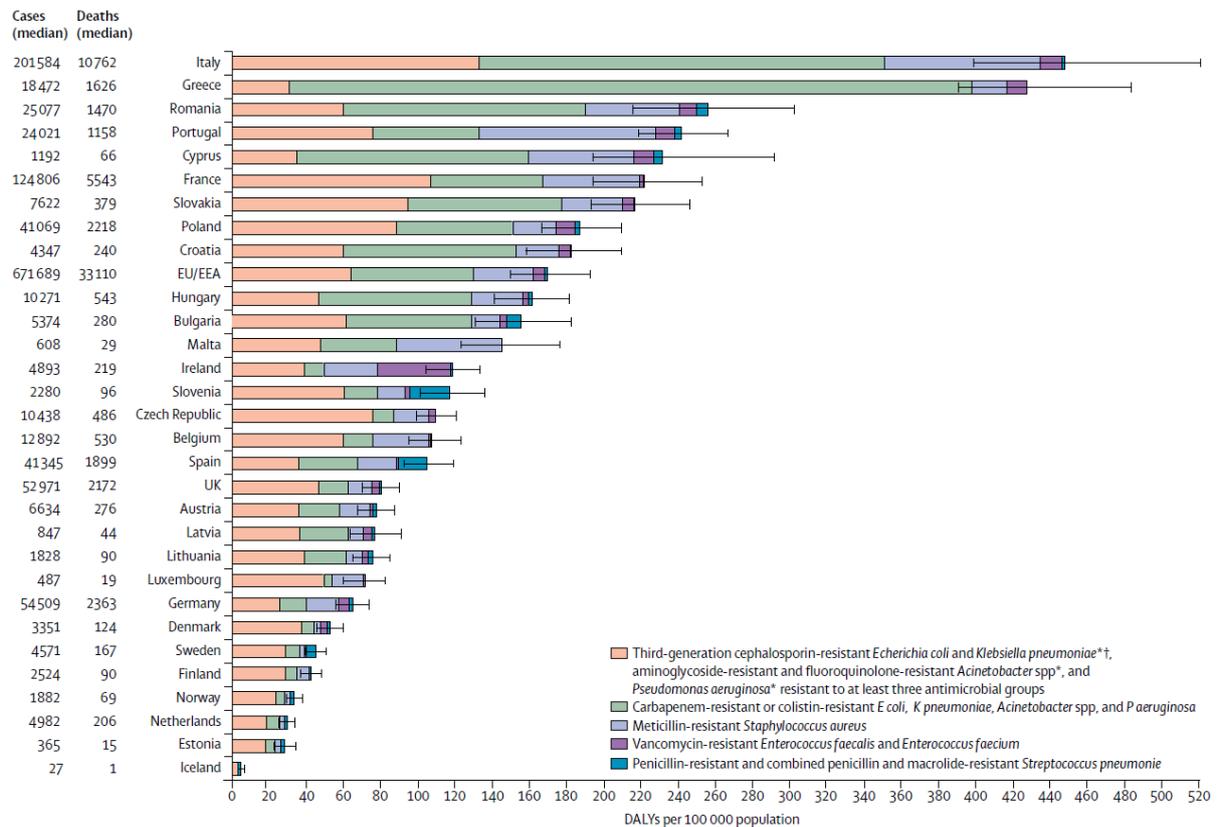


Abbildung 8: Krankheitslast durch Infektionen mit verschiedenen resistenten Krankheitserregern in Europa, gemessen in behinderungsbereinigten Lebensjahren (DALYs, Disability-adjusted life-years) je 100.000 Einwohner in 30 europäischen Ländern basierend auf Daten des EARS-Net für 2015.

Quelle: (73).

Fehlerbalken repräsentieren 95 %-Unsicherheitsintervalle. Keine Daten zu *S. pneumoniae*-Isolaten durch Griechenland berichtet. DALY-Raten sind altersstandardisiert, um den Effekt demographischer Unterschiede zwischen den Ländern zu begrenzen; Fallzahlen und Todesfälle sind nicht altersstandardisiert.

* Ausgenommen Carbapenem- oder Colistin-resistente Isolate.

† Die meisten der im Jahr 2015 an EARS-Net berichteten, gegen Cephalosporine der 3. Generation resistenten *E. coli* (88,6 %)- und *K. pneumoniae* (85,3 %)-Isolate bildeten eine ESBL.

DALY: Disability-adjusted life-year; EARS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network; ESBL: Extended-Spectrum- β -Lactamasen.

Limitationen vorhandener Behandlungsmöglichkeiten

Colistin

Colistin zählt zur alten Antibiotikaklasse der Polymyxine. Diese wurden 1947 eingeführt, aufgrund von Nephro- und Neurotoxizität 1980 zunächst vom Markt genommen und im Zuge der zunehmenden Resistenzentwicklung seit 2012 als „Last-Line“-Antibiotika für MRGN-Infektionen wieder eingeführt (94, 95). Colistin ist in-vitro wirksam gegen sowohl ESBL- als auch Carbapenemase-bildende Enterobacterales, gegen Carbapenem-resistente *A. baumannii*-Stämme und multiresistente *P. aeruginosa*-Isolate. Andere, in der Klinik problematische Gram-negative Erreger wie *Proteus* spp., *Providencia* spp. und *Serratia* spp. sind inhärent resistent. 2015 wurde ein übertragbares Resistenzgen (*mcr-1*) nachgewiesen. Die Ausbreitung einer Colistin-Resistenz könnte die Behandlungsmöglichkeiten in Zukunft deutlich einschränken und stellt grundsätzlich ein Bedrohungspotential dar (95). Insbesondere bei der Anwendung als Monotherapie wurde die de-novo-Entstehung von Resistenzen beobachtet, weshalb die gleichzeitige Anwendung mit einem anderen Antibiotikum auch zur Verhinderung einer Resistenzentwicklung in Betracht gezogen werden sollte (96). Unter Anwendung sehr häufig auftretende Nebenwirkungen sind neurotoxische Symptome wie Parästhesien im Gesicht, Kopfschmerzen und Muskelschwäche sowie Pruritus und Nierenfunktionsstörungen, die sich durch erhöhte Kreatinin- und/ oder Harnstoffwerte im Blut und/ oder verminderte renale Kreatinin-Clearance (CrCL) äußern (94, 96). Entsprechend ist in der Fachinformation als Vorsichtsmaßnahme festgelegt, bei allen Patienten die Nierenfunktion zu Beginn und während der Therapie regelmäßig zu überwachen (96). Neuere Studien bei kritisch kranken Patienten zeigen mit einer Inzidenz, die sich zwischen 14 % und 49 % bewegt, ein erhebliches Ausmaß der Nephrotoxizität (97). Eine randomisierte kontrollierte Studie, die die Nichtunterlegenheit von Colistin gegenüber Meropenem (jeweils in Kombination mit Levofloxacin) bei Patienten mit VAP untersuchte, musste vorzeitig abgebrochen werden, als die Interimsanalyse eine signifikant erhöhte Nephrotoxizität in der Colistin-Gruppe zeigte (98). Die Anwendung von Colistin im Vergleich zu β -Lactam/ β -Lactamase-Inhibitoren bei Patienten mit schweren Infektionen aufgrund von MRGN-Erregern in Bezug auf akute Nierenschädigung und Krankenhaussterblichkeit wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie untersucht (99). Die Kohorte auf Basis der Premier Healthcare Datenbank (repräsentiert etwa 25 % der Entlassungen aus US-Krankenhäusern) umfasste Erwachsene mit einem stationären Aufenthalt zwischen 2016 und 2018. Jeweils 256 Patienten pro Behandlungsgruppe wurden mittels Propensity Scores gematcht. Die Auswertung ergab, dass Patienten, die eine Behandlung mit Colistin erhielten, ein signifikant höheres Risiko für eine akute Nierenschädigung sowie für Sterblichkeit hatten als Patienten, die einen β -Lactam/ β –Lactamase-Inhibitor erhielten (99). Die Inzidenz von Nephrotoxizität im Zusammenhang mit einer Polymyxin-Behandlung wurde von Wagenlehner et al. auf Basis eines systematischen Reviews mit Meta-Analyse untersucht (237 Studien) (100). Übereinstimmend mit anderen Untersuchungen zeigte die Analyse ein signifikant höheres Risiko für Nephrotoxizität unter Polymyxin-Behandlung im Vergleich zu anderen Therapien. Etwa 39 % der mit Polymyxin behandelten Patienten entwickeln eine Nephrotoxizität, 13 % davon weisen eine schwere Nephrotoxizität auf. Dies verdeutlicht den Bedarf an alternativen, weniger toxischen Therapien zur Behandlung von Infektionen aufgrund

von MRGN-Erregern (100). -Colistin hat derzeit keinen offiziellen Reservestatus nach der offiziellen neuen Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

Aminoglykoside

Aminoglykoside (z. B. Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) haben eine geringe therapeutische Breite. Sie sind gut wirksam bei Harnwegsinfekten und Bakteriämie, weisen jedoch nur eine eingeschränkte Gewebepenetration bei Weichteil- und abdominalen Infektionen auf. Limitierend wirken das oto- und nephrotoxische Potential: Alle Aminoglykosid-Antibiotika schädigen die Haarzellen des Innenohrs und die Zellen des proximalen Nierentubulus. Das Risiko für toxische Schäden steigt mit der Dauer der Anwendung (länger als 8 Tage) oder wenn der Patient innerhalb der letzten 6 Wochen vor Beginn der Therapie schon einmal mit einem Aminoglykosid behandelt wurde (25, 44). Aminoglykoside haben derzeit keinen offiziellen Reservestatus nach der offiziellen neuen Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

Tigecyclin

Das Glycylcyclin-Antibiotikum Tigecyclin hat ein breites Wirkspektrum und wirkt auch gegen viele multiresistente Gram-positive und Gram-negative Erreger. *P. aeruginosa* und Erreger der Proteaceae-Gruppe (*Proteus* spp., *Providencia* spp. und *Morganella* spp.) sind hingegen im Allgemeinen nicht empfindlich gegenüber Tigecyclin. Durch seine gute Membrangängigkeit ist Tigecyclin gut geeignet für die Therapie von komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen, erreicht aber nur sehr niedrige Serumspiegel und ist als Monotherapie für die Therapie von bakteriämisch verlaufenden Infektionen somit nicht geeignet (94). Eine im Jahr 2013 durchgeführte Auswertung der Food and Drug Administration (FDA) von 10 klinischen Studien, in denen Tigecyclin ausschließlich in den in den USA zugelassenen Indikationen komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, cIAI und ambulant erworbene Pneumonie eingesetzt wurde, zeigte, dass die Mortalität unter Tigecyclin höher als unter anderen Antibiotika war (2,5 %, 66/2640 Patienten vs. 1,8 %, 48/2628 Patienten). Die Todesfälle waren im Allgemeinen auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung oder eine Verschlechterung der Infektion mit Zunahme von Komplikationen zurückzuführen (101). Eine gepoolte Analyse von 13 Studien zu Tigecyclin im Auftrag der FDA hatte für Patienten mit VAP eine gegenüber den Komparatoren erhöhte Mortalität ergeben, daher erfolgte keine Zulassung von Tigecyclin zur Therapie der HAP. Die einzige, in Deutschland sehr seltene Ausnahme stellt die gezielte Salvage-Therapie von Infektionen mit Carbapenemase-bildenden Enterobakterien oder *A. baumannii* dar, wenn keine besser getesteten Alternativen zur Verfügung stehen. Tigecyclin sollte bei schweren Infektionen in höherer Dosierung (150 mg als Anfangsdosis, danach 75 mg alle 12 Stunden) eingesetzt werden (25, 55). Die Gabe als Teil einer Kombinationstherapie ist angezeigt, insbesondere bei schwerstkranken Patienten. Sehr häufig treten unter Anwendung vorübergehende Übelkeit und Erbrechen auf. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen u. a. Sepsis/septischer Schock, Schwindel, Bauchschmerzen, Pruritus und Ausschlag (102, 103). Tigecyclin hat derzeit keinen Reservestatus nach der offiziellen neuen Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

Fosfomycin

Das Epoxid-Antibiotikum hat ein breites antimikrobielles Spektrum mit Aktivität gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien. Fosfomycin sollte in hoher Dosierung und zur Vermeidung des Risikos einer Resistenzentwicklung unter Therapie immer nur im Rahmen einer Kombinationstherapie gegeben werden. Häufigste Nebenwirkungen unter i. v.-Therapie sind Hypernatriämie und Hypokaliämie, weswegen unter Anwendung die Serum-Elektrolyte zu kontrollieren sind. Dies ist insbesondere relevant bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Ödemneigung oder sekundärem Hyperaldosteronismus (94). Fosfomycin weist zwar positive Eigenschaften wie hohe Wirkspiegel, sehr gute Penetration in Muskel, Lunge, Knochen, Liquor und Biofilme sowie fehlende Ototoxizität und Nephrotoxizität auf, jedoch wurde mit steigender Zahl von Verordnungen ein Anstieg der Resistenzrate bei ESBL-positiven *E. coli*-Stämmen gegenüber Fosfomycin berichtet, was die Anwendung in Zukunft beschränken könnte (25). 2020 empfahl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Fosfomycin intravenös nur noch zur Behandlung bestimmter schwerer Infektionen einzusetzen, wenn andere Antibiotika nicht geeignet sind (104, 105). Fosfomycin hat derzeit keinen Reservestatus nach der offiziellen neuen Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

Ceftolozan/Tazobactam

Ceftolozan/Tazobactam ist ein Kombinationspräparat aus einem Cephalosporin und einem β -Lactam- β -Lactamase-Inhibitor und ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit cIAI, akuter Pyelonephritis und cUTI sowie HAP und VAP. Für pädiatrische Patienten ist Ceftolozan/Tazobactam nicht zugelassen. Tazobactam hemmt zahlreiche Klasse-A- β -Lactamasen einschließlich Cefotaxime-M (CTX-M), Sulphydrial variable (SHV) und Temoniera (TEM), ist aber unwirksam gegen Ampicillinase C (AmpC)-Enzyme von Enterobacteriaceae, Serin-basierte Carbapenemasen (z. B. KPC), Metallo- β -Lactamasen und Klasse-D- β -Lactamasen (z. B. OXA). Damit werden ESBL-Bildner erfasst, gegen Carbapenemase-Bildner ist keine Wirksamkeit zu erwarten. Die häufigsten Nebenwirkungen in den klinischen Studien waren Übelkeit, Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhoe und Fieber (106). Ceftolozan/Tazobactam hat derzeit den Reservestatus nach der offiziellen neuen Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

Cefiderocol

Das Siderophor-Cephalosporin hat ein breites Wirkspektrum gegen aerobe Gram-negative Erreger. Cefiderocol ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe Gram-negative Erregern, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (107). Für pädiatrische Patienten ist Cefiderocol nicht zugelassen. Cefiderocol zeigte in einer klinischen Studie bei Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Gram-negative Bakterien eine erhöhte Gesamtmortalität im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie (56). In der Cefiderocol-Gruppe bestand dabei ein Zusammenhang zwischen Mortalität und einer Infektion mit *Acinetobacter* spp. Die Ursache der höheren Mortalität konnte nicht festgestellt werden (96). Cefiderocol hat derzeit den Reservestatus nach der offiziellen neuen Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist ein Kombinationspräparat aus dem β -Lactamase-Inhibitor Relebactam und dem Carbapenem Imipenem zusammen mit dem Dehydropeptidase-I-Inhibitor Cilastatin und ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit HAP/VAP, Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP/VAP besteht oder vermutet wird sowie zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen (106). Für pädiatrische Patienten ist Imipenem/Cilastatin/Relebactam nicht zugelassen. Relebactam ist ein Inhibitor von Enzymen der Ambler Klassen A und C, inklusive KPC und ESBLs, sowie AmpC-Typ- β -Lactamase, einschließlich von *Pseudomonas* induzierte Cephalosporinase. Imipenem/Cilastatin/Relebactam zeigt keine Wirksamkeit gegen MBL (108, 109) sowie begrenzte oder keine Wirkung gegen CRE-bildende OXA-48-ähnliche Enzyme (56). Da OXA-48 die bei weitem am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase bei Enterobacterales in Deutschland darstellt, limitiert dies den Einsatz erheblich. Imipenem/Cilastatin/Relebactam hat derzeit den Reservestatus nach der offiziellen neuen Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

Dringender Bedarf an Reserveantibiotika gegen Infektionen durch multiresistente Gram-negative Erreger

Die Behandlungsmöglichkeiten sind gerade bei Infektionen mit 4MRGN extrem limitiert, sodass ein dringender Bedarf an wirksamen Therapiemöglichkeiten mit einem günstigen Sicherheitsprofil besteht. Die Anteile von initialem Therapieversagen bei Verdacht auf Infektionen mit MRGN-Erregern sind hoch (cIAI bis zu 36,4 %; cUTI bis zu 27,3 % und HAP/VAP bis zu 77,2 % in Asien bzw. 31,0 % in Europa) und spiegeln sich in erhöhter Mortalität und Morbidität wider (110-113). Die Datenlage lässt in Zukunft einen weiteren Anstieg in der Häufigkeit von MRGN-Erregern befürchten, sodass neben dem sorgsam und sachgerechten Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung einer Resistenzbegünstigung die Entwicklung neuer Therapiealternativen höchste Priorität hat. Zudem hat die Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika in den letzten 30 Jahren abgenommen, die geringe Anzahl neuer Antibiotika in den Produkt Pipelines steht im Kontrast zur zunehmenden Resistenzentwicklung (114, 115). Förderprogramme auf nationaler und internationaler Ebene wie der „Action Plan against Antimicrobial Resistance“ der EU-Kommission sowie „Global Antibiotic Research & Development Partnership“ der WHO sind Ansätze, dieser Entwicklung entgegenzuwirken und die Rahmenbedingungen für die Entwicklung neuer Antibiotika gegen multiresistente Erreger zu verbessern (116).

