

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
Operations Support Group

Modul 3E

*Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem
Zusammenhang mit komplizierten intraabdominellen
Infektionen (cIAI), komplizierten Harnwegsinfektionen
(cUTI) oder nosokomialen Pneumonien (HAP),
einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien (VAP)
bei Erwachsenen*

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

Stand: 22.04.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
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.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
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.....	38
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	41
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	57
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	69
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	70
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	79
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	84
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	108
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	109
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	112

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 113

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems	24
Tabelle 3-2: Definition von MDR-, XDR- und PDR- Bakterien	25
Tabelle 3-3: Resistenzmechanismen verschiedener MRGN-Erreger.....	26
Tabelle 3-4: Erreger-Spektrum bei 740 Fällen bestätigter Bakteriämien	32
Tabelle 3-5: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger (Infektionsquelle: Darm).....	33
Tabelle 3-6: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger (Infektionsquelle: Harnwege).....	34
Tabelle 3-7: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger (Infektionsquelle: Atemwege).....	34
Tabelle 3-8: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei bekanntem Erreger.....	35
Tabelle 3-9: Kennzahlen zur DADB im Jahr 2019	44
Tabelle 3-10: Kennzahlen zur DADB im Jahr 2019	44
Tabelle 3-11: Kennzahlen zur BM-DB im Jahr 2019	44
Tabelle 3-12: Übersicht der verwendeten Datenquellen	45
Tabelle 3-13: Verwendete ICD-Codes für die Diagnose von Bakteriämie (90)	48
Tabelle 3-14: Schritte 1 bis 3 - Anzahl von Patienten und Krankenhausfällen in den Indikationen cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO mit Bakteriämie durch von der Zulassung abgedeckte Erreger im Jahr 2019 nach DADB (91)	49
Tabelle 3-15: Schritt 4 - Anzahl von Patienten und Krankenhausfällen mit Bakteriämie und nachgewiesenem 4MRGN Erreger im Jahr 2019 nach DADB (91)	51
Tabelle 3-16: Schritte 1 bis 3 - Anzahl von Krankenhausfällen in den Indikationen cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO mit Bakteriämie durch von der Zulassung abgedeckte Erreger im Jahr 2019 nach BM-DB (91).....	52
Tabelle 3-17: Schritt 4 - Anzahl von Krankenhausfällen in den Indikationen cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO mit Bakteriämie durch multiresistente 4MRGN Erreger im Jahr 2019 nach BM-DB (91).....	54
Tabelle 3-18: Übersicht Anzahl Patienten und Krankenhausfälle mit 4MRGN-Bakteriämie im Jahr 2019 nach DADB und BM-DB	55
Tabelle 3-19: Geschätzte Entwicklung der Anzahl von Patienten mit Bakteriämie durch 4MRGN- Erreger: lineare Extrapolation bis ins Jahr 2026.....	56
Tabelle 3-20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	57
Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	59
Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71

Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-24: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	81
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	82
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	83
Tabelle 3-30: Empfohlene Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ¹	90
Tabelle 3-31: Empfohlene Dosierungen für pädiatrische Patienten mit einer geschätzten CrCl ¹ > 50 ml/min/1,73 m ²	91
Tabelle 3-32: Empfohlene Dosis bei Erwachsenen mit einer geschätzten CrCl ¹ ≤ 50 ml/min	92
Tabelle 3-33: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten CrCl ¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m ²	92
Tabelle 3-34: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten CrCl ¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m ²	93
Tabelle 3-35: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information	100
Tabelle 3-36: Wichtige potentielle Risiken – Hepatotoxizität	100
Tabelle 3-37: Wichtige potentielle Risiken – Entwicklung bakterieller Resistenz.....	101
Tabelle 3-38: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Schwangerschaft	101
Tabelle 3-39: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Stillzeit	102
Tabelle 3-40: Wichtige potentielle Risiken – Exposition immungeschwächter Personen.....	102
Tabelle 3-41: Maßnahmen zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.....	105
Tabelle 3-42: Real-World-Einsatz von CAZ/AVI bei Patienten mit Bakteriämie.....	106
Tabelle 3-43: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	112

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: Definition der Sepsis nach Sepsis-3. Sepsis wird als lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer inadäquaten Wirtsantwort auf Infektionen definiert.....	29
Abbildung 3: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI.....	38
Abbildung 4: Übersicht Ableitung der Zielpopulation in der Indikation Bakteriämie	47

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
APACHE-II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
ATLAS	Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance
AVI	Avibactam
AWaRe	Access, Watch, Reserve
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel
BM-DB	Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank
BSI	Blutstrominfektion (bloodstream infection)
CAZ	Ceftazidim
CAZ/AVI	Ceftazidim/Avibactam
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection)
CLABSI	Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine-Clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)
d. h.	Das heißt
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DAGT	Direkter Antiglobulintest
DESTATIS	Statistisches Bundesamt