In diesem Sinne wurde auch mit dem Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-FGK), das im März 2020 vom Deutschen Bundestag beschlossen wurde, festgelegt, dass für Reserveantibiotika ein Zusatznutzen als belegt gelten soll (117). Das nationale und internationale Interesse und die Beteiligung verschiedener Organisationen an der Thematik zeigen, wie wichtig die Antibiotika-Entwicklung, insbesondere im Bereich 3MRGN/4MRGN-Erreger, ist. Den Ärzten müssen, gerade bei Vorliegen multipler Resistenzen bzw. dem Risiko einer zukünftigen Resistenzentwicklung, mehrere und möglichst auch Antibiotika mit verschiedenen Wirkungsmechanismen und akzeptablem Sicherheitsprofil zur Verfügung stehen, um eine erfolgreiche Behandlung

sicherzustellen. Auch das Risiko einer Resistenzentwicklung durch Selektionsdruck unter Therapie, insbesondere bei langer oder wiederholter Antibiotikagabe, ist zu berücksichtigen. Bei der Therapieentscheidung müssen Begleitmedikation und Komorbiditäten der Patienten sowie die lokale Resistenzsituation, das lokale Erregerspektrum und die Erregersensibilität berücksichtigt werden (25). Hier ist CAZ/AVI als Reserveantibiotikum für Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen eine wichtige Therapieoption.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch CAZ/AVI

CAZ/AVI ist ein Kombinationspräparat aus dem Cephalosporin-Antibiotikum Ceftazidim und dem Nicht- β -Lactam- β -Lactamase-Inhibitor Avibactam, der ein breiteres Inhibitionsspektrum aufweist als herkömmliche β -Lactamase-Inhibitoren. Avibactam hemmt β -Lactamasen der Klassen A (wie ESBL und KPC-Carbapenemasen), AmpC sowie einige Enzyme der Klasse D (z. B. OXA-48). Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo- β -Lactamasen). Durch seine Wirksamkeit gegen AmpC-Enzyme, ESBL und in der Klinik relevante Carbapenemasen wie KPC und OXA-48 bietet Avibactam Schutz vor einer Vielzahl von β -Lactamase-vermittelten Resistenzmechanismen (siehe auch Modul 2).

Die Studiendaten zeigen die Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen eine Vielzahl Gram-negativer Erreger bei gleichzeitig guter Verträglichkeit in den Indikationen cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie (1, 118-122). In der Phase-III-Studie REPRISE wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von CAZ/AVI gegenüber bestverfügbarer Vergleichstherapie bei Patienten mit cUTI und cIAI durch Ceftazidim-resistente Enterobacteriaceae oder *P. aeruginosa* untersucht (118). In dieser Studie waren zudem insgesamt 14 Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger eingeschlossen, davon 9 Nicht-Metallo- β -Lactamase-Bildner. Alle 8 Patienten im CAZ/AVI-Arm, die mit Carbapenemase-Bildnern infiziert waren (darunter auch die 4 Patienten, die mit Metallo- β -Lactamasen-Bildnern infiziert waren), zeigten ein klinisches Ansprechen, wobei jene 4 Patienten, deren Erreger Metallo- β -Lactamasen exprimierten, ein unzureichendes mikrobiologisches Ansprechen aufwiesen (123). Abgesehen von Metallo- β -Lactamasen, die nicht im Wirkspektrum von Avibactam liegen, unterstreicht die Evidenz aus in-vitro-Untersuchungen an Erregerisolaten von Patienten mit unterschiedlichen Infektionen die Wirksamkeit von CAZ/AVI auch gegen Carbapenem-resistente Erreger (124-129).

Die Studie von Kazmierczak et al. (Globale INFORM-Surveillance 2012-2015) zur Untersuchung der in-vitro-Aktivität von CAZ/AVI gegen Enterobacterales aus europäischen Ländern wurde an 96 Zentren in 18 Europäischen Ländern durchgeführt. Von den 24.750 gewonnenen Isolaten zeigten 99,4 % eine Empfindlichkeit gegenüber CAZ/AVI. 99,9 % der CAZ/AVI-empfindlichen Isolate waren MBL-negativ, 9,2 % MBL-positiv und 96,7 % MDR. Bei 8.184 Isolaten handelte es sich um *E. coli*, bei 6.719 um *K. pneumoniae*. (128). Die in-vitro-Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen 1.992 Carbapenemase-bildende Enterobacterales- und 784 Carbapenemase-bildende *Pseudomonas*-Isolate aus Afrika, Asien, Europa und Lateinamerika wurde 2016-2018 in einer Studie von Kiratisin et al. untersucht. Aus den europäischen Daten ergab sich, dass 99,4 % der Carbapenemase-bildenden, aber MBL-negativen Enterobacterales empfindlich gegenüber CAZ/AVI waren (98,5 % sensibel bei KPC-

Bildnern). 91,4 % der Carbapenemase-bildenden, aber MBL-negativen *P. aeruginosa*-Isolate waren empfindlich gegenüber CAZ/AVI (130). Die Studie von Sader et al. verglich die in-vitro-Aktivität von CAZ/AVI und Ceftolozan-Tazobactam gegen Gram-negative Bakterien. Diese Bakterien wurden an 70 medizinischen Zentren in den USA (2017-2018) aus an Pneumonie erkrankten Patienten isoliert, bei 3.269 handelte es sich um Enterobacterales, bei 2.215 um *P. aeruginosa*. Insgesamt zeigten 99,9 % der Enterobacterales eine Empfindlichkeit gegenüber CAZ/AVI. 100 % der *K. pneumoniae*- und *E. coli*-Isolate waren empfindlich gegenüber CAZ/AVI. Von 285 ESBL-Bildnern waren 100 %, von 79 CRE 97,5 % empfindlich gegenüber CAZ/AVI. Von den untersuchten *P. aeruginosa*-Isolaten zeigten insgesamt 96 % eine Empfindlichkeit gegenüber CAZ/AVI. Hiervon waren 83,5 % MDR und 78,2 % XDR (131).

Ebenso zeigen Fallserien, dass CAZ/AVI in der klinischen Praxis bei Patienten mit Infektionen durch CRE und CRPA zielgerichtet und wirksam zum Einsatz kommt. In einer retrospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie von Jorgensen et al. wurden die Daten und klinischen Ergebnisse von 203 Patienten untersucht, die zwischen 2015 und 2019 in den USA mit CAZ/AVI behandelt worden waren. Am häufigsten waren Infektionen der Atemwege vertreten (37,4 %), gefolgt von Harnwegsinfektionen (UTI) (19,7 %) und IAI (18,7 %); 10,8 % der Patienten wiesen eine Bakteriämie auf. 117 (57,6 %) bzw. 63 (31,0 %) der Infektionen wurden durch Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae bzw. *Pseudomonas* spp. hervorgerufen. Die Mehrzahl der Patienten 135 (63,5 %) wurde mit CAZ/AVI als Monotherapie behandelt; bei 25 % der Patienten mit Atemwegsinfektionen erfolgte zusätzlich eine inhalative Therapie mit Tobramycin oder Colistin. CAZ/AVI zeigte sich in dieser Studie mit 8,4 % potenziell behandlungsbedingter Nebenwirkungen sowie einer 30-Tage-Überlebensrate von 82,8 % und klinischem Ansprechen bei 70,9 % der Patienten als verträgliche und wirksame Behandlungsoption bei Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae bzw. *Pseudomonas* spp. (132). In der multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie von Karaiskos et al. (133) an 14 griechischen Kliniken (2018-2019) wurden 147 Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente *K. pneumoniae* (140 KPC- und 7 OXA-48-Bildner) untersucht. 64,6 % der Patienten (n=95) hatten eine Bakteriämie, 34 % (n=50) einen septischen Schock. Nach gezielter CAZ/AVI-Therapie betrug die 28-Tage-Letalität in der Gesamtpopulation 20 %. Die 28-Tage-Letalität unter den 71 mit CAZ/AVI behandelten Bakteriämie-Patienten (separat zur Gesamtstudienpopulation ausgewertet) war mit 18 % signifikant niedriger als in Kontrollgruppe (41 %), in der die Patienten (n=71) andere Therapieregime (überwiegend Colistin, Aminoglycoside, Tigecyclin) erhielten (133). Daten im Vergleich zu Colistin stehen aus einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie zur Verfügung, in der die Wirksamkeit von CAZ/AVI oder Colistin in der Behandlung von Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae untersucht wurde. Die multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie von van Duin et al. an 8 US-Kliniken untersuchte 137 Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente *K. pneumoniae* und Colistin- oder CAZ/AVI-basierter Initialtherapie. 46 % der Patienten hatten eine Bakteriämie (n=63), 22 % (n=30) eine Pneumonie und 19 % (n=14) eine Harnwegsinfektion. Die 30-Tage-Letalität war bei den 38 Patienten unter CAZ/AVI mit 9 % signifikant geringer als unter Colistin (32 %). Ebenso zeigte sich die Überlegenheit von CAZ/AVI hinsichtlich Nierenverträglichkeit (Abbildung 9 und Abbildung 10) (134). Patienten mit Infektion durch CRPA wurden in der retrospektiven

observationellen Studie von Chen et al. untersucht (135). Von 136 Patienten mit CRPA-Infektion wurden 51 mit CAZ/AVI, 85 mit Colistin behandelt. Die 14-Tage-Mortalität war unter Behandlung mit CAZ/AVI signifikant geringer (5,9 %) als unter Colistin-Behandlung (27,1 %), ebenso die 30-Tage-Mortalität (13,7 % bzw. 47,1 %) (135). Eine von Soriano et al. publizierte systematische Literaturrecherche zum Einsatz von CAZ/AVI bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen bietet zudem einen Überblick über die publizierten Real World-Erfahrungen mit CAZ/AVI seit 2015 bis zum Februar 2021 (136). Für Kinder über 3 Monaten gibt es nur Einzelfallberichte, aber keine Fallserien für CAZ/AVI.

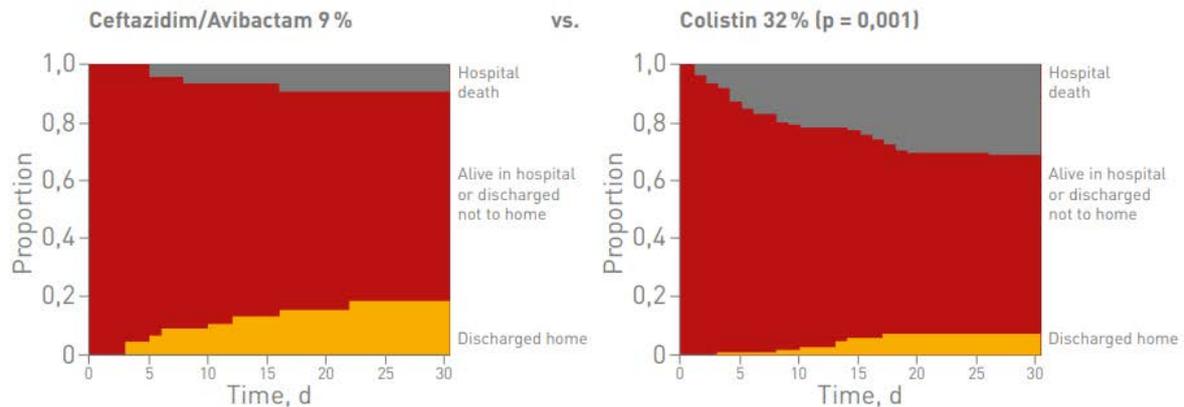


Abbildung 9: Eigene Darstellung der Ergebnisse der Studie von van Duin et al. (Letalität) Bei Patienten, die mit CAZ/AVI behandelt wurden, lag die 30-Tage-Letalität mit 9 % signifikant niedriger als bei Colistin-behandelten Patienten, die eine Letalitätsrate von 32 % aufwiesen.

Quelle: nach (134).

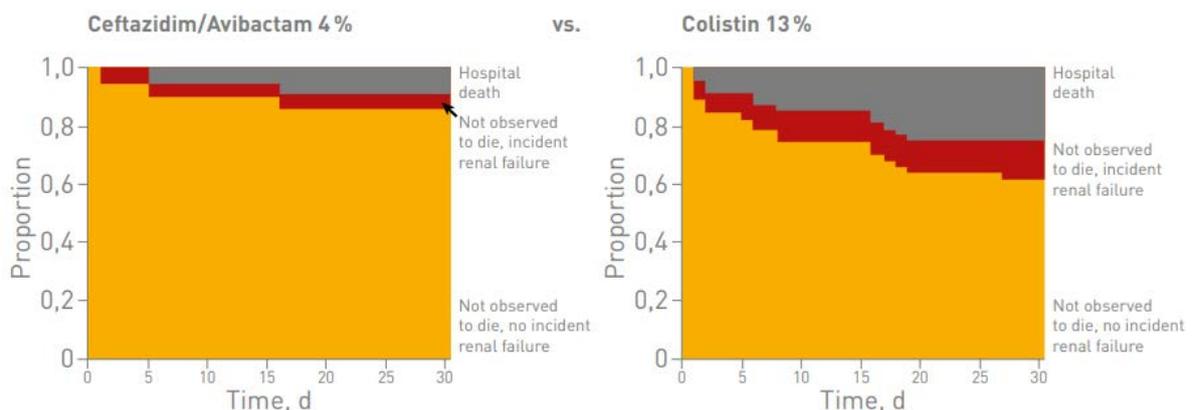


Abbildung 10: Eigene Darstellung der Ergebnisse der Studie von van Duin et al. (Nierenversagen)

Die Wahrscheinlichkeit eines besseren Therapieergebnisses mit CAZ/AVI lag bei 64 %. Die Rate an Nierenversagen unter den überlebenden Patienten lag bei 4 % für CAZ/AVI im Vergleich zu 13 % für Colistin.

Quelle: nach (134).

In der nicht abschließenden Liste des RKI von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V sind unter anderem folgende Erreger enthalten (5):

- E. coli (resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen),
- E. coli (Carbapenem-resistent),
- Klebsiella spp. (resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen),
- Klebsiella spp. (Carbapenem-resistent),
- CRPA.

Das Wirkspektrum von CAZ/AVI umfasst Enterobacterales (Carbapenem-resistent, Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) sowie CRPA und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind. Daten aus der klinischen Praxis und Leitlinien-Empfehlungen zeigen, dass CAZ/AVI nur bei 4MRGN-Erregern zum Einsatz kommt.

Durch die Kombination mit Avibactam besitzt Ceftazidim eine therapeutische Wirksamkeit auch bei Vorliegen von Carbapenemasen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und stellt somit eine relevante Therapieoption dar, wenn Carbapeneme bei der Behandlung von Infektionen durch 4MRGN versagen. CAZ/AVI ist somit eine wirksame und gut verträgliche Therapie zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen, insbesondere bei vorliegender Carbapenem-Resistenz, und hilft, den dringenden Bedarf an einer antibiotischen Therapieoption in diesen Fällen zu decken. Insbesondere für Kinder als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe ist die Verfügbarkeit geeigneter Arzneimittel sehr wichtig. Unter den Antibiotika mit anerkanntem Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V ist CAZ/AVI das einzige mit einer Zulassung für pädiatrische Patienten.

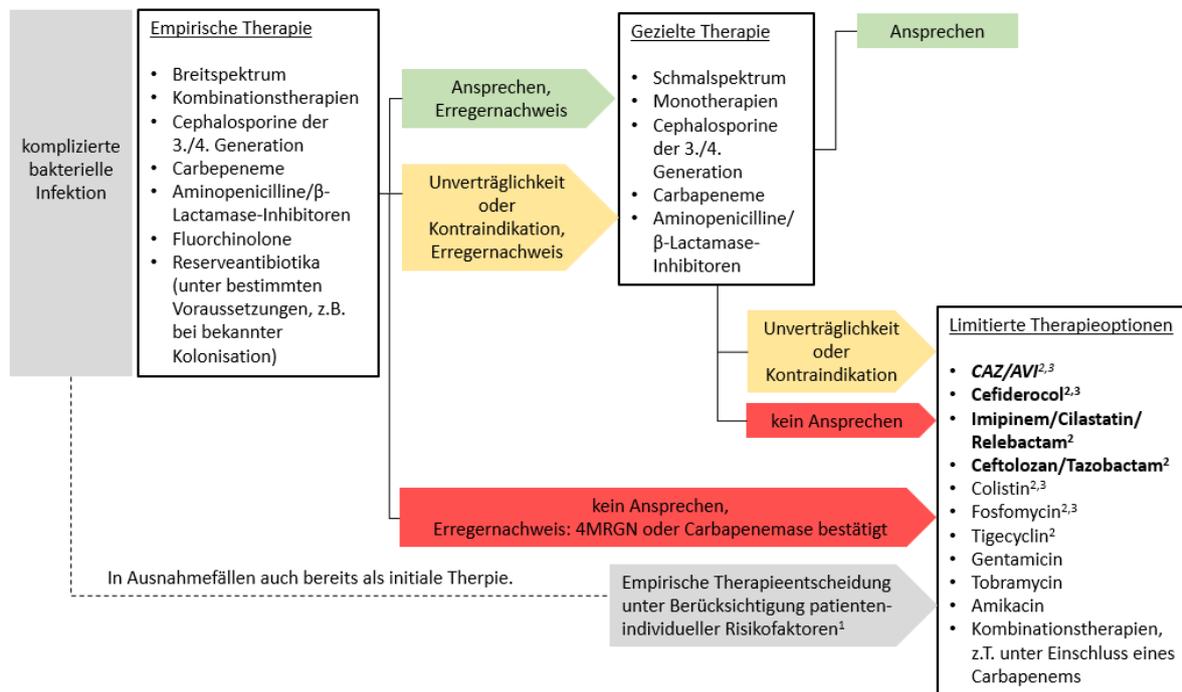


Abbildung 11: Eigene Darstellung: Einordnung von CAZ/AVI in die Therapielandschaft bei Behandlung komplizierter bakterieller Infektionen.

Die Auswahl der jeweiligen Therapieoptionen erfolgt in Abhängigkeit von der zu behandelnden Infektion, dem jeweiligen Erregerspektrum, der lokalen Resistenzsituation sowie den individuellen Bedürfnissen des Patienten (z. B. Risikofaktoren für multiresistente Erreger, Komorbiditäten, Begleittherapien).

¹Gegebenenfalls Deeskalation nach Erregernachweis.

²Reservestatus entsprechend AWARe Klassifikation 2021, ³EML 2021.

Fett: Reservestatus entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V.

4MRGN: Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen; CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Für die weitgefaste Zielpopulation im AWG A „LTO“ – Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen – liegen nur begrenzt epidemiologischen Daten aus unterschiedlichen öffentlichen Quellen vor. Diese geben nur bedingt Aufschluss über Prävalenz und Inzidenz im Sinne von Patienten- und Fallzahlen in absoluter Höhe für Infektionen durch bei CAZ/AVI relevanten multi-resistenten Erregern. Es existiert in Deutschland kein vollständiges, verbindliches Register für Patienten mit allen Arten von bakteriellen Infektionen, die durch nicht-resistente oder (multi-)resistente Erreger verursacht werden. Vorhandene und teilweise bereits oben genannte Datensammlungen vor allem zur Resistenzsurveillance liefern nur indirekt eine Möglichkeit der Abschätzung der absoluten Patienten- und Fallzahlen pro Jahr. In manchen Datensammlungen wird die Dokumentation und Hochrechnung dadurch erschwert, dass es für Reserveantibiotikabehandlungen weder Kodierungen für Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB), für Zusatzentgelte oder Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Kodierungen, noch verbindliche Eingabe von Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (ATC)-Codes im Krankenhaus im Rahmen der Diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG)-Abrechnungssysteme gibt. So genannte Nebendiagnosecodes gemäß der KRINKO/EUCAST Klassifizierung (40) zu multiresistenten Erregern (U81.xxx Codes zu multiresistenten Erregern; mit ! Ausrufezeichen) sind im deutschen Abrechnungssystem verpflichtend anzugeben und können mit wenigen Einschränkungen daher grundsätzlich für die Ermittlung von Fallzahlen mit multiresistenten Erregern verwendet werden. Sie müssen jedoch mit den Kodierungen der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) zu klinischen Diagnosen von tatsächlich behandelbaren Infektionen verknüpft werden, um die Patienten- und Fallzahl abzuschätzen, was nicht in allen Datenbanken möglich ist.