Abkürzung	Bedeutung
DTR	Difficult to treat
E. coli	Escherichia coli
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
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
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (German Diagnosis Related Group)
GFL	Gesundheitsforen Leipzig
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
I	Sensibel bei erhöhter (Increased) Dosierung
IAI	Intraabdominelle Infektionen (Intra-Abdominal Infection)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMP	Imipenemase
INSEP	Inzidenz und Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock auf deutschen Intensivstationen (Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units)
IU	International Unit
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KG	Körpergewicht
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LTO	Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options)
MDR	Multi-Drug Resistant

Abkürzung	Bedeutung
Mio.	Million
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
OAT	Organo-Anion-Transporter
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OXA	Oxacillinase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PDR	Pandrug Resistant
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft e. V.
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports)
R	Resistent oder intermediär empfindlich
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
S	Sensibel bei normaler Dosierung
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
sp./spp.	Spezies
Tsd.	Tausend
u. a.	Unter anderem
UTI	Harnwegsinfektion (Urinary Tract Infection)
v. a.	Vor allem
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
VIM	Verona-Integron-mediated Metallo- β -Lactamase

Abkürzung	Bedeutung
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
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 3.2.1 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 3E beschriebenen Anwendungsgebiet (AWG) Bakteriämie:

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 3E enthält die folgende Patientengruppe:

e1) Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP bei Erwachsenen.

Gemäß Fachinformation von CAV/AVI kommen bei der Behandlung der Bakteriämie prinzipiell 2 Behandlungssituationen in Betracht:

Behandlungssituation 1:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP (nur formell dargestellt).

Behandlungssituation 2:

Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Bakteriämie mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, Gram-negative Erreger, die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bedürfen (tatsächlicher Einsatz des Reserveantibiotikums CAZ/AVI).

Aufgrund des Reservestatus von CAZ/AVI wird Behandlungssituation 1 nur formell beschrieben, da in der klinischen Praxis nur die Behandlungssituation 2 zum Tragen kommt.

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 Anwendungsgebieten 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 „Pathogens Priority List“ der Weltgesundheitsorganisation (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 Anwendungsgebiet (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.

Der tatsächliche Einsatz von CAZ/AVI kommt auch in diesem AWG „Bakteriämie“ dementsprechend ausschließlich bei Patienten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen in Betracht, die CAZ/AVI als

Reserveantibiotikum bedürfen (Behandlungssituation 2); dieses AWG ist in Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ umfassend dargestellt.

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.

Im Folgenden werden die Erkrankung, bakterielle Infektionen, Multiresistenzentwicklung und das AWG Bakteriämie im Allgemeinen aus formellen Gründen vollständig beschrieben. Die ausführlichere Beschreibung zum tatsächliche Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bei Infektionen mit multiresistenten, aeroben, Gram-negativen Erregern mit begrenzten Behandlungsoptionen - auch bei Bakteriämien - erfolgt im Modul 3A „Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options, LTO)“.

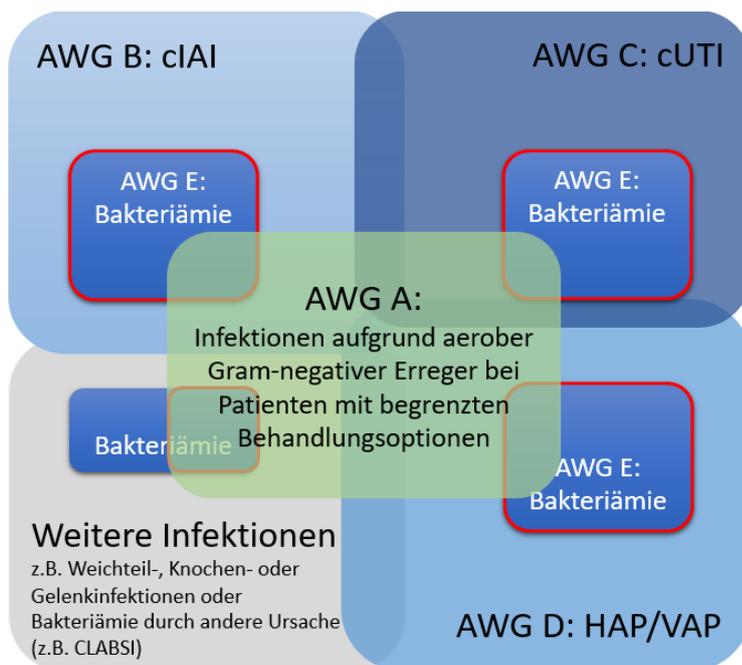


Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum. Das tatsächliche Einsatzgebiet (grün) von CAZ/AVI enthält keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme oder Infektionsfoki und überlappt daher mit den weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten von CAZ/AVI.

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 (UTI). 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

¹ Im 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 krankenhauser 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. 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 ESBL, die in der Lage sind, Cephalosporine der 3. Generation zu inaktivieren. Diese auf Plasmiden kodierte β -Lactamasen werden zunehmend in klinischen *E. coli*- und *Klebsiella pneumoniae* (*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) (siehe Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“).

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

Antibiotika- gruppe	Leit- substanz	Enterobakterien			P. aeruginosa		
			Oder Nachweis einer Carbapene- mase ^a			Oder Nachweis 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>Escherichia 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>	

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

Erklärung des AWG

Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI, cUTI und HAP/VAP (Erwachsene, Patientengruppe e1)

Eine Bakteriämie entsteht durch das Einschwemmen von Bakterien in die Blutbahn und kann durch den kulturellen Nachweis von Bakterien im Blut diagnostiziert werden (25, 46). Häufig steht eine Bakteriämie in Zusammenhang mit invasiv durchgeführten medizinischen Maßnahmen, wie dem Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters, einer intravenösen Therapie oder einer Hämodialyse (primäre Bakteriämie). Jedoch kann sie auch, wie im vorliegenden AWG, mit einer Infektion in anderen Körperbereichen wie z. B. dem Abdomen, dem Urogenitaltrakt oder der Lunge assoziiert sein (sekundäre Bakteriämie) (46-48).

Bakteriämie und Sepsis: Definitionen

Im Gegensatz zur Sepsis handelt sich bei der Bakteriämie um einen mikrobiologischen Befund, dem eine klinische Diagnose zugeordnet werden muss, wobei der Ausgangsort der Infektion entscheidend ist (46). Bei der Sepsis und dem septischen Schock hingegen handelt es sich um klinische Diagnosen, die nicht zwingend eines positiven mikrobiologischen Befunds bedürfen und hinter denen sich unterschiedliche Infektionen und Erreger verbergen können (siehe auch Abbildung 2). Dies wird auch durch das Vorhandensein einer Vielzahl an möglichen Codes entsprechend Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) in Bezug auf Sepsis verdeutlicht (siehe Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13). Häufig geht die Bakteriämie in eine Sepsis oder in einen septischen Schock über. Die Begriffe werden jedoch häufig auch austauschbar miteinander verwendet.

Neben einer Historie von unterschiedlichen Definitionen für Bakteriämien, Blutstrominfektionen (BSI) und Sepsis, die in Publikationen häufig austauschbar verwendet werden (46, 49-51), wurde 2016 basierend auf neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Pathophysiologie von einer Task-Force im Auftrag der beiden weltweit führenden Fachgesellschaften European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) und Society of Critical Care Medicine (SCCM) die Sepsis-3-Definition erarbeitet. Hierbei wird Sepsis als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer inadäquaten Wirtsantwort auf Infektionen“ definiert (52, 53) (Abbildung 2). Nach dieser Definition ist somit nicht die Infektion selbst entscheidend für das Vorliegen einer Sepsis, sondern es steht die dadurch ausgelöste Immunantwort mit resultierender Organschädigung im Vordergrund (54). Auf die Sepsis-3-Definition wird auch in der WHO-Resolution zur "Verbesserung der Prävention, Diagnose und Behandlung der Sepsis" sowie in der Sepsis-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) verwiesen (55, 56).

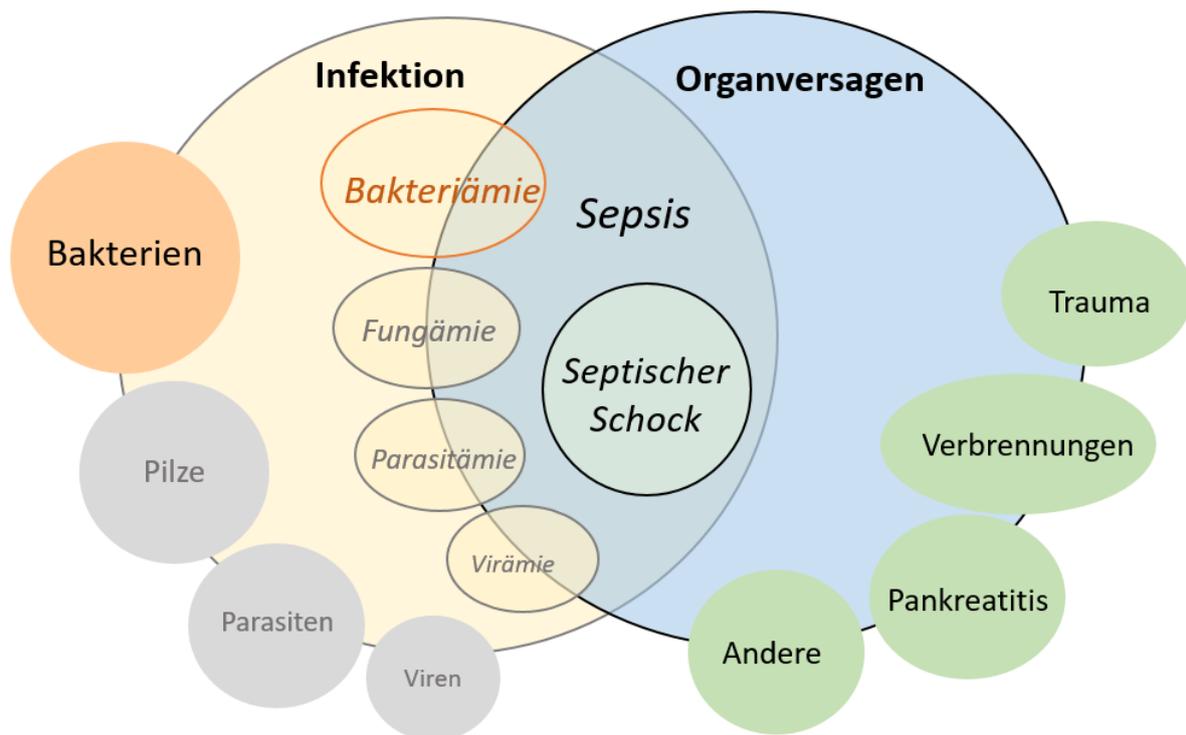


Abbildung 2: Definition der Sepsis nach Sepsis-3. Sepsis wird als lebensbedrohliche Organfunktionsstörung aufgrund einer inadäquaten Wirtsantwort auf Infektionen definiert. Quelle: nach (57).