Bereits in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 beschriebene Systeme und Datenbanken der Resistenz-Surveillance, z. B. das NRZ für gram-negative Krankenhauserreger, die gesetzlichen Meldepflichten für gewisse multiresistente Erreger gemäß des Infektionsschutzgesetzes, das ARS-System, sowie das KISS-System beziehen sich entweder nur auf Labordaten, nur auf manche der Carbapenem-resistenten Erreger mit bekannten Verzerrungen bei der Dokumentation, sind nur freiwillig, nicht vollständig und/oder nicht repräsentativ. Daher wurde hier auf die detaillierte Darstellung epidemiologischer Daten dieser Quellen verzichtet.

Zur Abschätzung der Epidemiologie und zur Berechnung der Zielpopulation von CAZ/AVI wurde eine Studie auf Basis der DRG-Diagnosestatistik des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) und zweier Versorgungsdatenbanken durchgeführt.

Folgende drei Datengrundlagen wurden betrachtet und sind im Folgenden genauer beschrieben:

- (1) *Diagnosedaten aus dem Abrechnungssystem der Gesetzlichen Krankenkassen mit den Krankenhäusern (G-DRG) des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS)*
- (2) *Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig (GFL) und*
- (3) *Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank der INMED GmbH (BM-DB)*

Datenquellen:

- (1) *Diagnosedaten aus dem Abrechnungssystem der Gesetzlichen Krankenkassen mit den Krankenhäusern (G-DRG) des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS)*

Im Rahmen der Abrechnung von Erstattungsleistungen der Krankenhäuser mit den Gesetzlichen Krankenkassen im G-DRG-System (Diagnosebezogene Fallgruppen, German Diagnosis Related Group) werden nach ICD-10-GM neben Primär Diagnosen auch Informationen, die eine Erkrankung näher beschreiben oder deren Schweregrad abgrenzen, über sogenannte Schlüsselnummern für besondere Zwecke (Sekundärcodes) übermittelt. Im Zusammenhang mit Infektionserkrankungen sind hier insbesondere Sekundärcodes der Gruppen U80.XX!-U85.XX! von Interesse, da sie Angaben zu nachgewiesenen Antibiotikaresistenzen der beteiligten Erreger liefern. Diese Abrechnungsdaten werden gemäß §21 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) erhoben und jährlich an das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) übermittelt. Sie sind öffentlich z. B. über die Gesundheitsberichterstattung des Bundes verfügbar, bzw. können angefordert und ausgewertet werden. Als Gesamterhebung aller im G-DRG-System abgerechneten Fälle ist dieser Datensatz nicht durch mit Stichproben möglicherweise verbundenen Fehler (mangelnde Repräsentativität, ungenaue Hochrechnungsfaktoren) belastet.

Im Rahmen dieses Dossiers sind zur Beschreibung der Epidemiologie der Zielpopulation von CAZ/AVI die Sekundär Diagnosecodes der Gruppen U81.40!-U81.48! (Enterobakterien mit Multiresistenz 4MRGN) sowie der Gruppe U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN) relevant. Im Jahr 2019 wurden unter der Sekundärcodierung U81.40!-U81.48! 5.790 Fälle mit 4MRGN-Enterobakterien registriert. Unter der Sekundärcodierung U81.50! waren es 6.073 Fälle unter Beteiligung von 4MRGN-Pseudomonaden (Tabelle 3-12).

Allerdings können diese Zahlen, auch wenn sie eine Annäherung an die Fallzahlen ermöglichen, nicht direkt verwendet werden, da sie auch Fälle enthalten, die neben der Kodierung des 4MRGN-Erregers keine klinische Infektion kodiert wurde und somit von einer

bloßen Kolonisation des Patienten (Keimträger) ausgegangen werden muss. Die DESTATIS-Datenbank ermöglicht keine Verknüpfung dieser U81.XX Kodierungen der 4MRGN-Erreger mit tatsächlich klinisch diagnostizierten Infektionen. Besonders für die organspezifischen Indikationen können die DESTATIS-Daten daher keine Information zu den tatsächlichen behandelbaren Infektionen mit 4MRGN-Erregern liefern, aber auch innerhalb der LTO-Population eine Abgrenzung zu reinen Keimträgern oder eine Bestimmung von Mehrfachinfektionen nicht möglich. DESTATIS ermöglicht generell nur eine reine Abfrage der Anzahl von Fällen einer bestimmten ICD-10 Kodierung, aber nicht die Zusammenführung von mehreren Haupt- und Sekundär-codes eines Patienten. Außerdem erlaubt die Datenstruktur nur eine Bestimmung von Fällen, nicht aber von Patienten pro Jahr. Die reinen Keimträger (Kolonisationen) lassen sich aus den entsprechenden Kodierungen (Z-Codes) dadurch ebenfalls nicht bestimmen, da ein zunächst als Keimträger kodierter Patient im Laufe der Zeit eine behandelbare Infektion im Krankenhaus entwickeln kann. Die Fälle mit Z-Codes alleingegenommen aus DESTATIS sind daher zu hoch und unrealistisch.

Vorteile von DESTATIS sind jedoch die Vollerfassung aller kodierten Fälle sämtlicher nach DRG abrechnender Krankenhäuser in Deutschland. Dies ist besonders für die wenigen in den pädiatrischen Altersgruppen auftretenden Fälle von Bedeutung. Andererseits ermöglicht DESTATIS aber nur Abfragen zu Alterskategorien von <1 Jahr, 1-5 Jahre und dann in 5-Jahresschritten, was wiederum nicht exakt den Altersgruppen der Zulassung von CAZ/AVI entspricht. Trotz allem können die prozentuellen Anteile an 4MRGN-Erregern bei den Kinderaltersgruppen aus DESTATIS eine Schätzung liefern. Tabelle 3-12 zeigt eine Übersicht für die bei CAZ/AVI relevanten 4MRGN-Codes und die Gesamtheit an 4MRGN-Fällen.

So lassen sich aus den DESTATIS-Daten Gesamtfallzahlen zu 4MRGN-Infektionen gewinnen, eine Unterteilung nach einzelnen Infektionsgruppen ist jedoch nicht möglich. Zu diesem Zweck wurden Analysen Datenbanken zur medizinischen Versorgung (Routinedaten) herangezogen.

Analyse der Patienten- und Fallzahlen von relevanten 4MRGN-Infektionen aus Datenbanken zur medizinischen Versorgung (Routinedaten)

Um die Zahl der betroffenen Patienten mit Infektionen aufgrund multi-resistenter aerober gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen besser abzuschätzen, wurde eine Studie durchgeführt, die die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen in Deutschland ermittelt. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Routinedaten aus zwei unabhängigen Quellen über die Jahre 2017 bis 2019, die mit den Daten zu den Zusatzschlüsseln zur Kodierung multiresistenter Erreger (U81.XXX) aus der DESTATIS-Statistik in Bezug gesetzt werden kann. Es handelt sich um die Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig (GFL) und der Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank der INMED GmbH (BM-DB). DESTATIS-Daten zur absoluten Häufigkeit von Infektionen mit 4MRGN-Erregern, wurden zur Hochrechnung der Stichprobenergebnisse der BM-DB verwendet. Da es sich bei CAZ/AVI um eine intravenöse Therapie zur Behandlung besonders schwerwiegender Infektionen handelt und die nur stationär angewendet wird, wurden nur Daten aus Krankenhausaufenthalten berücksichtigt.

(2) Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB):

Anonymisierte ambulante und stationäre Abrechnungsdaten von 14 gesetzlichen Krankenversicherungen mit insgesamt mehr als 2,8 Millionen gesetzlich versicherten Personen stehen in dieser Datenbank zur Verfügung. Neben der Anzahl der Fälle kann aus der DADB auch die Anzahl der individuellen Patienten bestimmt werden. Über einen Extrapolationsfaktor berechnet aus der Gesamtbevölkerung und der Anzahl der in der gesetzlichen Krankenversicherung Versicherten, können die gewonnenen Daten auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet werden. Die vom DADB erfasste Versichertenpopulation ist vergleichbar zur gesamten GKV-Bevölkerung in Deutschland. Es gibt nur geringe Abweichungen in der Alters- und Geschlechtsverteilung im Vergleich zu den Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (MorbiRSA), die dem Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) vorliegen. Auch die Sterblichkeitsraten nach Altersgruppen und die Häufigkeiten der Morbiditätsgruppen sind beim Vergleich von DADB- und MorbiRSA-Daten sehr ähnlich (137).

Die DADB erlaubt bei der Differenzierung nach Patientenalter nur ganze Jahre. Eine genaue Erfassung der Gruppe der Patienten im Alter von 3 Monaten bis 1 Jahr ist somit nicht möglich. Es kommt außerdem für Analysen von stationären Fällen nur ein Teil der gesamten 2,8 Millionen Versicherten in Betracht. Dies führt besonders bei den pädiatrischen Altersgruppen zu statistischen Unsicherheiten aufgrund der geringen Fallzahlen.

Eine gemeinsame Betrachtung und Verknüpfung von unterschiedlichen ICD-10 Kodierungen auf patientenindividueller Basis ist hier im Gegensatz zu DESTATIS einwandfrei möglich. Damit bietet die DADB eine geeignete Grundlage für Analysen und damit auch für die Ableitung der Inzidenz bzw. Prävalenz der einzelnen organbezogenen Infektionen sowie damit verbundener Bakteriämien.

Tabelle 3-9: Kennzahlen zur DADB im Jahr 2019

Erhebungsjahr	Bevölkerung Deutschland	GKV-Versicherte Deutschland	GKV-Versicherte in DADB	Hochrechnungsfaktor auf GKV gesamt	Hochrechnungsfaktor auf Deutschland gesamt
2019	83.166.711	72.995.384	2.831.295	25,78	29,37
DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.					

(3) Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank (BM-DB) der INMED GmbH:

Diese Datenbank enthält anonymisierte Daten u. a. zu stationär behandelten Infektionen, verursachendem Pathogen und ggf. Antibiotikaresistenzen. Alle im Rahmen eines Krankenhausfalles codierten Daten - entsprechend dem DRG-Abrechnungssystem -, einschließlich aller Diagnosen und Prozeduren, stehen zur Verfügung. BM-DB enthält gegenwärtig Falldaten aus 300 Krankenhäusern mit über 4 Millionen Hospitalisationen pro Jahr (138). Da es sich bei BM-DB um eine repräsentative Stichprobe von stationären Fällen handelt und DESTATIS eine Vollerfassung aller stationären Fälle in Deutschland ist, muss hier kein

Umweg über Hochrechnungsfaktoren zu Gesamtbevölkerung und GKV-Population erfolgen, sondern es kann davon ausgegangen werden, dass DESTATIS die Gesamtzahl aller Fälle eines ICD-10-Codes abbildet. Da DESTATIS aber keine Verknüpfung von U81.XX-Codes mit ICD-10-Codes von klinischen Infektionen ermöglicht, kann nur BM-DB eine prozentuale Bestimmung der Fallzahlen unterschiedlicher klinischer Infektionen ermöglichen. Über die Gesamtzahl der mit 4MRGN-Erregern assoziierten Krankenhausfälle in Deutschland (DESTATIS) wurde die Fallzahl auf die Bevölkerung Deutschlands hochgerechnet und entsprechend des Anteils gesetzlich Versicherter auf die GKV-Population angepasst. Für die BM-DB wurden Analysen nur für das Jahr 2019 durchgeführt. Eine Hochrechnung auf kommende Jahre ist jedoch auf Basis der Entwicklung der DESTATIS-Gesamtzahlen möglich und weiter unten dargestellt.

Tabelle 3-10: Kennzahlen zur BM-DB im Jahr 2019

Erhebungsjahr	Gesamtzahl Krankenhausfälle in BM-DB	Gesamtzahl Krankenhausfälle Deutschland	GKV-Versicherte in Deutschland	Gesamtpopulation Deutschland	Anteil GKV-Versicherte
2019	4.111.603	18.823.421	72.995.384	83.166.711	87,77 %
BM-DB: Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.					

Die BM-DB erlaubt bei der Differenzierung nach Patientenalter auch eine differenzierte Erfassung von Infektionsfällen in der Gruppe der Patienten im Alter von 3 Monaten bis 1 Jahr.

Im Gegensatz zur DADB erlaubt die BM-DB keine direkte Berechnung der Patienten, sondern nur Fälle. Die Zahl der betroffenen Patienten muss deshalb aus dem Fall/Patienten-Verhältnis der DADB geschätzt werden.

In Tabelle 3-11 ist eine Übersicht zu wichtigen Eigenschaften der jeweiligen Datenbanken aufgeführt.

Tabelle 3-11: Übersicht der verwendeten Datenquellen

	ICD10 Diagnosestatistik der deutschen Krankenhäuser (DESTATIS)	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB)	Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank der INMED GmbH (BM-DB)
Gesamterfassung oder repräsentative Stichprobe	Gesamterfassung	Repräsentative Stichprobe	Repräsentative Stichprobe
Erfassung Fallzahl	ja	ja	ja
Erfassung Patientenzahl	nein	ja	nein
Hochrechnung	-	Anteil GKV-Versicherte in DADB/ Gesamtzahl GKV-Versicherte in D	auf DESTATIS 4MRGN-Gesamtfallzahl
Altersunterteilung	<1 Jahr, dann in 5 Jahresschritten	Nur ganze Jahre	Monatsweise

	ICD10 Diagnosestatistik der deutschen Krankenhäuser (DESTATIS)	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB)	Krankenhaus- Benchmarking- Datenbank der INMED GmbH (BM-DB)
Versorgungssektor	Stationär	ambulant und stationär (nur stationäre Fälle berücksichtigt)	Stationär
Verknüpfung von Diagnosecodes möglich	Nein	Ja	Ja
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.			

Methodik:

Die gesamte Zielpopulation von CAZ/AVI umfasst als Reserveantibiotikum die Zielpopulation im AWG A, alle Patienten mit zu behandelnden, klinischen Infektionen verursacht durch 4MRGN-Erreger, bei denen CAZ/AVI als Reserveantibiotikum eingesetzt werden kann (U81.4x-U81.50 Codes) ohne reine Keimträger. Das beinhaltet einerseits Patienten mit zu behandelnden, klinischen Infektionen verursacht durch 4MRGN-Erreger

- mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten (LTO) in Verbindung mit cIAI, cUTI, HAP/VAP;
- Mehrfachinfektionen (von cIAI, cUTI, HAP/VAP) und 4MRGN-Resistenz
- alle mit oder ohne Bakteriämie –
- und andererseits Patienten mit Infektionen in anderen Indikationen, die wegen einer Beteiligung von 4MRGN-Erregern als „mit beschränkten Behandlungsoptionen“ klassifiziert werden können (z. B. Haut- und Weichteilinfektionen, Knochen- oder Gelenkinfektionen oder Bakteriämien aus anderen Ursachen).

Personen, die als Träger von Keimen registriert wurden (ICD-Codes Z22.3, Z22.8 oder Z22.9) und bei denen keine Infektion im selben Jahr kodiert war, gelten nur als Keimträger müssen unberücksichtigt bleiben und von der Gesamtheit aller 4MRGN-Kodierungen abgezogen werden.

In die Analyse mit beiden Datenbanken DADB und BM-DB für das vorliegende Modul wurden alle im Jahr 2019 vollversicherten Patienten einbezogen, die eine primäre oder sekundäre stationäre Diagnose nach den ICD-Codes für die cIAI, cUTI und HAP/VAP (einschließlich Mehrfachinfektionen) und eine Diagnose nach den ICD-Codes für Bakteriämie mit einer 4MRGN-Resistenz hatten. Die Aufgreifkriterien über ICD-10-Codes gemäß aktueller Leitlinien wird in den Modulen 3 B-C (cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie) ausführlich beschrieben und ist in einer zusammenfassenden Tabelle (139) aufgeführt. Das allgemeine

Prinzip der Schritte zur Bestimmung der Art der klinischen Infektionen ist in Abbildung 12 dargestellt.

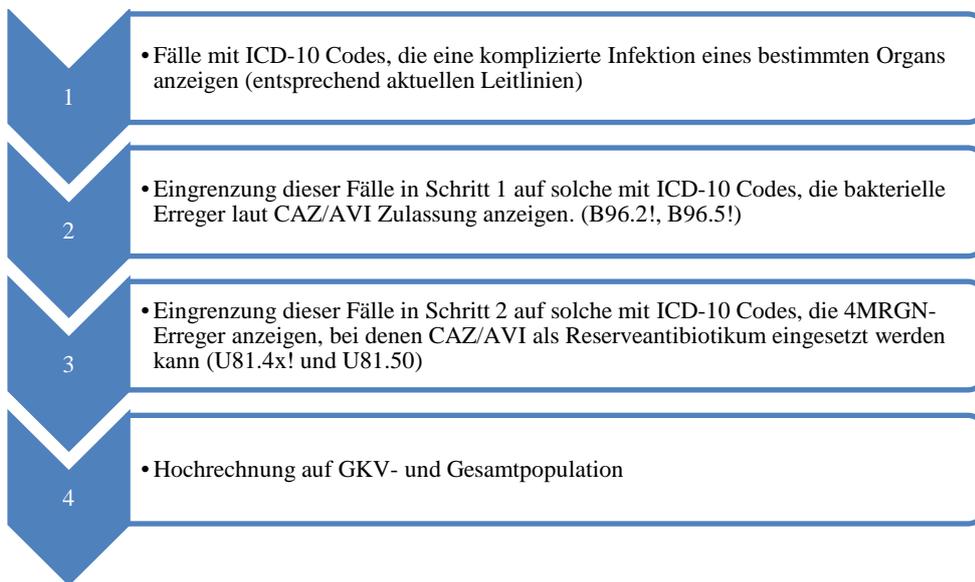


Abbildung 12: Übersicht zu den allgemeinen Schritten der Ableitung der Patienten- und Fallzahlen der klinischen, organspezifischen Infektionen (cIAI, cUTI, HAP/VAP) und der Bakteriämie aus den anderen Modulen. Ergebnisse von Patientenzahlen der einzelnen Schritte sind im Modul 3 B-E dargestellt.

CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen; MRGN: Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger.

Um die epidemiologische Entwicklung aufzuzeigen, wurden die Daten der Jahre 2017-2019 analysiert. In den Modulen 3 werden vereinfachend nur die relevanten Daten für 2019 dargestellt. Patienten, deren Entlassdatum vor dem 01.01.2020 lag und deren Ergebnis somit bekannt war, wurden in die Analysen einbezogen. Durch die Erhebung der Inzidenz von Patienten, die mindestens eine Krankheitsepisode in einem bestimmten Jahr haben, kann die 12-Monats-Prävalenz geschätzt werden. Wenn diese Patienten mehr als eine relevante Infektion pro Jahr haben, ist die Inzidenz - d. h. die Anzahl der Infektionsfälle pro Jahr - unabhängig von der Anzahl der Patienten höher als die 12-Monats-Prävalenz.