Die Existenz von unterschiedlichen Bakteriämie- und Sepsis-Definitionen (46, 49-51) ist u. a. bei der Betrachtung von Angaben zu Häufigkeiten von Bakteriämie und Sepsis sowie bei der Einordnung von Studienergebnissen zu beachten. Im Folgenden wird bei Zitaten jeweils die in der Referenz verwendete Terminologie wiedergegeben.

Bakteriämie, Blutstrominfektion und Sepsis: Verwendung der Bezeichnungen im Dossier

Die Bezeichnung „Bakteriämie“ gemäß Zulassungserweiterung von CAZ/AVI kann auch mit der Bezeichnung „Blutstrominfektion“ gleichgesetzt werden, da ein mikrobiologischer Befund allein nicht zu einer notwendigen antibiotischen Behandlung führt, sondern immer nur im Zusammenhang mit einem tatsächlichen klinischen Infektionsgeschehen. In der Literatur lässt sich der Begriff Sepsis oft nicht scharf von Bakteriämie oder BSI abgrenzen und wird teilweise austauschbar verwendet, sobald klar ist, dass die Sepsis durch bakterielle Erreger verursacht wird. Die Benennung des AWG „Bakteriämie“ entspricht der im Zulassungsprozess verwendeten Terminologie. Entsprechend der „Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections“ der EMA (58) ist es möglich, auf Basis klinischer Studien oder Routinedaten ausreichend Evidenz zu generieren, um die Anwendung eines Antibiotikums zur Behandlung von Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit einer bereits zugelassenen Indikation von klinischen Infektionen zu

unterstützen. Dafür sollten Daten von mindestens 50 Patienten mit Bakteriämie zur Verfügung stehen.

Das klinische Entwicklungsprogramm für CAZ/AVI enthielt in allen 5 Phase-3-Studien für die Indikationen cIAI, cUTI und HAP/VAP Patienten mit Bakteriämie. Die Typ-II-Variation für die vorliegende Indikation „Bakteriämie“ erfolgte auf Basis einer Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten einer Untergruppe von Patienten, die zu Studienbeginn eine Bakteriämie hatten. Eine Bakteriämie war in den Zulassungsstudien definiert als der Nachweis von Bakterien (1 Bakterienart oder mehr) in einer Blutkultur³.

Im vorliegenden Dossier wird daher im Zusammenhang mit CAZ/AVI entsprechend Wortlaut der Zulassung die Bezeichnung „Bakteriämie“ verwendet. Bei Zitaten aus Publikationen wird der jeweils dort verwendete Begriff übernommen.

Risikofaktoren

Risikofaktoren für eine Bakteriämie sind die Unterbringung auf Intensivstationen, Chemotherapie, Immunsuppression (z. B. durch Therapien mit Immunsuppressiva), bakterielle Infektionen an einer anderen anatomischen Stelle (insbesondere der Lunge, dem Urogenitaltrakt oder dem Abdomen) sowie andere Begünstigungen für resistente Erreger (48, 59, 60). Im Zusammenhang mit Harnwegsinfektionen (siehe Modul 3C, cUTI) werden darüber hinaus Diabetes mellitus, urologische Interventionen sowie nosokomial erworbene Harnwegsinfektionen als Risikofaktoren für die Entstehung einer Bakteriämie genannt. Verantwortlich für eine Urosepsis ist in 78 % der Fälle eine obstruktive Uropathie, z. B. bedingt durch Urolithiasis, Prostataadenome oder urologische Karzinome (61).

Diagnostik

Das Anlegen einer Blutkultur bei Verdacht auf eine Bakteriämie oder Sepsis ist unter den mikrobiologischen Untersuchungsverfahren nach wie vor Mittel der Wahl und ermöglicht bei Erregernachweis eine gezielte Antibiotikatherapie (25, 46). Allerdings muss bei einem positiven Blutkulturbefund eine sekundäre Verunreinigung von einer „echten“ Erregerexistenz unterschieden werden. Bei leitliniengerechter Abnahmetechnik liegt die Kontaminationsrate unter 3 % (46). Auch die nachweisbare Erregerlast unterscheidet sich je nach Infektionsart sehr stark (von > 90 % bei Endokarditis bis zu < 10 % bei ambulant erworbenen Pneumonien). Als Begründung werden Schwankungen durch Unterschiede in der Indikationsstellung, die Antibiotikavorbehandlung und die Anzahl angelegter Blutkulturen genannt (46). Abnahmezeitpunkt (idealerweise vor Beginn einer Antibiotikatherapie), Abnahmetechnik und Probenvolumen (Entnahme von mindestens 3 Blutkulturpaaren [aerobe und anaerobe Blutkulturflaschen] durch getrennte Venenpunktionen) sind maßgeblich für die Qualität der Blutkulturdiagnostik (25).

Ein häufiger Kritikpunkt in Bezug auf die Blutkulturdiagnostik ist die „fehlende therapeutische Konsequenz“, die dadurch bedingt ist, dass vom Zeitpunkt der Abnahme bis zum Erhalt des

³ In der Studie RECAPTURE war zusätzlich der Nachweis derselben Bakterienart in einer Urinprobe gefordert.

differenzialtherapeutisch relevanten mikrobiologischen Ergebnisses bis zu 4 Tage vergehen können (46). Ist in dieser Zeitspanne bereits ein therapeutisches Ansprechen eingetreten, wird das Antibiotikaregime nach Erhalt des Testergebnisses oft nicht mehr verändert. Dem entgegenzubringen ist allerdings, dass vor dem Hintergrund steigender Resistenzen ein kultureller Erregernachweis und eine auf dieser Basis erfolgende Re-Evaluation der Therapie höchste Priorität hat. Auch eine kurze gezielte Therapie kann der Selektion resistenter Erreger entgegenwirken (46).

Bei kritisch kranken Patienten mit dem Verdacht auf Sepsis oder septischen Schock, bei denen ein signifikantes Risiko zu versterben besteht, muss das Bestreben, die Materialien für die mikrobiologische Diagnostik vor Beginn der Therapie zu entnehmen, gegen das Letalitätsrisiko bei einer Verzögerung des Beginns der kalkulierten antimikrobiellen Initialtherapie abgewogen werden (55).

Mikrobiologie

Erregerspektrum und Prognose hängen davon ab, ob es sich um ambulant erworbene Fälle (vorhanden bereits vor bzw. zum Zeitpunkt einer Krankenhauseinweisung) oder um nosokomiale (im Krankenhaus erworben) bzw. um healthcare-assoziierte Fälle (bei Personen, die sich in regelmäßigem, engem Kontakt mit stationären oder teilstationären Bereichen des Gesundheitssystems befinden oder in Pflegeeinrichtungen untergebracht sind, aber nicht stationär aufgenommen wurden (28)), handelt. Die Krankenhaussterblichkeit der Patienten mit bakteriämischen Infektionen liegt bei nosokomial erworbenen Fällen deutlich höher als bei ambulant erworbenen, wobei es hier erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen infektionsverursachenden Erregern gibt (46, 62).

Intraabdominelle Infektionen (siehe Modul 3B, cIAI) sind eine der häufigsten Ursachen für sekundäre Bakteriämien (11-15 %) bei kritisch kranken Patienten (63). In einer Studie von Waele et al. wurden 96 konsekutive Patienten, die in einem Zeitraum von 11 Jahren (1992-2002) auf der Intensivstation des Universitätsklinikums Gent eine Bakteriämie abdominellen Ursprungs entwickelten, untersucht (64). Die Patientendaten wurden aus einem prospektiven Register für Bakteriämie abgerufen. Sekundäre Peritonitis und intraabdominale Abszesse waren bei der Mehrheit der Patienten die Quelle der Bakteriämie. Die Mehrzahl der beteiligten Erreger war Gram-negativ (n=72, 58,5 %), wobei E. coli am häufigsten (n=19) isoliert wurde. 21 Patienten (22 %) hatten eine polymikrobielle Bakteriämie, bei 39 Patienten (41 %) war mindestens einer der Erreger antibiotikaresistent. Die Sterblichkeitsrate in der gesamten Patientengruppe betrug 62,5 % (60/96) (64).

In der retrospektiven Studie von Rothe et al. (65) wurden 5.191 Blutkulturen, die in der Notaufnahme eines Münchener Universitätsklinikums zwischen Oktober 2013 und September 2018 gesammelt wurden, analysiert. Eine Bakteriämie wurde dabei in 740 Fällen (14,3 %) bestätigt. Bei 42 dieser Fälle war die Bakteriämie polymikrobiell. Die am häufigsten isolierten Erreger waren Enterobacterales (n=439) und Staphylococcus aureus (n=92). Streptococcus pneumoniae bzw. pyogenes wurde in 19 bzw. 16 Fällen aus den Blutkulturen

isoliert. Durch *P. aeruginosa* (n=32) und *Enterococcus* spp. (n=30) verursachte Bakteriämien machten 4,3 % bzw. 4,0 % aller Bakteriämien aus (65) (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Erreger-Spektrum bei 740 Fällen bestätigter Bakteriämien

Erreger	N	%
Gram-negativ		
Enterobacterales*	439	59,3
<i>P. aeruginosa</i> *	32	4,3
Gram-positiv		
<i>Staphylococcus aureus</i>	92	12,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	34	3,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	18	2,4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	16	2,2
<i>Enterococcus faecium</i>	12	1,6
Quelle: nach (65)		
*Erreger, gegen die Wirksamkeit von CAZ/AVI in klinischen Studien nachgewiesen wurde.		
P. aeruginosa: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .		