Die Patienten- und Fallzahlen der Stichprobe in der DADB wurden dann auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet. Der jeweilige Hochrechnungsfaktor entspricht dem Quotienten aus der Zahl der GKV-Versicherten und der Zahl der Vollversicherten im DADB im jeweiligen Jahr.

Ebenso wurde eine Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung vorgenommen. Dazu wurde der Hochrechnungsfaktor aus dem Quotienten der Einwohnerzahlen und der Zahl der Vollversicherten im DADB im jeweiligen Jahr berechnet.

Für die Ergebnisse aus der BM-DB mit rein stationären Daten wurde die Hochrechnung auf die Gesamtheit aller stationären Fälle mit 4MRGN der DESTATIS-Daten vorgenommen. Somit konnten die Anteile an Art der kodierten Infektionen, Mehrfachinfektionen oder reinen Keimträger aus BM-DB bestimmt werden.

Zur Bestimmung der Fall-/Patientenzahl in der LTO-Indikation im vorliegenden Modul M3A wurde die Anzahl aller 4MRGN-Kodierungen mit tatsächlich zu behandelnden klinischen Infektionen aus den disjunkten Gruppen zusammengesetzt. Die Datenauswahl und Patienten- und Fallzahlberechnung erfolgte aus beiden Datenbanken in den nachfolgend skizzierten Schritten (Abbildung 13):

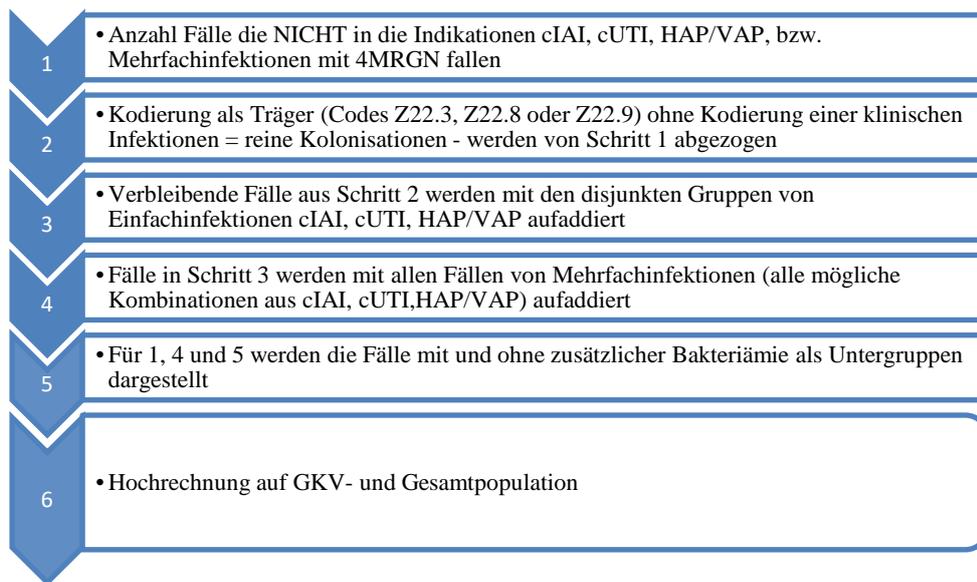


Abbildung 13: Übersicht Ableitung der Zielpopulation in der Indikation von Infektionen mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten (LTO)

CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen; MRGN: Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger.

Schritt 1

Da in der umfassenden LTO Indikation von CAZ/AVI alle klinischen Infektionen verursacht durch 4MRGN-Erreger relevant sind und nicht nur die in den Modulen 3B bis 3E enthaltenen Infektionen cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie mit begrenzten Behandlungsoptionen, müssen auch alle restlichen 4MRGN-Kodierungen, die keine cIAI, cUTI, HAP/VAP oder Bakteriämie kodiert haben, miteinberechnet werden. Hier wurden alle 4MRGN-Kodierungen in den Datenbanken eingeschlossen, die nicht gleichzeitig eine cIAI, cUTI, HAP/VAP kodiert hatten.

Schritt 2

Zum Ausschluss von Patienten und Fällen aus Schritt 1, bei denen nur eine Kolonisierung vorlag, wurden die ICD Zusatzcodes Z22.3, Z22.8 und Z22.9 (139) mit weiteren für einen spezifischen Fall vorliegenden Kodierungen verknüpft. Patienten/Fälle bei denen ein Z22-Zusatzcode ohne jeglichen weiteren ICD-10-Code einer klinischen Infektion kodiert war, wurden lediglich als Kolonisation gewertet und in der Gesamtzahl nicht berücksichtigt.

Schritt 3

Nun wurden die disjunkten Gruppen von Einfachinfektionen, d.h. Kodierungen für nur eine Entität ohne Mehrfachinfektionen, ausgewiesen und zu den verbleibenden Fällen von Schritt 2 dazugezählt.

Schritt 4

Im vierten Schritt wurden schließlich alle Mehrfachinfektionen jeglicher Kombination aus cIAI, cUTI, HAP/VAP als gemeinsame disjunkte Gruppe hinzugefügt. Die Aufspaltung in disjunkte Gruppen in Einfach- und Mehrfachinfektionen ist anders als in den organspezifischen Modulen gehandhabt, weil in den organspezifischen Indikationen, nur die Mehrfachinfektionen einer Entität, z. B. cIAI und jeglicher Kombination mit cUTI und/oder HAP/VAP, gezählt werden. So blieben Mehrfachinfektionen ohne cIAI im Modul M3B cIAI beispielsweise unberücksichtigt. Im LTO Modul sind jedoch die Gesamtheit aller Mehrfachinfektionen relevant.

Schritt 5

In einem letzten Schritt wurden nun für alle disjunkten Gruppen in den vorhergehenden Schritten die Fälle mit und ohne Bakteriämie gemäß der entsprechenden ICD-10 Codes (siehe Modul M3E, (139)) als Untergruppen dargestellt. Da auch Bakteriämien mit begrenzten Behandlungsoptionen unter Beteiligung von 4MRGN-Erregern, die nicht mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP assoziiert sind, mit CAZ/AVI behandelt werden können, muss auch für die Gruppe in Schritt 1 die Fälle mit und ohne kodierten Bakteriämien ausgewiesen werden. Hierbei ist jedoch zu betonen, dass Bakteriämien immer als eine Teilmenge anderer Infektionsgruppen zu betrachten sind und daher nicht als einzelne Patienten oder Fälle hinzugezählt werden, sondern nur für ein besseres Verständnis des AWG „Bakteriämie“ hier als Untergruppen ausgewiesen werden.

Schritt 6

Als letzter Schritt werden die DADB Fälle und Patienten der einzelnen Gruppen und der Gesamtzahl auf die GKV- und Gesamtbevölkerung gemäß der üblichen Vorgehensweisen hochgerechnet. Die BM-DB Fälle der einzelnen Gruppen werden zur Gesamtzahl aller DESTATIS Fälle mit U81.4x-U81.50 Codes in Bezug gesetzt, um auf die Zahlen der einzelnen Gruppen und der Gesamtgruppe zu gelangen.

Die Beschreibung sämtlicher verwendeter Aufgreifkriterien der einzelnen Infektionsgruppen ist in den Modulen 3B (cIAI), 3C (cUTI), 3D (HAP/VAP) und 3E (Bakteriämie) beschrieben und in der zusammenfassenden Übersichtstabelle der verwendeten ICD- und OPS-Codes (139)

dokumentiert. Die verwendeten U81.4x-U81.50 Codes zum Nachweis von 4MRGN-Erregern und Z-Codes zur Bestimmung von Keimträgern sind in dieser Übersichtstabelle ebenfalls aufgeführt.

Ergebnisse:

Das AWG A Patienten mit beschränkten Behandlungsoptionen (LTO) enthält vollumfänglich alle Patienten, die zur Behandlung mit CAZ/AVI in Frage kommen. Dies schließt alle Patienten der AWG B bis E ein, die wiederum teilweise oder vollständig überlappen. So existieren Patienten mit Mehrfachinfektionen, z. B. mit gleichzeitig kodierter cUTI und HAP/VAP, die sowohl im AWG C und AWG D enthalten sind, oder Patienten mit Bakteriämie in Verbindung mit einer cIAI, welche im AWG E, aber auch vollständig im AWG B vorkommen.

Tabelle 3-12: ICD-Diagnosen unter Berücksichtigung der für CAZ/AVI relevanten Infektionen durch 4MRGN-Erreger aus der DRG-Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) im Jahr 2019

ICD-Code	4 MRGN-Erreger	Alter < 1 Jahr	Alter 1 bis <20 Jahre	Alter 20 Jahre und älter	Anzahl Fälle gesamt ¹
U81.40	Escherichia coli	25	78	1.361	1.464
U81.41	Klebsiella pneumoniae	24	52	1.668	1.744
U81.42	Klebsiella oxytoca	5	7	197	209
U81.43	andere Klebsiellen	14	11	325	350
U81.44	Enterobacter cloacae comp.	37	18	772	827
U81.45	Citrobacter freundii comp.	2	5	342	349
U81.46	Serratia marcescens		3	128	131
U81.47	Proteus mirabilis	2	0	132	134
U81.48	andere Enterobacterales	17	21	544	582
U81.4-	Enterobacterales gesamt	126	195	5.469	5.790
U81.50	Pseudomonas aeruginosa	9	157	5.907	6.073
	4MRGN-Erreger gesamt	135	352	11.376	11.863
	Anteile in %	1,14%	2,97%	95,89%	100,00%

¹ einschließlich von Keimträgern
4MRGN: Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen; ICD-Code: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

Für eine sinnvolle Darstellung der unterschiedlichen Infektionsgruppen der Gesamtzielpopulation wurde auf Basis der Versorgungsdatenbanken DADB und BM-DB eine Unterteilung in folgende nicht-überlappende (disjunkte) Gruppen in diesem Modul 3 A (LTO) vorgenommen:

- cIAI (ohne weitere Infektionen)
- cUTI (ohne weitere Infektionen)
- HAP/VAP (ohne weitere Infektionen)
- Mehrfachinfektionen
- Weitere Infektionen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die nicht in die ersten 4 Gruppen fallen

Für jede dieser Gruppen wurde die Anzahl der Patienten mit und ohne eine Bakteriämie ausgewiesen (Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14).

Bei der Indikation LTO wurde auf eine Darstellung nach Altersgruppen und Infektionsarten im vorliegenden Modul A verzichtet, da diese im Zusammenhang mit cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie bereits mit einer Altersunterteilung in den entsprechenden Modulen 3 B bis E vorgenommen wurden. Insgesamt zeigt sich über alle Infektionsgruppen und Quellen, dass Infektionen mit 4MRGN-Erregern bei Kindern vorkommen, aber selten sind. Die Zahlen für die Altersgruppen der Kinder sind in der zusammenfassenden Ergebnistabelle (140) einsehbar. Da nur bei der BM-DB Datenbank eine Unterteilung in <3 Monate möglich war, sei hiermit kurz geschildert, dass mehr Fälle in der GKV-Bevölkerung unter 3 Monaten (n=76) als in einem Alter zwischen 3 Monaten und 1 Jahr (n=21) errechnet wurden, was sich mit Meldepflichtsdaten gemäß des Infektionsschutzgesetzes deckt. 156 hochgerechnete Fälle der GKV-Population waren zwischen 1-18 Jahre alt.

Es ist zu beachten, dass die Zahlen der in den Modulen M3B bis M3E dargestellten Populationen nicht einfach addiert werden können, da diese teilweise überlappen. Man kann nur die disjunkten Gruppen in Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14 als sinnvolle Darstellung ohne Überlappungen darstellen, um durch Addition auf die Gesamtzahl der Patienten bzw. Fälle des AWG LTO und damit auf die Gesamtzielpopulation zu kommen. Aufgrund der Komplexität durch multiple Indikationen und viele ICD-10-Codes wird auf eine ausführliche Darstellung aller Zahlen der einzelnen Herleitungsschritte verzichtet. Die ausführlichen Ergebnistabellen zu den einzelnen AWG bzw. zu den disjunkten Gruppen mit Aufteilung in Altersklassen sind in den zusammenfassenden Tabellen (140).

Tabelle 3-13: Übersicht Patienten- und Fallzahlen aller im AWG A LTO „Begrenzte Behandlungsoptionen“ enthaltenen Infektionsgruppen (disjunkte Gruppen) in der DADB und hochgerechnet auf die GKV- und Gesamtpopulation für das Jahr 2019 (140)

4MRGN Infektionsgruppe mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO)	Anzahl Patienten	Patienten GKV-Population	Patienten Gesamtpopulation	Anzahl Fälle	Fälle GKV-Population	Fälle Gesamtpopulation
cIAI gesamt	15	387	440	15	387	440
ohne Bakteriämie	6	155	176	6	155	176
mit Bakteriämie	9	232	264	9	232	264
cUTI gesamt	42	1.083	1.234	50	1.289	1.469
ohne Bakteriämie	36	928	1.057	39	1.005	1.145
mit Bakteriämie	6	155	176	11	284	323
HAP/VAP gesamt	23	593	676	23	593	676
ohne Bakteriämie	16	412	470	16	412	470
mit Bakteriämie	7	180	206	7	180	206
Mehrfachinfektionen (separate Erfassung)	54	1.392	1.586	56	1.444	1.644
ohne Bakteriämie	31	799	910	31	799	910
mit Bakteriämie	23	593	676	25	645	734
Weitere Infektionen mit begrenzten Behandlungsoptionen	37	954	1.087	48	1.237	1.410
ohne Bakteriämie	33	851	969	44	1.134	1.292
mit Bakteriämie	4	103	117	4	103	117
Kolonisationen (ohne kodierte Infektion)	42	1.083	1.234	54	1.366	1.557
Gesamt	213	5.492	6.257	246	6.316	7.196
Gesamt ohne Kolonisationen	171	4.408	5.022	192	4.950	5.639
<p>Anzahl GKV-Patienten in der DADB im Jahr 2019: 2.831.295, Anzahl GKV-Patienten in D im Jahr 2019 (Hochrechnungsfaktor: 25,78), Gesamtpopulation in D im Jahr 2019: 83.166.711 (Hochrechnungsfaktor: 29,37).</p> <p>Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Population im AWG A LTO Patienten mit cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie mit 4MRGN-Erregern mit begrenzten Behandlungsoptionen neben allen sonstigen bakteriellen Infektionen mit 4MRGN-Erregern beinhaltet, die CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bedürfen. Patienten mit Mehrfachinfektionen mit Kombinationen aus cUTI, cIAI, HAP/VAP und Bakteriämie sind als einzelne disjunkte Gruppe in diesem Modul 3 A „LTO“ dargestellt. Patienten mit Einfachinfektionen zu cIAI, cUTI, HAP/VAP sind ebenfalls disjunkte Gruppen und enthalten keine Mehrfachinfektionen. Bakteriämien wurden nur als Teilmenge der anderen Gruppen dargestellt. In den Modulen 3 B-E führt dies zu Mehrfachzählungen. Deshalb können die Populationen der AWG B bis E nicht addiert werden um auf die Gesamtgröße der Zielpopulation zu berechnen. Die Summe aller disjunkten Gruppen ist nur im AWG A LTO darstellbar.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>						

Insgesamt ergibt die DADB-Analyse für die Indikation LTO 171 Patienten mit 192 Infektionsfällen, was 4.408 Patienten mit 4.950 Infektionsfällen in der GKV-Hochrechnung und 5.022 Patienten mit 5.639 Infektionsfällen in der Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland ergibt.

Tabelle 3-14: Übersicht Fallzahlen aller im AWG A LTO „Begrenzte Behandlungsoptionen“ enthaltenen Infektionsgruppen (disjunkte Gruppen) in der BM-DB und hochgerechnet auf die GKV- und Gesamtpopulation für das Jahr 2019 (140)

4MRGN Infektionsgruppe mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO)	Anzahl Fälle	Fälle GKV-Population	Fälle Gesamt-population
cIAI gesamt	119	640	730
ohne Bakteriämie	95	511	583
mit Bakteriämie	24	129	147
cUTI gesamt	381	2.052	2.337
ohne Bakteriämie	309	1.664	1.895
mit Bakteriämie	72	388	442
HAP/VAP gesamt	164	883	1.006
ohne Bakteriämie	127	684	779
mit Bakteriämie	37	199	227
Mehrfachinfektionen (separate Erfassung)	205	1.104	1.258
ohne Bakteriämie	117	630	718
mit Bakteriämie	88	474	540
Weitere Infektionen mit begrenzten Behandlungsoptionen	818	4.404	5.017
ohne Bakteriämie	737	3.968	4.520
mit Bakteriämie	81	436	497
Kolonisationen (ohne kodierte Infektion)	247	1.330	1.515
Gesamt	1.934	10.413	11.863
Gesamt ohne Kolonisationen	1.687	9.083	10.348
Gesamtfallzahl in BM-DB in 2019: 4.111.603 Gesamtfallzahl DESTATIS in 2019: 18.823.421 4MRGN-Fallzahl in DESTATIS: 11.863 Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Population im AWG A LTO Patienten mit cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie mit 4MRGN-Erregern mit begrenzten Behandlungsoptionen neben allen sonstigen bakteriellen Infektionen mit 4MRGN-Erregern beinhaltet, die CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bedürfen. Patienten mit Mehrfachinfektionen mit Kombinationen aus cUTI, cIAI, HAP/VAP und Bakteriämie sind als einzelne disjunkte Gruppe in diesem Modul 3 A „LTO“ dargestellt. Patienten mit Einfachinfektionen zu cIAI, cUTI, HAP/VAP sind ebenfalls disjunkte Gruppen und enthalten keine Mehrfachinfektionen. Bakteriämien wurden nur als Teilmenge der anderen Gruppen dargestellt. In den Modulen 3 B-E führt dies zu Mehrfachzählungen. Deshalb können die Populationen der AWG B bis E nicht addiert werden um auf die Gesamtgröße der Zielpopulation zu berechnen. Die Summe aller disjunkten Gruppen ist nur im AWG A LTO darstellbar. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

Für die Indikation LTO ergeben sich aus der BM-DB-Datenbank 1.687 Fälle, hochgerechnet auf die GKV-Population 9.083 Fälle und auf die gesamte deutsche Bevölkerung 10.348 Fälle.