Therapie der Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI, cUTI und HAP/VAP (Erwachsene, Patientengruppe e1)

Die S3-Leitlinie der Deutschen Sepsis Gesellschaft (55) umfasst Empfehlungen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Sepsis oder septischem Schock. Aus den häufigen Ausführungen zu bakteriellen Erregern und Antibiotika in dieser Leitlinie zeigt sich der Fokus auf Bakteriämie bedingten Infektionen, die zur Sepsis führen, auch wenn sie nicht immer explizit Bakteriämien genannt werden. Entsprechend Leitlinie soll die Verabreichung von intravenösen Antiinfektiva so schnell wie möglich, idealerweise innerhalb einer Stunde nach der Diagnose einer Sepsis oder eines septischen Schocks erfolgen. Um alle wesentlichen Bakterien zu erfassen, wird eine empirische Breitspektrum-Therapie empfohlen. Diese Initialtherapie soll angepasst werden, sobald ein plausibler Erregernachweis geführt werden konnte und dessen Antiinfektiva-Empfindlichkeit bekannt ist. Bei klinischer Verbesserung des Patienten innerhalb der ersten 72 Stunden auch ohne Erregernachweis wird empfohlen, eine initiale Kombinationstherapie auf eine Monotherapie zu deeskalieren (55).

Die S3-Leitlinie beinhaltet nur sehr wenige Empfehlungen, die sich speziell auf Bakteriämie beziehen. Entsprechend der S3-Leitlinie soll von einer Kombinationstherapie⁴ zur

⁴ Die Bezeichnung „Kombinationstherapie“ im Kontext dieser Leitlinie bezieht sich auf die Verwendung von 2 verschiedenen Antibiotikaklassen (üblicherweise ein β -Lactam mit einem Fluorchinolon, Aminoglykosid oder Macrolid) für ein einzelnes Pathogen, von dem erwartet wird, dass dieses eine hohe Empfindlichkeit auf beide Wirkstoffe aufweist, und durch die Kombination die Clearance des Pathogens beschleunigt wird. Der Begriff wird nicht in Fällen verwendet, in denen der Zweck einer Kombinationstherapie ausdrücklich darin besteht, das Spektrum der antimikrobiellen Aktivität zu erweitern (z. B. Vancomycin in Ergänzung zu Ceftazidim, Metronidazol in Ergänzung zu einem Aminoglykosid oder ein Echinocandin in Ergänzung zu einem β -Lactam).

routinemäßigen Behandlung von neutropenischer Sepsis/Bakteriämie abgesehen werden, da keine verbesserte Wirksamkeit einer Kombinationstherapie (im Anschluss an eine Initialtherapie) nachgewiesen werden konnte. Liegt jedoch ein hohes Risiko für multiresistente Erreger vor, kann eine Kombinationstherapie erfolgen. Darüber hinaus gibt die Leitlinie keine Therapieempfehlungen in Bezug auf Bakteriämie (55).

Entsprechend Sk2-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen (25) wird bei Behandlung der Sepsis die initiale Antiinfektiva-Auswahl durch die vermutete Infektionsquelle, die Grunderkrankungen und Risikofaktoren (z. B. die Tatsache, ob eine Infektion ambulant oder nosokomial erworben wurde, den Zeitpunkt des Auftretens der Infektion und eine vorbestehende antimikrobielle Therapie) beeinflusst. Alle Antibiotika müssen in dieser Indikation intravenös und in hoher Dosierung appliziert werden (25).

Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger (Behandlungssituation 1 – nur formelle Darstellung)

Infektionsquelle Darm

Ist der Ausgangspunkt einer Sepsis der Darm oder ein gynäkologisches Organ, muss mit folgenden Erregern gerechnet werden: Enterobacteriaceae, Anaerobiern, Enterokokken, Pseudomonas spp. (25). Zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger werden die in Tabelle 3-5 angegebenen Therapien empfohlen.

Tabelle 3-5: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger (Infektionsquelle: Darm)

Nosokomial erworbene Sepsis	Ambulant erworbene Sepsis
Piperacillin/Tazobactam	Piperacillin/Tazobactam
Ceftazidim oder Cefepim + Metronidazol	Cefotaxim oder Ceftriaxon + Metronidazol
Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Metronidazol	Ertapenem
Imipenem oder Meropenem	
Bei Patienten mit septischem Schock kann mit einem Glycylcyclin (Tigecyclin) kombiniert werden.	
Quelle: nach (25)	
+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung Die Therapieempfehlungen richten sich nicht an immunsupprimierte und neutropenische Patienten.	

Infektionsquelle Harnwege

Bei den Harnwegen als Sepsis-Ursprung ohne vorausgegangene instrumentelle Intervention sind in erster Linie E. coli und Proteus mirabilis als Erreger zu erwarten. Nach urologischen Eingriffen müssen außerdem andere Enterobacteriaceae und P. aeruginosa berücksichtigt werden (25). Zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger werden die in Tabelle 3-6 angegebenen Therapien empfohlen.

Tabelle 3-6: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger
(Infektionsquelle: Harnwege)

Nosokomial erworbene Sepsis	Ambulant erworbene Sepsis
Cefotaxim oder Ceftriaxon oder Ceftazidim oder Cefepim	Ampicillin/Sulbactam ± Aminoglykosid
Piperacillin/Tazobactam	Cefotaxim oder Ceftriaxon
Imipenem oder Meropenem	Ertapenem
Quelle: nach (25)	
+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung Die Therapieempfehlungen richten sich nicht an immunsupprimierte und neutropenische Patienten.	

Infektionsquelle Atemwege

Bei einer von den Atemwegen ausgehenden Sepsis muss vor allem mit Streptococcus pneumoniae und verschiedenen Enterobacteriaceae sowie bei Aspirationspneumonie zusätzlich mit Anaerobiern gerechnet werden. Bei schwerwiegenden Risikosituationen oder bei einer Verweildauer im Krankenhaus von mehr als 5 Tagen ist ferner mit P. aeruginosa zu rechnen. Das Erregerspektrum kann von Institution zu Institution sehr unterschiedlich sein (25). Zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger werden die in Tabelle 3-7 angegebenen Therapien empfohlen.

Tabelle 3-7: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger
(Infektionsquelle: Atemwege)

Nosokomial erworbene Sepsis	Ambulant erworbene Sepsis
Ceftazidim ^a oder Cefepim	Cefuroxim oder Cefotaxim oder Ceftriaxon
+ Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin	+ Erythromycin oder Clarithromycin
Piperacillin/Tazobactam	Piperacillin/Tazobactam + Erythromycin oder Clarithromycin
+ Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin	Levofloxacin ^b oder Moxifloxacin ^b
Imipenem oder Meropenem	Imipenem oder Meropenem
+ Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin	+ Erythromycin oder Clarithromycin (in besonders schweren Fällen)
(Differenzierung entsprechend Pseudomonas-Risiko)	
Beim septischen Schock sollte bei Risikopatienten und hoher Rate an MRSA mit einem Oxazolidinon (Linezolid) kombiniert werden.	
Quelle: nach (25)	
a: nur in Kombination mit einer Gram-positiv wirksamen Substanz b: keine Monotherapie bei septischem Schock + = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung Die Therapieempfehlungen richten sich nicht an immunsupprimierte und neutropenische Patienten.	
MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus.	

Therapie der Sepsis bei bekanntem Erreger - Behandlungssituation 1 (nur formelle Darstellung)

Zur gezielten Antibiotika-Therapie der Sepsis bei bekanntem Erreger werden die in Tabelle 3-8 angegebenen Therapien empfohlen (25).

Tabelle 3-8: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei bekanntem Erreger

Erreger	Therapieempfehlung
Nicht ESBL-bildende Stämme Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis u. a.)	<u>Monotherapie:</u> Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor Acylaminopenicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin Gruppe 3a/3b/4 Fluorchinolon Gruppe 2/3 Carbapenem
AmpC-bildende Enterobacteriaceae (Citrobacter freundii, Enterobacter spp., Serratia marcescens u. a.)	<u>Monotherapie:</u> Carbapenem Cephalosporin Gruppe 4 Fluorchinolon Gruppe 2/3
P. aeruginosa (nicht Carbapenem-resistent)	<u>Kombinationstherapie:</u> Cephalosporin Gruppe 3b/4 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin oder Aminoglykosid Acylaminopenicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin oder Aminoglykosid Carbapenem Gruppe 1 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin + Aminoglykosid
Acinetobacter baumannii (nicht Carbapenemase-bildend)	<u>Monotherapie:</u> Carbapenem Gruppe 1 <u>Kombinationstherapie:</u> Carbapenem Gruppe 1 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Tigecyclin Colistin + Tigecyclin
Quelle: nach (25)	

Erreger	Therapieempfehlung
AmpC: Ampicillinase C; E. coli: Escherichia coli; ESBL: Extended-Spectrum- β -Lactamasen; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.	

Therapie bei multiresistenten Erregern – Behandlungssituation 2 (tatsächlicher Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum)

Bei nosokomialen Bakteriämien stammt, entsprechend den Ergebnissen aus einer amerikanischen Studie, eine Vielzahl der Erreger aus dem Darm des Patienten (66). Somit muss speziell bei Bakteriämie-Risikopatienten neben multiresistenten Gram-positiven Erregern auch vermehrt mit MRGN-Erregern gerechnet werden. Hierbei handelt es sich überwiegend um ESBL-bildende Enterobacterales und multiresistente P. aeruginosa, aber auch Carbapenem-resistente Enterobacterales kommen in Gebieten mit höherer Prävalenz oder bei Patienten mit bestimmten Risikokonstellationen mittlerweile vermehrt vor (48, 67, 68).