Aus beiden Datenbanken ergibt sich folgende zusammenfassende Übersicht zu Fall- und Patientenzahlen mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO) verursacht durch 4MRGN-Erreger im Jahr 2019 und hochgerechnet auf die deutsche GKV- bzw. Gesamtpopulation:

Tabelle 3-15: Übersicht Anzahl Patienten und Krankenhausfälle mit LTO im Jahr 2019 nach DADB und BM-DB

DADB				BM-DB			
Patienten GKV	Patienten gesamt	Fälle GKV	Fälle gesamt	Patienten GKV ¹	Patienten gesamt ¹	Fälle GKV	Fälle gesamt
4.408	5.022	4.950	5.639	8.089	9.216	9.083	10.348
¹ errechnet aus Fall/Patienten-Verhältnis der DADB DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; BM-DB: Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.							

Aus dem Verhältnis von Fallzahlen zu Patientenzahlen in der DADB errechnet sich eine durchschnittliche Anzahl von ca. 1,12 Infektionsepisoden mit daraus folgender Hospitalisierung pro Patient und Jahr. Daraus ergibt sich eine etwas höhere Inzidenz im Vergleich zur Prävalenz.

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

Patientenzahlen in den Jahren 2017 bis 2019 und Extrapolation bis 2026

Für die Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen wurde das durchschnittliche jährliche Wachstum anhand der GKV- und Gesamtpatientenzahlen aus der DADB und BM-DB für die Jahre von 2017 bis 2019 für Patienten mit LTO und 4MRGN-Erregern analog zu der oben dargestellten Vorgehensweise unter Verwendung jahresspezifischer Hochrechnungsfaktoren berechnet und linear bis ins Jahr 2026 extrapoliert (Tabelle 3-16). Daraus ist im Verlauf der kommenden Jahre mit einer weiteren Zunahme der Anzahl der Patienten mit durch 4MRGN-Erreger verursachten LTO zu rechnen.

Tabelle 3-16: Geschätzte Entwicklung der Anzahl von Patienten mit Infektionen durch 4MRGN- Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO): lineare Extrapolation bis ins Jahr 2026

Jahr	nach DADB		nach BM-DB ¹	
	GKV-Population	Gesamtpopulation	GKV-Population	Gesamtpopulation
2017	3.523	4.039	7.809	8.950
2018	4.784	5.450	8.364	9.538
2019	4.408	5.022	8.089	9.216
2020	5.123	5.820	8.368	9.500
2021	5.566	6.312	8.508	9.633
2022	6.008	6.803	8.648	9.766
2023	6.451	7.295	8.789	9.898
2024	6.893	7.786	8.929	10.031
2025	7.336	8.278	9.069	10.164
2026	7.778	8.769	9.210	10.296

grau unterlegt: lineare Extrapolation der ermittelten Patientenzahlen aus den Jahren 2017 bis 2019
¹errechnet nach BM-DB Fallzahlen aus einem Fall/Patienten-Verhältnis der DADB von ca. 1,12
 BM-DB: Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Die Gründe für den Anstieg in den Jahren 2017 bis 2019 sind unklar und eine rein rechnerische Extrapolation der Patientenzahlen in die Zukunft, wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ist daher mit großen Unsicherheiten behaftet und repräsentiert wahrscheinlich nicht die tatsächliche Situation. In wieweit eine solche Extrapolation daher sinnvoll ist, ist auch wegen der folgenden Beobachtungen fraglich.

Um die Prognose einordnen zu können, stellen wir hier zum Vergleich die Entwicklung der nach der gesetzlichen Meldepflicht für Carbapenem-resistente Enterobacterales erhobenen Daten und DESTATIS-Daten von 2017 bis 2021 dar. Wie oben geschildert, sind diese jedoch für die Bestimmung der Patientenzahlen methodisch nicht ausreichend. Sie können jedoch als Vergleich dienen, um die Prognose einordnen zu können.

Diese Prognose eines Anstiegs gestaltet sich etwas anders als die Entwicklung der an das RKI gemeldeten Fallzahlen und den in der Krankenhausstatistik der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (DESTATIS) berichteten Hospitalisationen mit Infektionen unter Beteiligung multiresistenter Erreger (141) (Tabelle 3-17).

So hat sich die Zahl der Meldungen von Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobacterales im Zeitraum von 2017 bis 2021 insgesamt zwar auch erhöht, aber deutlich weniger als in den obigen Analysen. Betrachtet man die Hospitalisationen im Zusammenhang mit 4MRGN-Erregern, zeigt sich eine geringe Zunahme vom Jahr 2017 auf 2018, gefolgt von einer geringen Abnahme zu den Jahren 2019 und 2020 (Tabelle 3-17). Möglicherweise

reflektiert diese Abnahme erste Erfolge von verstärkten ABS-Anstrengungen in deutschen Krankenhäusern (30).

Tabelle 3-17: Entwicklung der Infektionen mit multiresistenten Gram-negativen Erregern nach RKI und DESTATIS in den Jahren 2017 bis 2021

Datenquelle	2017	2018	2019	2020	2021
RKI: Meldungen nach IfSG von Nachweisen von Carbapenem-resistenten Enterobacterales*	3.442	3.937	4.684	3.565	4.035
DESTATIS: Hospitalisationen mit Infektionen unter Beteiligung von 4MRGN-Erregern (ICD U81.4-! und U81.50)**	11.304	12.114	11.863	10.430	liegt noch nicht vor
<p>*Nur Carbapenem-resistente Enterobacterales und ohne Pseudomonas aeruginosa oder andere multiresistente Erreger, alle Falldefinitionskategorien. **Enterobacterales und Pseudomonas aeruginosa einschließlich Keimträger/Kolonisationen, da eine Verknüpfung mit klinischen Diagnosen bei DESTATIS nicht möglich ist. 4MRGN: vierfach multiresistente, Gram-negative Erreger; DESTATIS: Statistisches Bundesamt; ICD: International classification of diseases; RKI: Robert-Koch-Institut.</p>					

Zum anderen sind die Effekte der Covid-19 Pandemie auf die Entwicklung anderer, bakterieller Infektionskrankheiten seit 2019 und in der näheren und weiteren Zukunft derzeit kaum einschätzbar. Eine Vielzahl unterschiedlicher und zum Teil gegenläufiger Mechanismen ist vorstellbar. So könnten verstärkte allgemeine Hygienemaßnahmen, geringere Hospitalisationen, verminderte Reisetätigkeit und verschobene Operationen die tatsächliche Zahl der Infektionen vermindert haben. Schließlich könnte durch eine erhöhte Anzahl an über längere Zeit auf der Intensivstation beatmete Covid-Patienten die Zahl der HAP/VAP-Infektionen gestiegen sein.

Im Juli 2021 veröffentlichte das RKI eine aktuelle Analyse der Entwicklung der Meldungen von antibiotikaresistenten Erregern und C. difficile-Infektionen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) im Zusammenhang mit der Pandemie. Darin wurde ein Rückgang der gemeldeten Fallzahlen von MRSA, C. difficile, Acinetobacter spp. (CRA) und CRE beobachtet. Das RKI weist darauf hin, dass noch unklar ist, welche Faktoren für diesen Rückgang verantwortlich sind und dass erst künftige Studien zeigen werden, ob die Covid-19-Pandemie die Antibiotikaresistenz langfristig erhöht oder verringert (142). Die DESTATIS-Daten zeigen bereits seit 2018 einen Rückgang der CRA- und CRE-Kodierungen. Allerdings ist der Rückgang von 2019 auf 2020 stärker als in den Vorjahren.

Zusammenfassend muss die Einschätzung der Entwicklung der Zielpopulation als sehr unsicher betrachtet werden. Die vorhandenen Datenquellen sind zum Teil widersprüchlich und die Prognose der weiteren Entwicklung muss aufgrund der derzeitigen Ausnahmesituation an den Krankenhäusern wegen der anhaltenden Covid-19-Pandemie als mit großer Unsicherheit behaftet angesehen werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
CAZ/AVI	5.022-9.216	4.408-8.089
CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; 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 oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde entsprechend der im Abschnitt 3.2.4 dargestellten Methodik ermittelt. Die oberen und unteren Grenzen der angegebenen Spanne ergeben sich jeweils aus den aus der BM-DB und DADB ermittelten Patientenzahlen. Dargestellt ist der letzte verfügbare gesicherte Wert für das Jahr 2019, da aufgrund der oben angesprochenen Unsicherheiten mit Zahlen von 2020 und 2021 und der Prognose, das Jahr 2019 eine realistischere Einordnung für die Zukunft liefern könnte.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen

sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
CAZ/AVI	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektion aufgrund aerober Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen, die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt.	4.408–8.089 ^a
<p>a: Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Population im AWG A LTO Patienten mit cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie mit 4MRGN-Erregern mit begrenzten Behandlungsoptionen neben allen sonstigen bakteriellen Infektionen mit 4MRGN-Erregern beinhaltet, die CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bedürfen. Patienten mit Mehrfachinfektionen mit Kombinationen aus cUTI, cIAI, HAP/VAP und Bakteriämie wurden als einzelne disjunkte Gruppe in diesem Modul 3 A „LTO“ dargestellt. Patienten mit Einfachinfektionen zu cIAI, cUTI, HAP/VAP sind ebenfalls disjunkte Gruppen und enthalten keine Mehrfachinfektionen. Bakteriämien wurde nur als Teilmenge der anderen Gruppen dargestellt. Dies gibt eine validere Aussage über die tatsächliche Anzahl an Patienten der Zielpopulation. In den anderen Modulen 3 B-E führt dies aber zu Mehrfachzählungen und daher können die Populationen der AWG B bis E nicht einfach aufaddiert werden. Die Summe aller disjunkten Gruppen ist akkurat nur im AWG A LTO darstellbar.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>			

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

Der Zusatznutzen von CAZ/AVI ergibt sich aus seiner antimikrobiellen Wirksamkeit und seinem Status als Reserveantibiotikum. Diese sind in erster Linie durch den Krankheitserreger definiert und in allen Patientengruppen der Zielpopulation unabhängig von Parametern wie Infektionsort oder Patientencharakteristika gleichermaßen vorhanden. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht deshalb über die ganze Zielpopulation. Nach Sozialgesetzbuch (SGB) V §35a Absatz 1c gilt der Zusatznutzen eines vom G-BA von der Nutzenbewertung freigestellten Reserveantibiotikums als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten (117).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Angaben zur Erkrankung sowie zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

Zur Bestimmung der Fall- und Patientenzahlen sowie Ableitung der GKV-Zielpopulation wurde von PFIZER PHARMA GmbH eine datenbankgestützte, nicht-interventionelle, retrospektive, deskriptive Analyse auf Basis von Routinedaten aus den Jahren 2017-2019 durchgeführt.

Die Studie analysierte die Häufigkeit von Infektionen in den einzelnen AWG von CAZ/AVI in Deutschland. Da die Behandlung mit CAZ/AVI intravenös und nur bei schweren Infektionen erfolgt, lag der Schwerpunkt der Analyse auf Krankenhausaufenthalten. Anhand zweier Routinedatenbanken, der DADB (repräsentativer Pool der GKV-Versicherten in Deutschland) und der BM-DB (repräsentativer Pool der Krankenhauspatienten), wurden die Fälle mit cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie in Zusammenhang mit cIAI, cUTI, HAP/VAP sowie begrenzten Behandlungsoptionen für die Jahre 2017-2019 analysiert. Der DADB-Hochrechnungsfaktor wird für jedes Datenjahr als Quotient aus der Gesamtzahl der gesetzlich Versicherten in der GKV insgesamt und der Zahl der gesetzlich Versicherten im DADB

ermittelt. Ebenso wurde auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Hochrechnung in der BM-DB wurde in einem mehrstufigen Verfahren durchgeführt (Ermittlung des prozentualen Anteils der einzelnen Entitäten an der Zahl aller Fälle in der BM-DB). Der ermittelte prozentuale Faktor wurde mit der Gesamtzahl der Fälle von DESTATIS multipliziert, um die Bevölkerungszahl in Deutschland zu ermitteln. In einem weiteren Schritt wurde der Anteil der GKV-Versicherten am Anteil der Gesamtbevölkerung ermittelt und daraus die Zahlen für die GKV-Versicherten berechnet.

Alle für die Bestimmung der Inzidenz notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Die entsprechende Excel-Datei ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt (140).

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. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pressemitteilung. Frühe Nutzenbewertung: Freistellung von Reserveantibiotika geregelt. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-947/13_2021-04-01_VerfO_Reserveantibiotika.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung des fünften Kapitels – Verfahren zur Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) wegen Reservestatus – Reserveantibiotikum. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7430/2021-04-01_VerfO_Reserveantibiotikum_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
5. Robert Koch-Institut (RKI). Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35A SGB V. Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35A Absatz 1 SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.02.2022]

6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3. Draft. EMA/844951/2018 Rev. 3. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf. [Zugriff am: 10.08.2021]
7. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines - 22st List 2021 [23.02.2022]; Verfügbar unter: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/#>.
8. World Health Organization (WHO). The 2021 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. WHO/HMP/HPS/EML/2021.04. 2021. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>. [Zugriff am: 23.02.2022]
9. World Health Organization (WHO). Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis. 2017.
10. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). Antibiotic Stewardship. 2022. Verfügbar unter: <https://www.dgi-net.de/fort-und-weiterbildung/antibiotic-stewardship-abs/>. [Zugriff am: 23.02.2022]
11. Robert Koch-Institut (RKI). Antibiotic Stewardship. Stand: 09.05.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotic_Stewardship.html. [Zugriff am: 23.02.2022]
12. Antibiotic Stewardship Initiative. ABS-Programme. 2022. Verfügbar unter: <https://www.antibiotic-stewardship.de/abs-initiative/>. [Zugriff am: 23.02.2022]
13. Dülligen M, Kirov A, H. U. Hygiene und medizinische Mikrobiologie. : Schattauer; 2008.
14. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Infektionskrankheiten/Erregerarten/Bakterien. 2022 [cited 23.02.2022]; Verfügbar unter: <https://www.infektionsschutz.de/infektionskrankheiten/erregerarten/bakterien/>.
15. Piper W. Infektionskrankheiten. Innere Medizin. 2013:841-951.
16. Robert Koch Institut (RKI). Pseudomonas aeruginosa. Stand: 16.11.2017. 2017 [23.02.2022]; Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/nosokomiale_Erreger/Pseudomonas.html.
17. Robert Koch Institut (RKI). Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie. Fachwörter - Definitionen - Interpretationen. 2015. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Service/Publicationen/Fachwoerterbuch_Infektionsschutz.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.02.2022]
18. Fauler J. Wirkmechanismen von Antibiotika und bakterielle Resistenz. 2014.
19. Kayser FH, Böttger EC. Allgemeine Bakteriologie. 2005. S. 162-84.
20. Li XZ, Plesiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev. 2015;28(2):337-418.
21. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, R SG. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2016;66(12):5575-99.

22. Hagel S, Stallmach A, Keller P, Pletz M. Multiresistente Erreger. Zentralbl Chir. 2015;140(4):417-25. Multiresistente Erreger.
23. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016. Abschlussbericht. 2016. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf. [Zugriff am: 24.02.2022]
24. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. The American journal of medicine. 2006;119(6 Suppl 1):S3-10; discussion S62-70.
25. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). S2k Leitlinie - Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2018. 2. Aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019.
26. Lübbert C. Antibiotika und der Gastrointestinaltrakt. Gastroenterologie up2date. 2015;11(03):161-82.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V am 30.10.2019. Beratungsanforderung 2019-B-150/2019-B-151. 2019.
28. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, et al. Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Nosocomial Pneumonia - Update 2017 - S3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Radiological Society and the Society for Virology. Pneumologie. 2018;72(1):15-63. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017.
29. Robert Koch-Institut (RKI). Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie: Grundsätze der Antibiotika-Therapie. Stand: 08.01.2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsaeetze-der-Therapie.html>. [Zugriff am: 23.02.2022]
30. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018. 2018.
31. Robert Koch-Institut (RKI). Grundwissen Antibiotikaresistenz. Stand: 09.05.2019. 2019 [23.02.2022]; Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Grundwissen_inhalt.html.
32. Kern WV. Rationale Antibiotikaverordnung in der Humanmedizin. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018;61(5):580-8. Rationale Antibiotikaverordnung in der Humanmedizin.
33. Hooper DC. Bakterielle Resistenzen gegen Antibiotika. 2020.
34. Eckmann C. Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz. Chirurg. 2016;87(1):26-33. Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz.
35. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H, et al. [Nosocomial infections and infections with multidrug-resistant pathogens - frequency and mortality]. Dtsch Med Wochenschr. 2016;141(6):421-6. Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern - Häufigkeit und Sterblichkeit.

36. Antao EM, Wagner-Ahlf C. [Antibiotic resistance: A challenge for society]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018;61(5):499-506. Antibiotikaresistenz: Eine gesellschaftliche Herausforderung.
37. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin. Häufigkeit, Eigenschaften und Verbreitung von MRSA in Deutschland. 2021. 40 Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/40_21.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.02.2022]
38. Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsbl. 2012;55:1311-54.
39. Maechler F, Geffers C, Schwab F, Pena Diaz LA, Behnke M, Gastmeier P. Entwicklung der Resistenzsituation in Deutschland. Wo stehen wir wirklich? Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2017;112(3):186-91.
40. Robert Koch-Institut (RKI). Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. Epidemiologisches Bulletin. 2019;9:82-3.
41. Robert Koch Institut (RKI). Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Epidemiologisches Bulletin. 2013. 42 Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/42_13.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.02.2022]
42. Basak S, Singh P, Rajurkar M. Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study. J Pathog. 2016;2016:4065603.
43. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268-81.
44. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer K-P, Chakraborty T. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. Dtsch Ärztebl Int. 2018;115:345-52.
45. Robert Koch Institut (RKI). Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger 2020. Epidemiologisches Bulletin. 2021. 36 Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/29/Art_03.html. [Zugriff am: 23.02.2022]
46. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data. Executive Summary. 2021. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Surveillance-antimicrobial-resistance-in-Europe-2020.pdf>. [Zugriff am: 23.02.2022]
47. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2019. Country summaries - antimicrobial resistance in the EU/EEA 2019. 2020. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Country%20summaries-AER-EARS-Net%20202019.pdf>. [Zugriff am: 23.02.2022]

48. Noll I, Eckmanns T, Abu Sin M. Antibiotikaresistenzen: Ein heterogenes Bild. Dtsch Ärztebl 2020;117(1-2).
49. World Health Organization (WHO). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf;jsessionid=BFF874A15EEB53A74EC7B91934D787D9?sequence=1. [Zugriff am: 23.02.2022]
50. Holst J, Wagner-Ahlf C. Antibiotika-Resistenzen – Eine globale, vielschichtige Herausforderung. 2017.
51. Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V., Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V., Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V., Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e. V., Deutsche Gesellschaft für Padiatrische Infektiologie ee. V., Kommission Antiinfektiva RuTbRK-I, et al. [Organisational and staff requirements for antimicrobial stewardship activities in hospitals: Position paper of the Commission on Anti-Infectives, Resistance and Therapy (Commission ART) at the Robert Koch Institute, with advice from professional associations]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2020. Strukturelle und personelle Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivaverordnung in Krankenhäusern: Positionspapier der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (Kommission ART) beim Robert Koch-Institut mit Beratung durch Fachgesellschaften.
52. Bodmann KF, und die Expertenkommission der Infektliga. Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. Empfehlungen der Infektliga zur Antibiotikatherapie. Chirurg. 2010;81(1):38-49.
53. Pletz MW, Eckmann C, Hagel S, Heppner HJ, Huber K, Kammerer W, et al. [Current strategies against multi-drug resistant organisms]. Dtsch Med Wochenschr. 2015;140(13):975-81. Multiresistente Erreger - Infektionsmanagement 2015.
54. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Überempfindlichkeit. Allergo Journal. 2019;28(5):19-51.
55. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. AWMF-Register-Nr. 020-013. 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. Langfassung. Update 2017.
56. Tamma P, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. 2020.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe Zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Cefiderocol. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8009/2021-10-21_AM-RL_Freistellung_Cefiderocol_R-002_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.03.2022]

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.03.2022]
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftolozan/Tazobactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8186/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.03.2022]
60. Tamma P, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTRP. aeruginosa). 2022.
61. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tangden T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect. 2022;28(4):521-47.
62. Europäische Kommission. Bessere Arzneimittel für Kinder – Vom Konzept zur Wirklichkeit. Allgemeiner Bericht über die bei der Anwendung der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel gewonnenen Erfahrungen. 2013. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013DC0443&from=NL>. [Zugriff am: 23.02.2022]
63. Guggenbichler JP. Infektionen im Kindesalter – Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. Antibiotika Monitor. 2005:113-8.
64. World Health Organization (WHO). The Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 2021 (including the 22st WHO Model List of Essential Medicines and the 7th WHO Model List of Essential Medicines for Children). 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351172>. [Zugriff am: 23.02.2022]
65. Hoheisel R, Zinn G, Zöllner B. Effektives Ausbruchmanagement: Was können wir aus „prominenten Ausbrüchen“ lernen? Hyg Med. 2016;41 (1/2): D5-10.
66. ÄrzteZeitung. Multiresistente Erreger. Nach der Keimkrise ist vor der Keimkrise. 2015 [23.02.2022]; Verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Nach-der-Keimkrise-ist-vor-der-Keimkrise-246502.html?bPrint=true>.
67. Balasegaram M, Pecoul B, Gray G, Sharland M, Swaminathan S. Hard to study, hard to treat: putting children at the centre of antibiotic research and development. The Lancet Infectious diseases. 2019;19(6):573-4.
68. Zweigner J, Simon A. Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie. Pädiatrie up2date. 2017;12(02):123-37.

69. World Health Organization (WHO). Fact Sheet: Antibiotic Resistance. Stand: 31. Juli 2020. Verfügbar unter: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. [Zugriff am: 23.02.2022]
70. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Überblick DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. 2015 [23.02.2022]; Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>.
71. ÄrzteZeitung. Antibiotika-Resistenz-Strategie: Aus „DART 2020“ wird „DART 2030“. 2020 [23.02.2022]; Verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.de/Wirtschaft/Antibiotika-Resistenz-Strategie-Aus-DART-2020-wird-DART-2030-415451.html>.
72. Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG). 2016. Verfügbar unter: <https://dserver.bundestag.de/btd/18/102/1810208.pdf>. [Zugriff am: 23.02.2022]
73. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2019;19(1):56-66.
74. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(9):597-602.
75. Izdebski R, Bojarska K, Baraniak A, Literacka E, Herda M, Zabicka D, et al. NDM-1- or OXA-48-producing Enterobacteriaceae colonising Polish tourists following a terrorist attack in Tunis, March 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(23).
76. Langford BJ, Schwartz KL. Bringing home unwelcome souvenirs: Travel and drug-resistant bacteria. *Canada communicable disease report = Releve des maladies transmissibles au Canada*. 2018;44(11):277-82.
77. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bericht zur DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. 2015. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
78. Umweltbundesamt. Empfehlung des Umweltbundesamtes. Empfehlung zu erforderlichen Untersuchungen auf *Pseudomonas aeruginosa*, zur Risikoeinschätzung und zu Massnahmen beim Nachweis im Trinkwasser : Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017;60(10):1180-3.
79. Yayan J, Ghebremedhin B, Rasche K. Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Pneumonia at a Single University Hospital Center in Germany over a 10-Year Period. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139836.
80. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(6):568-85.
81. Sonmezer MC, Ertem G, Erdinc FS, Kaya Kilic E, Tulek N, Adiloglu A, et al. Evaluation of Risk Factors for Antibiotic Resistance in Patients with Nosocomial

- Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016;2016:1321487.
82. Katchanov J, Asar L, Klupp EM, Both A, Rothe C, König C, et al. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195757.
 83. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemische Lage (IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung - IfSGMeldAnpV). § 2 Anpassung der Meldepflicht in Bezug auf namentlich meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. 2016.
 84. Robert Koch-Institut (RKI). *SurvStat@RKI 2.0.* 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat_node.html. [Zugriff am: 23.02.2022]
 85. Robert Koch-Institut (RKI). Information zur Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) in Deutschland. 2022. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Project/Main.aspx>. [Zugriff am: 23.02.2022]
 86. Robert Koch-Institut (RKI). Information zu Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboren. 2020.
 87. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger. Untersuchung auf Carbapenemasen im NRZ. Stand: 18.08.2020. 2020 [aktualisiert 23.02.2022]; Verfügbar unter: http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/leistungsspektrum_nrz_carbapenemase-detektion.html.
 88. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen. KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) Projektbeschreibung. 2018. Verfügbar unter: <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/>. [Zugriff am: 23.02.2022]
 89. Robert Koch-Institut (RKI). COVID-19-Pandemie: Auswirkung auf meldepflichtige Infektionskrankheiten. *Epidemiologisches Bulletin.* 2021;7.
 90. Robert Koch Institut (RKI). Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS). Resistenzstatistik. 2022. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>. [Zugriff am: 23.02.2022]
 91. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>. [Zugriff am: 23.02.2022]
 92. Robert Koch-Institut (RKI). Zur aktuellen Situation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien. *Epidemiologisches Bulletin.* 2013;19:167-76.
 93. Castanheira M, Mendes RE, Woosley LN, Jones RN. Trends in carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. from Europe and the Americas: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2007-09). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1409-11.
 94. Forstner C, Hagel S, Löffler B, Thalhammer F, Pletz MW. Therapieoptionen bei Infektion durch nosokomiale multiresistente Erreger. *Krankenhaushygiene up2date.* 2014;09:301-18.
 95. Robert Koch-Institut (RKI). Colistin-Resistenz bei Gram-negativen Bakterien – die Situation in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin.* 2016;46:513-6.

96. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung oder einer Lösung für einen Vernebler. Stand: April 2017.
97. Fiaccadori E, Antonucci E, Morabito S, d'Avolio A, Maggiore U, Regolisti G. Colistin Use in Patients With Reduced Kidney Function. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016;68(2):296-306.
98. Cisneros JM, Rosso-Fernandez CM, Roca-Oporto C, De Pascale G, Jimenez-Jorge S, Fernandez-Hinojosa E, et al. Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): an investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial. *Crit Care*. 2019;23(1):383.
99. Doremus C, Marcella SW, Cai B, Echols RM. Utilization of Colistin Versus β -Lactam and β -Lactamase Inhibitor Agents in Relation to Acute Kidney Injury in Patients with Severe Gram-Negative Infections. *Infectious Diseases and Therapy*. 2021.
100. Wagenlehner F, Lucenteforte E, Pea F, Soriano A, Tavoschi L, Steele VR, et al. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins. *Clin Microbiol Infect*. 2021.
101. Food and Drug Agency (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. 2013 [23.02.2022]; Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-increased-risk-death-iv-antibacterial-tygacil-tigecycline>.
102. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Frontiers in public health*. 2019;7:151.
103. ratiopharm GmbH. Fachinformation Tigecyclin-ratiopharm. 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2021.
104. European Medicines Agency (EMA). Recommendations to restrict use of fosfomycin antibiotics 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fosfomycin-article-31-referral-recommendations-restrict-use-fosfomycin-antibiotics_en.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
105. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Wichtige Arzneimittelinformation. Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen - Anwendungsbeschränkungen. 2019 [15.03.2022]; Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html>.
106. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Zerbaxa. Stand: Oktober 2021.
107. Shionogi B. V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2020.
108. Mojica MF, Rossi MA, Vila AJ, Bonomo RA. The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat. *The Lancet Infectious diseases*. 2021.
109. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation. Recarbrio® 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
110. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated

- versus nonventilated patients. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182(12):1533-9.
111. Baré M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJ. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. Int J Technol Assess Health Care. 2006;22(2):242-8.
112. Matsukawa M, Kunishima Y, Takahashi S, Takeyama K, Tsukamoto T. Time courses of bacterial density in urine during antibacterial chemotherapy and influential factors in patients having positive bacteriuria with a complicated urinary tract. J Infect Chemother. 2007;13(2):99-104.
113. Chang TI, Kim HW, Park JT, Lee DH, Lee JH, Yoo TH, et al. Early catheter removal improves patient survival in peritoneal dialysis patients with fungal peritonitis: results of ninety-four episodes of fungal peritonitis at a single center. Perit Dial Int. 2011;31(1):60-6.
114. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Technical report: The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. 2009. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/bacterial-challenge-time-react_en.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
115. Sharma P, Towse A. New drugs to tackle antimicrobial resistance. Analysis of EU policy options. Office of Health Economics. 2011.
116. Europäische Kommission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). 2017. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
117. Bundesgesetzblatt (BGBl). Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz - GKV-FGK) vom 22. März 2020.
118. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. The Lancet Infectious diseases. 2016;16(6):661-73.
119. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;62(11):1380-9.
120. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. The Lancet Infectious diseases. 2018;18(3):285-95.
121. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;63(6):754-62.

122. Mazuski JE, Wagenlehner F, Torres A, Carmeli Y, Chow JW, Wajsbrodt D, et al. Clinical and Microbiological Outcomes of Ceftazidime-Avibactam Treatment in Adults with Gram-Negative Bacteremia: A Subset Analysis from the Phase 3 Clinical Trial Program. *Infect Dis Ther.* 2021;10(4):2399-414.
123. Mendes RE, Castanheira M, Woosley LN, Stone GG, Bradford PA, Flamm RK. Characterization of β -Lactamase Content of Ceftazidime-Resistant Pathogens Recovered during the Pathogen-Directed Phase 3 REPRIME Trial for Ceftazidime-Avibactam: Correlation of Efficacy against β -Lactamase Producers. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2019;63(6).
124. Flamm RK, Nichols WW, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against Gram-negative pathogens isolated from pneumonia in hospitalised patients, including ventilated patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(3):235-42.
125. Galani I, Karaiskos I, Karantani I, Papoutsaki V, Maraki S, Papaioannou V, et al. Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016. *Euro Surveill.* 2018;23(31).
126. García-Castillo M, García-Fernández S, Gómez-Gil R, Pitart C, Oviaño M, Gracia-Ahufinger I, et al. Activity of ceftazidime-avibactam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from urine specimens obtained during the infection-carbapenem resistance evaluation surveillance trial (iCREST) in Spain. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(3):511-5.
127. Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Stone GG, Sahn DF. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of *Pseudomonas aeruginosa* collected in European countries: INFORM global surveillance 2012-15. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2777-81.
128. Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Stone GG, Sahn DF. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of Enterobacteriaceae collected in European countries: INFORM global surveillance 2012-15. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2782-8.
129. Viala B, Zaidi FZ, Bastide M, Dumont Y, Le Moing V, Jean-Pierre H, et al. Assessment of the In Vitro Activities of Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam in a Collection of Beta-Lactam-Resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates at Montpellier University Hospital, France. *Microbial drug resistance (Larchmont, NY).* 2019;25(9):1325-9.
130. Kiratisin P, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and comparators against carbapenemase-producing Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected globally between 2016 and 2018. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021.
131. Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG, Castanheira M. Comparison of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam in vitro activities when tested against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in United States medical centers (2017-2018). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;96(3):114833.
132. Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, Lagnf AM, Bhatia S, Melvin SM, et al. Real-World Experience With Ceftazidime-Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):ofz522.
133. Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, Adamis G, Stefos A, Symbardi S, et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*:

- experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(3):775-83.
134. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2018;66(2):163-71.
135. Chen J, Liang Q, Chen X, Wu J, Wu Y, Teng G, et al. Ceftazidime/Avibactam versus Polymyxin B in the Challenge of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Infect Drug Resist.* 2022;15:655-67.
136. Soriano A, Carmeli Y, Omrani AS, Moore LSP, Tawadrous M, Irani P. Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review. *Infect Dis Ther.* 2021:1-46.
137. Gesundheitsforen Leipzig. Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung. 2022. Verfügbar unter: https://www.gesundheitsforen.net/portal/media/gesundheitsforen/analytik/20220210_DADB_Website.pdf. [Zugriff am: 24.03.2022]
138. Wilke M. Datenquellen für klinisch-ökonomische Analysen. 2020.
139. PFIZER PHARMA GmbH. Definitionen aller Populationen nach ICD10, Version 2.0.xlsx. data on file. 2022.
140. PFIZER PHARMA GmbH. Epidemiologie - Ergebnistabellen zur Berechnung aller Anwendungsgebiete und Populationen Version 2.4. data on file. 2022.
141. DESTATIS. Hospitalisationen mit Infektionen unter Beteiligung multiresistenter, gramnegativer Erreger 2017-2020 (ICD0 U.81.4-!). data on file. 2022.
142. Reuss A, Klingeberg A, Schmidt N, Eckmanns T. Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Anzahl der gemäß IfSG meldepflichtigen Nachweise von Erregern mit Antibiotikaresistenzen und *C.difficile*-Infektionen. *Epidemiologisches Bulletin.* 2021;2021(7):8-11.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

CAZ/AVI erfüllt die Kriterien des RKI und des BfArM zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt (1). CAZ/AVI ist auch international durch die WHO als Reserveantibiotikum anerkannt. Es gehört aufgrund seiner Wirksamkeit gegen 2 der kritischen Erregergruppen der WHO Pathogens Priority List zu den aktuell 8 Antibiotika, die sowohl in der WHO Model List of Essential Medicines gelistet, als auch im AWaRe Klassifikationssystem der WHO mit Reservestatus aufgenommen sind (2, 3). In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI entsprechend den Grundsätzen des ABS (siehe hierzu Abschnitt 3.2.1) in all seinen AWG im Versorgungsalltag gezielt eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion durch aerobe Gram-negative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger.

CAZ/AVI ist ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen und wird daher nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben. Die Vergütung durch die gesetzlichen Krankenkassen erfolgt u. a. im Rahmen der Vergütung der Fallpauschalen nach dem G-DRG-System, unabhängig vom patientenindividuellen Leistungsrahmen. Arzneimittelkosten im stationären Sektor sind Bestandteil der allgemeinen Krankenhausleistungen gem. § 39 Abs. 1 SGB V. Die Kosten für Arzneimittel, die im Rahmen einer stationären Krankenhausbehandlung entstehen, müssen daher aus den Vergütungsbestandteilen gem. § 3 KHEntgG vom Krankenhaus getragen werden. Die Zuordnung zu einer DRG erfolgt u. a. anhand medizinischer und demographischer Patientendaten. Haupt- und Nebendiagnosen (ICD-10) sowie Operationen oder Prozeduren (OPS-Code) werden herangezogen. Die Vergütung erfolgt somit basierend auf der Art und der Schwere der Erkrankung. Eine begleitende Antibiotikagabe ist Teil der Vergütung innerhalb der Fallpauschale. Zusätzliche Ausgaben fallen für die Krankenkassen nur an, wenn für dieses Arzneimittel eine zusätzliche Vergütung rechtlich möglich ist. Dies setzt voraus, dass für das Arzneimittel ein Antrag auf NUB stattgegeben oder ein Zusatzentgelt auf Bundesebene oder auf Krankensebene vereinbart wird. Dies ist bei CAZ/AVI nicht der Fall. Es entstehen somit keine unterschiedlichen direkten Kosten für das zu bewertende Arzneimittel. Deshalb erfolgt die Kostendarstellung basierend auf dem Abgabepreis für Kliniken nur, um der Formatvorlage zu entsprechen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
CAZ/AVI	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Aus der Analyse der DADB lässt sich vermuten, dass bei einem Teil der Patienten mehr als eine Infektionsepisode pro Jahr auftreten kann (siehe Abschnitt 3.2.3). Da der rationale Einsatz von Antibiotika, zur Vermeidung der Selektion multiresistenter Erreger und zur Gewährleistung einer ausreichenden Wirksamkeit die eingesetzten Wirkstoffe, einen Therapiewechsel bei rekurrenten Infektionen vorsieht (4), wird von einer Infektionsepisode pro Patient pro Jahr ausgegangen.</p> <p>b: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund des Patienten. Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI, cUTI und HAP/VAP wird hier eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angelegt (5).</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

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

Der in Tabelle 3-20 dargestellte Behandlungsmodus wird entsprechend den Angaben in der Fachinformation bezogen auf eine Infektionsepisode dargestellt. Aus der Analyse der DADB lässt sich vermuten, dass bei einem Teil der Patienten mehr als eine Infektionsepisode pro Jahr (durchschnittlich 1,12 Infektionsepisoden pro Jahr) auftreten kann (siehe Abschnitt 3.2.3). Dabei können sich Infektionen aus dem gleichen AWG wiederholen, oder eine weitere Infektion in einem anderen AWG auftreten (z. B. Mehrfachinfektionen oder Bakteriämie in Verbindung mit anderen Infektionen). Durch diese Überlappung der unterschiedlichen AWG B bis E mit u. a. Mehrfachinfektionen sind die Zahlen zur Anzahl von Infektionsepisoden pro Patient und Jahr nur bedingt aussagekräftig. Bei Vorhandensein einer weiteren Therapieoption, gegen die der Erreger empfindlich ist, ist darüber hinaus davon auszugehen, dass CAZ/AVI bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen in der Regel nur einmal eingesetzt wird. Vorgaben zum rationalen Einsatz von Antibiotika verlangen, zur Verringerung des Selektionsdrucks multiresistenter Erreger und zur Gewährleistung einer ausreichenden Wirksamkeit, die eingesetzten Wirkstoffe bei wiederkehrenden Infektionen zu wechseln (4). Dies zeigt auf, weshalb von einem Behandlungszyklus pro Patient pro Jahr ausgegangen werden kann. Auch in allen nachfolgenden Tabellen basieren die dargestellten Angaben und Berechnungen auf einer Infektionsepisode pro Jahr.

CAZ/AVI steht als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Die Infusionslösung (100 ml) wird kontinuierlich über 2 Stunden intravenös

verabreicht. Die Behandlung sollte alle 8 Stunden wiederholt werden. Gemäß Fachinformation ist die Behandlungsdauer und -anzahl abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen bzw. der Pathogene und dem klinischen und bakteriologischen Befund des Patienten. Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI, cUTI und HAP/VAP wird hier eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angenommen (5).

Es wird empfohlen, dass CAZ/AVI für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet wird, der über die entsprechende infektiologische Erfahrung verfügt (5).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
CAZ/AVI	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage ^b
zVT:			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Aus der Analyse der DADB lässt sich vermuten, dass bei einem Teil der Patienten mehr als eine Infektionsepisode pro Jahr auftreten kann (siehe Abschnitt 3.2.3). Da der rationale Einsatz von Antibiotika, zur Vermeidung der Selektion multiresistenter Erreger und zur Gewährleistung einer ausreichenden Wirksamkeit die eingesetzten Wirkstoffe, einen</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
<p>Therapiewechsel bei rekurrenten Infektionen vorsieht (4), wird hier von einer Infektionsepisode pro Patient pro Jahr ausgegangen.</p> <p>b: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund des Patienten. Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI, cUTI und HAP/VAP wird hier eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angelegt (5).</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresverbrauch 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) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^b
CAZ/AVI	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten	5-14 Tage	2 g/0,5 g CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^b
	Behandlungsoptionen			
	Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten-17 Jahren mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	5-14 Tage	50 mg/12,5 mg/kg KG bis maximal 2/0,5 g CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^c
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	5-14 Tage	40 mg/10 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^c
zVT:				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
<p>a: Aus der Analyse der DADB lässt sich vermuten, dass bei einem Teil der Patienten mehr als eine Infektionsepisode pro Jahr auftreten kann (siehe Abschnitt 3.2.3). Da der rationale Einsatz von Antibiotika, zur Vermeidung der Selektion multiresistenter Erreger und zur Gewährleistung einer ausreichenden Wirksamkeit die eingesetzten Wirkstoffe, einen Therapiewechsel bei rekurrenten Infektionen vorsieht (4), wird hier von einer Infektionsepisode pro Patient pro Jahr ausgegangen.</p> <p>b: Darstellung von gerundeten Werten, es wurde mit ungerundeten Werten weitergerechnet.</p> <p>c: Berücksichtigung von Verwurf, da jede Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch gedacht ist.</p> <p>CAZ/AVI: Ceftriaxon/Avibactam, DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; KG:</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^b
Körpergewicht; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

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

CAZ/AVI wird gemäß Fachinformation für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen in einer Dosierung von 2 g Ceftazidim und 0,5 g Avibactam (das entspricht einer Durchstechflasche pro Infusion) eingesetzt. Die Infusionen sollen alle 8 Stunden wiederholt werden (5). Bei einer Behandlungsdauer von 5-14 Tagen entspricht dies 15-42 Durchstechflaschen. Bei pädiatrischen Patienten wird eine niedrigere Dosierung entsprechend dem niedrigeren Körpergewicht angesetzt (Tabelle 3-22). Da jede Durchstechflasche nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist, werden jedoch auch hier 3 Durchstechflaschen pro Tag benötigt (5).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
CAZ/AVI	1.368,50 € Zavicefta [®] , Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen à 2/0,5 g CAZ/AVI	1.368,50 €
zVT:		
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.		
Stand Lauer-Taxe: 16.02.2022 a: Klinik-Einkaufspreis inklusive 19 % Mehrwertsteuer. CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.		

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

CAZ/AVI ist ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen und wird daher nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben. Die Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen erfolgt u. a. im Rahmen der Vergütung der Fallpauschalen nach dem G-DRG-System, unabhängig vom patientenindividuellen Leistungsrahmen. Arzneimittelkosten im stationären Sektor sind Bestandteil der allgemeinen Krankenhausleistungen gem. § 39 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V. Die Kosten für Arzneimittel, die im Rahmen einer stationären Krankenhausbehandlung entstehen, müssen daher aus den Vergütungsbestandteilen gem. § 3 KHEntgG vom Krankenhaus getragen werden. Zusätzliche Ausgaben fallen für die Krankenkassen nur an, wenn für dieses Arzneimittel eine zusätzliche Vergütung rechtlich möglich ist. Dies setzt voraus, dass für das Arzneimittel einem NUB-Antrag stattgegeben oder ein Zusatzentgelt auf Bundesebene oder auf Krankenhausebene vereinbart wird. Dies ist bei CAZ/AVI nicht der Fall. Der in der Lauer-Taxe gelistete Einkaufspreis von 10 Durchstechflaschen à 2/0,5 g CAZ/AVI für Kliniken beträgt inklusive 19 % Mehrwertsteuer 1.368,50 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
CAZ/AVI	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Keine	-	-
zVT:				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

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

In der Fachinformation von CAZ/AVI wird keine regelhafte Anwendung von zusätzlichen Behandlungen im Zusammenhang mit der Therapie von CAZ/AVI beschrieben. Somit fallen in der Regel keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Allerdings sind bei vermuteter oder bestätigter Beteiligung von Gram-positiven Erregern am Infektionsprozess entsprechende Kombinationstherapien anzuwenden. Beim Vorliegen einer cIAI oder einer Infektion aufgrund Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen, bei denen anaerobe Erreger am Infektionsgeschehen beteiligt sind oder sein könnten, gilt darüber hinaus, CAZ/AVI mit Metronidazol als Kombinationstherapie zu verabreichen (5). Insoweit zusätzliche Leistungen der GKV im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels CAZ/AVI notwendig sind, werden diese als Bestandteil der Fallpauschalen nach den entsprechenden G-DRG von den behandelnden Kliniken erbracht und von den Krankenkassen erstattet. Leistungen der Krankenhäuser werden damit - weitestgehend unabhängig vom patientenindividuellen Leistungsrahmen - pauschal vergütet. Zusätzliche Ausgaben fallen für die Krankenkassen nur an, wenn für dieses Arzneimittel eine zusätzliche Vergütung rechtlich möglich ist. Dies setzt voraus, dass für das Arzneimittel einem NUB-Antrag stattgegeben oder ein Zusatzentgelt auf Bundesebene oder auf Krankenhausebene vereinbart wird. Dies ist bei CAZ/AVI nicht der Fall. Folglich werden die zusätzlich anfallenden Leistungen bei der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel CAZ/AVI in der Klinik im Rahmen der entsprechenden DRG abgerechnet.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
CAZ/AVI	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Keine	0,00 €
zVT:			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.			
CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^{a,b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{a,b,c}
CAZ/AVI	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober Gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 € 5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 € 5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten-17 Jahren mit Infektionen aufgrund aerober Gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 € 5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 € 5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 € 5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 € 5.747,70 €
zVT:					
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.					
<p>a: Ausgehend von einem Behandlungszyklus pro Jahr</p> <p>b: Die Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch gedacht (5) und es kann deshalb pro Gabe zu Verwurf kommen. Da es sich um eine stationäre Behandlung handelt, wird angenommen, dass die noch ungeöffneten Durchstechflaschen einer angebrochenen Packung weiterverwendet werden können und an dieser Stelle kein Verwurf entsteht.</p> <p>c: Aus der Analyse der DADB lässt sich vermuten, dass bei einem Teil der Patienten mehr als eine Infektionsepisode pro Jahr auftreten kann (siehe Abschnitt 3.2.3). Da der rationale Einsatz von Antibiotika, zur Vermeidung der Selektion multiresistenter Erreger und zur Gewährleistung einer ausreichenden Wirksamkeit die eingesetzten Wirkstoffe, einen Therapiewechsel bei wiederkehrenden Infektionen vorsieht (4), wird von einer Infektionsepisode pro Patient pro Jahr ausgegangen.</p>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^{a,b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstage) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro ^{a,b,c}
CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.					

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.

CAZ/AVI erfüllt die Kriterien des RKI und des BfArM zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt (1). Damit ist durch den G-BA Bescheid zum Reservestatus offiziell für Deutschland bestätigt, dass CAZ/AVI in der klinischen Praxis nur für die begrenzte Behandlungssituation 2 mit aeroben, Gram-negativen, multiresistenten Erregern eingesetzt wird, die ein Reserveantibiotikum CAZ/AVI bedürfen. Entsprechend dieser Einstufung sowie unter Berücksichtigung geltender Leitlinien, wird CAZ/AVI in der klinischen Praxis nur streng restriktiv und im Rahmen von ABS-Programmen eingesetzt. Dies fordert auch die deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“, in der Strategien und Aktivitäten im Rahmen der Anwendung von ABS-Programmen beschrieben werden (siehe hierzu auch Abschnitte 3.4.5) (4).

CAZ/AVI als Reserveantibiotikum für komplizierte Infektionen ist nicht für die ambulante Therapie vorgesehen. CAZ/AVI wird ausschließlich als Klinikpackung und nur über Krankenhausapotheken oder krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben.

Medizinische Gründe für die Nicht-Behandlung von Patienten mit CAZ/AVI sind durch die Kontraindikationen gegeben. Diese sind Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, Überempfindlichkeit gegen jegliche Cephalosporin-Antibiotika, vorausgegangene schwere

Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Art von β -Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme) (5).

In der pivotalen Studie REPRISE, in der Patienten mit Infektionen aufgrund multiresistenter Erreger enthalten waren, brachen 0,6 % der Patienten unter einer Therapie mit CAZ/AVI die Therapie ab. Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit CAZ/AVI im Versorgungsalltag existieren jedoch nicht, sodass hierzu keine Angaben gemacht werden können (6).

Daten zu Patientenpräferenzen unter einer Therapie mit CAZ/AVI im Versorgungsalltag liegen nicht vor.

CAZ/AVI wird als Reserveantibiotikum nur im Ausnahmefall, d. h. bei Verdacht auf oder bestätigtem Vorliegen einer Infektion, verursacht durch multiresistente Erreger, eingesetzt, für die CAZ/AVI eine Wirksamkeit zeigt. Natürlich müssen bei Vorliegen bestimmter Faktoren gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien statt CAZ/AVI bevorzugt bei den Patienten eingesetzt werden. Die Anwendung soll streng kontrolliert und im Rahmen von ABS-Programmen zur Erhaltung seiner Wirksamkeit und der Vermeidung von Resistenzentwicklung, überwacht werden (siehe Abschnitt 3.2) (3, 4, 7).

Daher kommt CAZ/AVI nur bei einem Teil der Zulassungspopulation zum Einsatz, d. h. nur bei einem Teil der Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen.

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.

Durch Therapieabbrüche und Kontraindikationen werden keine wesentlichen Änderungen in den Jahrestherapiekosten bezüglich der erwarteten Versorgungsanteile erwartet. Da nur ein Teil der Patienten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen mit CAZ/AVI behandelt wird, ist auf die Zulassungspopulation bezogen von deutlich geringeren Gesamttherapiekosten pro Jahr auszugehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Angaben aus diesem Abschnitt beruhen auf der Fachinformation zu CAZ/AVI und dem aktuellen Eintrag in der Lauer-Taxe Datenbank (Stand 16.02.2022).

Die Berechnung der Kosten kann der beigelegten Datei entnommen werden (8).

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
2. World Health Organization (WHO). The 2021 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. WHO/HMP/HPS/EML/2021.04. 2021. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>. [Zugriff am: 23.02.2022]
3. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines - 22st List 2021 [23.02.2022]; Verfügbar unter: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/#>.
4. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018. 2018.
5. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
6. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004027/0000. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zavicefta-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
7. World Health Organization (WHO). The Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential

Medicines, 2021 (including the 22st WHO Model List of Essential Medicines and the 7th WHO Model List of Essential Medicines for Children). 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351172>. [Zugriff am: 23.02.2022]

8. PFIZER PHARMA GmbH. Berechnung der Kosten für Zavicefta (Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger). 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Abschnitte zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von CAZ/AVI entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Es wird empfohlen, dass CAZ/AVI für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet wird, der über die entsprechende infektiologische Erfahrung verfügt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosierung

Dosierung bei Erwachsenen mit einer CrCl > 50 ml/min

Tabelle 3-28 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten CrCl > 50 ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Tabelle 3-28: Empfohlene Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min¹

Art der Infektion	Dosis an CAZ/AVI	Häufigkeit	Infusionsdauer	Dauer der Behandlung
cIAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	5 bis 14 Tage
cUTI, einschließlich Pyelonephritis ³	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	5 bis 10 Tage ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	7 bis 14 Tage
Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	Dauer der Behandlung abhängig vom Ort der Infektion
Infektionen aufgrund Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen ^{2,3}	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	Orientierung anhand des Schweregrads der Infektion, des Erregers und des klinischen und bakteriologischen Befundes des Patienten ⁵

¹ Geschätzte CrCl unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel.
² Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.
³ Anzuwenden in Kombination mit einem antibakteriellen Wirkstoff gegen Gram-positive Erreger, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.
⁴ Die angegebene Gesamtdauer kann eine intravenöse Anwendung von CAZ/AVI einschließen, gefolgt von einer angemessenen oralen Therapie.
⁵ Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von CAZ/AVI länger als 14 Tage.

Dosierung bei pädiatrischen Patienten mit einer CrCl > 50 ml/min/1,73 m²

Tabelle 3-30 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungen für pädiatrische Patienten mit einer geschätzten CrCl > 50 ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Tabelle 3-29: Empfohlene Dosierungen für pädiatrische Patienten mit einer geschätzten $\text{CrCl}^1 > 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Art der Infektion	Altersgruppe	Dosis an CAZ/ AVI	Häufigkeit	Infusions- dauer	Dauer der Behandlung
cIAI ^{2,3} ODER cUTI, einschließlich Pyelonephritis ³ ODER HAP/VAP ³ ODER Infektionen aufgrund Gram- negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungs- optionen (Limited Treatment Options, LTO) ^{2,3}	6 Monate bis < 18 Jahre	50 mg/kg/ 12,5 mg/kg bis maximal 2 g/ 0,5 g	Alle 8 Stunden	2 Stunden	cIAI: 5 bis 14 Tage cUTI ⁴ : 5 bis 14 Tage HAP/VAP: 7 bis 14 Tage LTO: Orientierung anhand des Schweregrads der Infektion, des Erregers und des klinischen und bakteriologischen Befundes des Patienten ⁵
	3 Monate bis < 6 Monate ⁶	40 mg/kg/ 10 mg/kg	Alle 8 Stunden	2 Stunden	
¹ Geschätzte CrCl unter Verwendung der revidierten Schwartz-Formel. ² Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind. ³ Anzuwenden in Kombination mit einem antibakteriellen Wirkstoff gegen Gram-positive Erreger, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind. ⁴ Die angegebene Gesamtdauer kann eine intravenöse Anwendung von CAZ/AVI einschließen, gefolgt von einer angemessenen oralen Therapie. ⁵ Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von CAZ/AVI länger als 14 Tage. ⁶ Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von CAZ/AVI bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 6 Monaten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).					

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (geschätzte $\text{CrCl} > 50$ bis $\leq 80 \text{ ml/min}$) ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-30 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen bei Erwachsenen mit einer geschätzten $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$ (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-30: Empfohlene Dosis bei Erwachsenen mit einer geschätzten $\text{CrCl}^1 \leq 50 \text{ ml/min}$

Altersgruppe	Geschätzte CrCl (ml/min)	Dosis an CAZ/AVI ²	Häufigkeit	Infusionsdauer
Erwachsene	31 bis 50	1 g/0,25 g	alle 8 Stunden	2 Stunden
	16 bis 30	0,75 g/0,1875 g	alle 12 Stunden	
	6 bis 15		alle 24 Stunden	
	ESRD (terminale Niereninsuffizienz) einschließlich unter Hämodialyse ³		alle 48 Stunden	

¹ Geschätzte CrCl unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel.
² Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).
³ CAZ und AVI werden durch Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2 der Fachinformation). Die Dosierung von CAZ/AVI an Dialyse-Tagen sollte nach Beendigung der Hämodialyse erfolgen.

Dosierung bei Erwachsenen mit $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$

Siehe Tabelle 3-30.

Tabelle 3-31 und Tabelle 3-32 zeigen die empfohlenen Dosisanpassungen bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ entsprechend den verschiedenen Altersgruppen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren mit $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$

Siehe Tabelle 3-31.

Tabelle 3-31: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten $\text{CrCl}^1 \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$

Altersgruppe	Geschätzte CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Dosis an CAZ/AVI ²	Häufigkeit	Infusionsdauer
Pädiatrische Patienten im Alter von 2 Jahren bis < 18 Jahren	31 bis 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg bis maximal 1 g/0,25 g	alle 8 Stunden	2 Stunden
	16 bis 30	18,75 mg/kg/4,75 mg/kg bis maximal 0,75 g/0,1875 g	alle 12 Stunden	
	6 bis 15		alle 24 Stunden	
	ESRD (terminale Niereninsuffizienz) einschließlich unter Hämodialyse ³		alle 48 Stunden	

¹ Geschätzte CrCl unter Verwendung der revidierten Schwartz-Formel.
² Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).
³ CAZ und AVI werden durch Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2 der Fachinformation). Die Dosierung von CAZ/AVI an Dialyse-Tagen sollte nach Beendigung der Hämodialyse erfolgen.

Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von < 2 Jahren mit $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$

Siehe Tabelle 3-32.

Tabelle 3-32: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten $\text{CrCl}^1 \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Altersgruppe	Geschätzte CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Dosis an CAZ/AVI ²	Häufigkeit	Infusionsdauer
3 bis < 6 Monate	31 bis 50	20 mg/kg/5 mg/kg	Alle 8 Stunden	2 Stunden
6 Monate bis < 2 Jahre		25 mg/kg/6,25 mg/kg	Alle 8 Stunden	
3 bis < 6 Monate	16 bis 30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Alle 12 Stunden	
6 Monate bis < 2 Jahre		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Alle 12 Stunden	

¹ Berechnet mithilfe der revidierten Schwartz-Formel.
² Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Es liegen unzureichende Informationen vor, um ein Dosierungsschema für pädiatrische Patienten im Alter von < 2 Jahren mit einer $\text{CrCl} < 16 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu empfehlen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CAZ/AVI bei Kindern im Alter von < 3 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung. Die Dauer der intravenösen Infusion von CAZ/AVI beträgt 120 Minuten bei einem angemessenen Infusionsvolumen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen jegliche Cephalosporin-Antibiotika. Schwere Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme).

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der Fachinformation). Im Falle eines Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit CAZ/AVI unverzüglich beendet werden. Geeignete Notfallmaßnahmen sind einzuleiten. Vor Therapiebeginn sollte festgestellt

werden, ob der Patient Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftazidim (CAZ), andere Cephalosporine oder jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika in der Anamnese aufweist. Bei Patienten mit einer nicht-schwerwiegenden Überempfindlichkeit gegen Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme in der Anamnese sollte CAZ/AVI mit Vorsicht angewendet werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Unter CAZ/AVI wurde über *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhö berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine Diarrhö während oder nach der Anwendung von CAZ/AVI auftritt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es sollte ein Abbruch der Therapie mit CAZ/AVI und die Einleitung einer spezifischen Therapie von *Clostridioides difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht gegeben werden.

Niereninsuffizienz

CAZ und AVI werden über die Nieren ausgeschieden, daher sollte die Dosis dem Grad der Niereninsuffizienz entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Neurologische Folgeerkrankungen, einschließlich Tremor, Myoklonie, nicht-convulsiver Status Epilepticus, Konvulsion, Enzephalopathie und Koma, wurden gelegentlich im Zusammenhang mit der Anwendung von CAZ berichtet, wenn die Dosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht reduziert wurde. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird eine engmaschige Überwachung der geschätzten CrCl empfohlen. Bei einigen Patienten kann sich insbesondere zu Beginn der Infektionsbehandlung die Kreatinin-Clearance, die aus dem Serum-Kreatinin bestimmt wird, rasch ändern.

Nephrotoxizität

Die begleitende Behandlung mit hochdosierten Cephalosporinen und nephrotoxischen Arzneimitteln, wie Aminoglykosiden oder potenten Diuretika (z. B. Furosemid), kann die Nierenfunktion nachteilig beeinträchtigen.

Direkter Antiglobulintest (DAGT oder Coombs-Test) – Serokonversion und potenzielles Risiko für hämolytische Anämie

Die Anwendung von CAZ/AVI kann die Entwicklung eines positiven direkten Antiglobulin-Tests (DAGT oder Coombs-Test) verursachen, was eine Kreuzprobe im Blut beeinträchtigen und/oder eine arzneimittelinduzierte immunbedingte hämolytische Anämie auslösen kann (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Während in klinischen Studien bei Patienten, die CAZ/AVI erhielten, eine DAGT-Serokonversion sehr häufig auftrat (der geschätzte Serokonversionsbereich betrug über alle Phase-III-Studien hinweg 3,2 % bis 20,8 % bei Patienten mit einem negativen Coombs-Test bei Studienbeginn und mindestens einem nachfolgenden Kontrolltest), gab es keinen Hinweis auf eine Hämolyse bei Patienten, die unter der Behandlung einen positiven DAGT entwickelten. Allerdings kann die Möglichkeit, dass eine hämolytische Anämie in Zusammenhang mit einer Behandlung mit CAZ/AVI auftritt,

nicht ausgeschlossen werden. Patienten, bei denen während oder nach der Behandlung mit CAZ/AVI eine Anämie auftritt, sollten im Hinblick auf diese Möglichkeit untersucht werden.

Limitationen der klinischen Daten

Klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von CAZ/AVI wurden in cIAI, cUTI und HAP (einschließlich VAP) durchgeführt.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen bei Erwachsenen

In 2 Studien mit cIAI-Patienten war die häufigste Diagnose (ca. 42 %) Appendizitis-Perforation oder perityphlitischer Abszess. Ca. 87 % der Patienten hatten APACHE-II-Scores von ≤ 10 und 4,0 % hatten zu Studienbeginn eine Bakteriämie. Todesfälle traten bei 2,1 % (18/857) der Patienten auf, die CAZ/AVI und Metronidazol erhielten, und bei 1,4 % (12/863) der Patienten, die Meropenem erhielten.

Innerhalb einer Subgruppe mit einer CrCl 30 bis 50 ml/min traten zu Studienbeginn Todesfälle bei 16,7 % (9/54) der Patienten auf, die CAZ/AVI und Metronidazol erhielten und bei 6,8 % (4/59) der Patienten, die Meropenem erhielten. Die Patienten mit einer CrCl 30 bis 50 ml/min erhielten eine geringere Dosis von CAZ/AVI als jetzt für die Patienten in dieser Subgruppe empfohlen wird.

Komplizierte Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen

In 2 Studien mit cUTI-Patienten wurden 381/1091 (34,9 %) Patienten mit cUTI ohne Pyelonephritis eingeschlossen, während 710 (65,1 %) mit akuter Pyelonephritis (mMITT-Population) eingeschlossen wurden. Insgesamt hatten 81 Patienten mit cUTI (7,4 %) zu Studienbeginn Bakteriämie.

Nosokomiale Pneumonien (einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien) bei Erwachsenen

In einer einzigen Studie an Patienten mit nosokomialer Pneumonie hatten zu Studienbeginn 280/808 (34,7 %) der Patienten eine VAP und 40/808 (5 %) eine Bakteriämie.

Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen

Die Anwendung von CAZ/AVI zur Behandlung von Patienten mit Infektionen aufgrund von gram-negativen aeroben Pathogenen mit begrenzten Behandlungsoptionen basiert auf Erfahrungen mit CAZ allein und auf Analysen der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Zusammenhänge von CAZ/AVI (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Wirkspektrum von CAZ/AVI

CAZ hat eine geringe oder keine Wirkung gegen die Mehrheit Gram-positiver Organismen und Anaerobier (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Zusätzliche antibakterielle Wirkstoffe sollten angewendet werden, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind. Das inhibitorische Spektrum von AVI beinhaltet viele der Enzyme, die CAZ inaktivieren, einschließlich Beta-Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A

und C. AVI inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo- β -Lactamasen) und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Nicht-empfindliche Erreger

Eine längere Anwendung kann ein übermäßiges Wachstum nicht-empfindlicher Organismen zur Folge haben (z. B. Enterokokken, Pilze), was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Behandlungsmaßnahmen erforderlich machen kann.

Interferenz mit Labortests

CAZ kann Kupfer-Reduktionsmethoden (Benedict-Probe, Fehling-Probe, Clinitest) zum Nachweis einer Glykosurie beeinträchtigen und zu falsch positiven Ergebnissen führen. CAZ beeinträchtigt nicht enzymbasierte Tests zum Nachweis einer Glykosurie.

Natriumkontrollierte Diät

Dieses Arzneimittel enthält ca. 146 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 7,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Die Tageshöchstdosis dieses Arzneimittels entspricht 22 % der von der WHO empfohlenen täglichen Höchstmenge für die Natriumaufnahme. CAZ/AVI wird als Arzneimittel mit hohem Natriumgehalt eingestuft. Dies sollte bei der Anwendung von CAZ/AVI bei Patienten, die eine natriumarme Diät befolgen, berücksichtigt werden. CAZ/AVI kann mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation); dies sollte im Hinblick auf die Gesamt- Natriummenge aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Es besteht ein potenzielles Überdosierungsrisiko, insbesondere bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis unter 12 Monaten. Bei der Berechnung des Verabreichungsvolumens der Dosis ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.9 und 6.6 der Fachinformation).

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

AVI ist in-vitro ein Substrat von OAT-1 und OAT3-Transportern, was zur aktiven Aufnahme von AVI aus dem Blutkompartiment beitragen kann und daher seine Ausscheidung beeinflussen kann. Probenecid (ein potenter OAT-Inhibitor) inhibiert diese Aufnahme in-vitro um 56 % bis 70 % und hat daher das Potenzial, die Eliminierung von AVI zu verändern. Da keine klinische Studie zu Wechselwirkungen von AVI und Probenecid durchgeführt wurde, wird die gleichzeitige Anwendung von AVI und Probenecid nicht empfohlen. AVI zeigte in-vitro keine signifikante Inhibierung von Cytochrom-P450-Enzymen. AVI und CAZ zeigten in-vitro keine Cytochrom-P450-Induktion in klinisch relevanten Konzentrationen. AVI und CAZ inhibieren nicht die größten renalen oder hepatischen Transporter innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereiches, daher wird das Potenzial für Wechselwirkungen durch diese Mechanismen als gering betrachtet. Klinische Daten haben gezeigt, dass es keine Wechselwirkung zwischen CAZ und AVI und zwischen CAZ/AVI und Metronidazol gibt.

Andere Arten von Wechselwirkungen

Die begleitende Behandlung mit hochdosierten Cephalosporinen und nephrotoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden oder potenten Diuretika (z. B. Furosemid) kann die Nierenfunktion nachteilig beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Chloramphenicol wirkt in-vitro antagonistisch gegenüber CAZ und anderen Cephalosporinen. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt, jedoch sollte diese Arzneimittelkombination aufgrund der Möglichkeit eines Antagonismus in-vivo vermieden werden.

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

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien mit CAZ geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen im Hinblick auf eine Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit AVI haben eine Reproduktionstoxizität ohne den Nachweis teratogener Auswirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). CAZ/AVI sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Stillzeit

CAZ tritt in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob AVI in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens für das Kind, gestillt zu werden, und des Nutzens einer Therapie für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Behandlung unterbrochen bzw. von einer Behandlung mit CAZ/AVI abgesehen wird.

Fertilität

Die Auswirkungen von CAZ/AVI auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Es liegen keine Daten aus tierexperimentellen Studien mit CAZ vor. Tierexperimentelle Studien mit AVI geben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Es können nach der Anwendung von CAZ/AVI Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) auftreten (z. B. Schwindel), die sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Eine Überdosierung mit CAZ/AVI kann infolge des CAZ-Anteils neurologische Folgen haben, einschließlich Enzephalopathie, Konvulsionen und Koma. Serumspiegel von CAZ können

durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse reduziert werden. Während einer 4-stündigen Hämodialyse wurde die AVI-Dosis zu 55 % entfernt.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Anhang II B/C der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von CAZ/AVI entnommen (2).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) (siehe 3.4.1).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)

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

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

Nicht zutreffend.

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.

Ein Annex IV zum EPAR von CAZ/AVI liegt nicht vor. Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden Anhang II D der SmPC (EPAR – Product Information) von CAZ/AVI entnommen (2).

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).

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 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.

Der RMP benennt die im Folgenden aufgeführten Risiken und entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung (3).

Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige Risiken von CAZ/AVI sind Risiken, die spezielle Risikomanagementaktivitäten zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potentiell betrachtet

werden. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die hinreichende Belege für einen Zusammenhang mit der Anwendung von CAZ/AVI vorliegen.

Potentielle Risiken sind Bedenken, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang aber bisher noch nicht erwiesen ist und weiterer Bewertung bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch erhoben werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-33: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information

Wichtige potentielle Risiken	Hepatotoxizität Entwicklung bakterieller Resistenz
Fehlende Information	Exposition während der Schwangerschaft Exposition während der Stillzeit Exposition immungeschwächter Personen

Es gibt keine Sicherheitsbedenken, die als wichtige identifizierte Risiken gelten.

Tabelle 3-34: Wichtige potentielle Risiken – Hepatotoxizität

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Klinische Studien, bekannte Klasseneffekte und medizinische/wissenschaftliche Literatur. Die Inzidenz von Nebenwirkungen, die mögliche hepatotoxische Ereignisse darstellen, war in den klinischen Studien zwischen den Behandlungsgruppen im Allgemeinen ausgeglichen. Fälle, die die Kriterien von Hy's Law erfüllen und Fälle tatsächlicher Hepatotoxizität wurden nicht identifiziert.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Vorgeschichte von Alkoholkonsum, Hepatitis und andere bereits bestehende Lebererkrankungen; gleichzeitige Einnahme von hepatotoxischen Arzneimitteln; Infektionen; Alter; Geschlecht; tägliche Arzneimitteldosis.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Angaben in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der SmPC. Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.

Tabelle 3-35: Wichtige potentielle Risiken – Entwicklung bakterieller Resistenz

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Nichtklinische Studien, klinische Studien und medizinische/wissenschaftliche Literatur. Nebenwirkungen zur Entwicklung bakterieller Resistenz wurden in den Studien des Entwicklungsprogrammes von CAZ/AVI nicht berichtet. Ein Patient der Studie REPROVE war mit einem Stamm von <i>K. pneumoniae</i> infiziert, der zu Studienbeginn als empfindlich bestätigt wurde. Trotz klinischer Heilung enthielten die Proben, die 14 Tage nach Ende der Therapie genommen wurden, einen resistenten Stamm.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Faktoren, die zur Entwicklung von Resistenz beitragen können, umfassen unzureichende Maßnahmen zur Infektionskontrolle, hohen Antibiotika-Einsatz in einem bestimmten geographischen Gebiet pro Zeiteinheit, verstärkter Einsatz zur Prophylaxe, verstärkter Einsatz zur empirischen polymikrobiellen Therapie, höherer Schweregrad der Erkrankung bei hospitalisierten Patienten, stark immungeschwächte Patienten, Geräte und Verfahren, landwirtschaftliche Nutzung antimikrobieller Mittel, soziale Faktoren, internationale Reisen und die Evolution von Pathogenen. Es gibt Hinweise darauf, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Verwendung von Antiinfektiva und der Resistenz gegen Antiinfektiva besteht (z. B. haben Krankenhäuser mit hohem Antibiotikaverbrauch hohe Resistenzraten, Änderungen im Antibiotikagebrauch in entsprechenden Settings werden häufig von Veränderungen im Resistenz-Muster begleitet und eine längere Dauer der antimikrobiellen Exposition wird von einem erhöhten Risiko der Kolonisation mit resistenten Organismen begleitet).
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Angabe in Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der SmPC. Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.

Tabelle 3-36: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Schwangerschaft

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Die Anwendung von CAZ/AVI wurde bei schwangeren Frauen nicht untersucht. Es liegen nur begrenzt klinische Daten zur Anwendung von CAZ/AVI in schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien mit CAZ oder AVI zur embryonalen/fötalen Entwicklung geben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Auswirkungen bei Exposition entsprechend der therapeutischen Konzentration. Nach Administration von AVI während der Schwangerschaft und Stillzeit in Ratten bei maternaler Exposition größer oder gleich dem etwa 1,5-fachen der humanen therapeutischen Exposition, gab es geringfügige Veränderungen der Morphologie der Niere und der Harnleiter bei einigen (< 10 %) Rattenwelpen. CAZ/AVI sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und nur, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:

	Angaben in den Abschnitten 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der SmPC. Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.
--	---

Tabelle 3-37: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Stillzeit

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Die Anwendung von CAZ/AVI wurde bei stillenden Frauen nicht untersucht. Schwangere oder stillende Frauen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Angaben in den Abschnitten 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der SmPC. Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.

Tabelle 3-38: Wichtige potentielle Risiken – Exposition immungeschwächter Personen

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Diese Patienten wurden vom klinischen Entwicklungsprogramm ausgeschlossen. Im Gegensatz zu Patienten, die eine normale Immunreaktion auf ihre Infektion haben, erleiden immungeschwächte Patienten, wenn sie eine Infektion entwickeln, wahrscheinlich eine schwerere Infektion mit mehr damit assoziierten Komplikationen. Darüber hinaus werden sie wahrscheinlich in sekundären oder tertiären Zentren mit höherem Risiko der Exposition gegenüber multiresistenten Organismen behandelt. Population, die weiter charakterisiert werden muss: Patienten mit Nachweis einer signifikanten immunologischen Erkrankung, bestimmt durch: Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus, mit entweder einer aktuellen, das erworbene Immunschwächesyndrom definierenden Erkrankung (z. B. Kaposi-Sarkom, Pneumocystis-Pneumonie), oder einer CD4+ T-Lymphozyten Zahl <200/mm ³ bei Aufnahme in die Studie, metastasierende oder hämatologische Erkrankung, die chemotherapeutische Interventionen und immunsuppressive Therapie erfordert, einschließlich Kortikosteroid-Therapie (>40 mg/Tag Äquivalentdosis Prednisolon).
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine vorgeschlagen. Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 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.

Mit dem Beschluss vom 20. Januar 2022 hat der G-BA den Status von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt (4).

Im AWG „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ ist die tatbestandliche Voraussetzung, dass der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt, dadurch erfüllt, dass gemäß den Feststellungen der Fachinformation die Zulassung auf Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten beschränkt ist (4). Die Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation (gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3) für die Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen ist für CAZ/AVI gegeben. Dementsprechend ist über den Text in der Fachinformation die strenge Indikationsstellung geregelt. Die Einstufung als Reserveantibiotikum wird nicht indikationsbezogen, sondern erregerspezifisch vorgenommen. Daher bezieht sich der Beschluss des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels auf das Arzneimittel und dessen Einsatz insgesamt (5).

Die Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen (Abschnitt 4.1. der Fachinformation) (1). Demnach soll CAZ/AVI entsprechend Leitlinien als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden. Die deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaawendungen im Krankenhaus“ beschreibt Strategien und Aktivitäten von ABS-Programmen (6).

Die Verschreibung von CAZ/AVI ist auf Ärzte beschränkt, die über infektiologische Erfahrung verfügen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (1).

Entsprechend den Anforderungen aus den Abschnitten 4.1 und 4.2 der Fachinformation unterliegt CAZ/AVI einer strengen Indikationsstellung. Bei einer Therapieentscheidung wird daher entsprechend geprüft, ob eine Behandlung mit CAZ/AVI in Betracht kommt. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI entsprechend den Grundsätzen des ABS in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion durch multiresistente aerobe Gram-negative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger.

Daten zum klinischen Einsatz von CAZ/AVI zeigen, dass CAZ/AVI dementsprechend restriktiv, zur Behandlung von Infektionen mit CRE oder P. aeruginosa mit schwer zu behandelnder Resistenz, eingesetzt wird. Eine von Soriano und Kollegen publizierte systematische Literaturrecherche zum Einsatz von CAZ/AVI bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen bietet einen Überblick über die publizierten Real-World-Erfahrungen mit CAZ/AVI seit 2015 bis Februar 2021 (7). Die zugrunde liegende Literaturrecherche identifizierte 73 Veröffentlichungen mit Daten zu 1.926 Patienten, die mit CAZ/AVI behandelt wurden, darunter 26 Fallberichte, 17 Fallserien, 15 retrospektive Kohorten-/Chart-Review-Studien, 12 retrospektive Vergleichs-/Fallkontrollstudien und 2 prospektive Beobachtungsstudien. Der systematische Review zeigt, dass CAZ/AVI bei schwer kranken Patienten mit Infektionen durch multiresistente aerobe Gram-negative Erreger, und hierbei häufig bei Patienten mit erheblichen Begleiterkrankungen, eingesetzt wird. Die häufigsten Erreger waren CRE (n=1.718) und MDR- oder XDR P. aeruginosa (n=150) (7). Damit wurden hier CAZ/AVI nahezu ausschließlich bei den multiresistenten Erregern eingesetzt, die gemäß RKI-Liste und WHO als sehr kritisch betrachtet werden und zu einem Reservestatus führen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 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 Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung basieren auf der Fachinformation, der SmPC und dem EPAR sowie den darin enthaltenen Informationen zum RMP, der für die Überwachung der Behandlung mit CAZ/AVI implementiert ist.

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. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zavicefta: EPAR - Product Information. EMEA/H/C/004027 - N/0028. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]

3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zavicefta: EPAR - Risk-management-plan summary. 2020 [23.02.2022]; Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zavicefta-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung des fünften Kapitels – Verfahren zur Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) wegen Reservestatus – Reserveantibiotikum. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7430/2021-04-01_VerfO_Reserveantibiotikum_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
6. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018. 2018.
7. Soriano A, Carmeli Y, Omrani AS, Moore LSP, Tawadrous M, Irani P. Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review. *Infect Dis Ther.* 2021:1-46.

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

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

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

Tabelle 3-39: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von CAZ/AVI hat den Stand Oktober 2021 (1).

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.