Aufgrund der Zunahme multiresistenter Erreger (siehe Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“) muss häufig eine breit wirksame, auch kombinierte antimikrobielle Therapie begonnen werden, um das Erregerspektrum adäquat abzudecken. Generell spiegelt die S2k-Leitlinie den restriktiven Einsatz von CAZ/AVI auch dadurch wider, dass sie außerhalb von MRGN-Infektionen trotz prinzipieller Wirksamkeit keine Empfehlung für den Einsatz von CAZ/AVI formuliert. Mit dem Erscheinungsjahr 2018 bildet die S2k-Leitlinie nicht die aktuellste Datenlage zu CAZ/AVI sowie anderen neueren Substanzen ab. 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 (69, 70). 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 Meropenem/Vaborbactam, Cefiderocol sowie Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei Carbapenem-resistenten Enterobacterales (CRE) aufgeführt. 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. Falls diese Behandlungen nicht verfügbar sind oder nicht vertragen werden, wird als Alternative Cefiderocol empfohlen (69, 70). Cefiderocol (71), Imipenem/Cilastatin/Relebactam (72) und Ceftolozan/Tazobactam (73)) haben ebenfalls kürzlich den Reservestatus in Deutschland erhalten.

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. Das Gremium der IDSA zieht es jedoch vor, CAZ/AVI für die Behandlung von CRE-Infektionen zu reservieren, die gegen alle Carbapeneme resistent sind, um seine Aktivität zu erhalten (69, 70). 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 (74).

Zielpopulation von CAZ/AVI

Die Behandlungsmöglichkeiten von Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP können aufgrund multiresistenter Erreger eingeschränkt sein (siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“). 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 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 bei bestimmten, oft unterschiedlichen multiresistenten Erregern 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. 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 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 benötigen.

Aufgrund seiner Stellung als Reserveantibiotikum definiert sich das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI im AWG E (Bakteriämie, Patientengruppe e1), wie folgt (Abbildung 2):

- Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben Gram-negativer Erregern, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern.*

Das tatsächliche Einsatzgebiet liegt in AWG A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ und wird entsprechend in Modul 3A dargestellt.

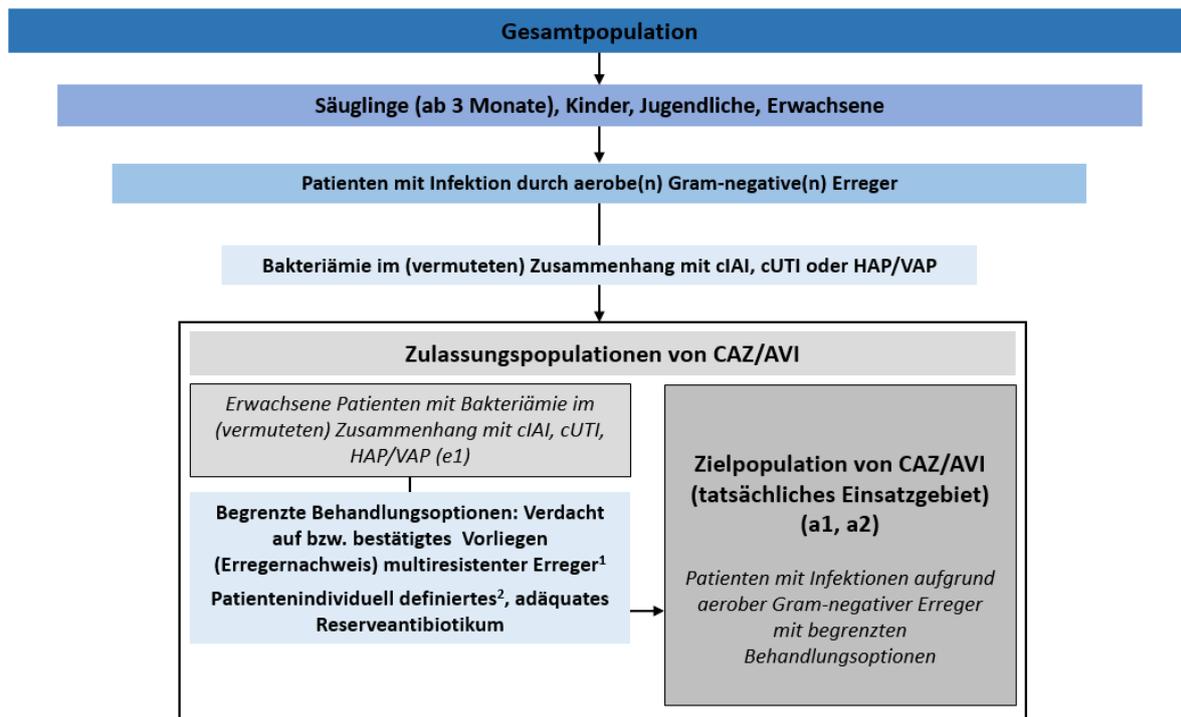


Abbildung 3: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI

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; 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).

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.

Bakteriämische Infektionen gelten als schwerwiegende Erkrankung mit einer schlechten Prognose, da es sich um akute Ereignisse handelt, die zu schweren lebensbedrohlichen Organdysfunktionen, wie z. B. Sepsis und septischem Schock, führen können (51). So gehen z. B. durch cUTI (siehe Modul 3C) ausgelöste Bakteriämien bei schwerem Verlauf mit einer Sterblichkeit von 20-40 % einher (61). Nosokomiale Bakteriämien sind insgesamt mit einer höheren Mortalität assoziiert als ambulant erworbene und es bestehen, in Abhängigkeit von den verschiedenen ursächlichen Erregern, erhebliche Unterschiede in der Letalitätsrate. Auch Grunderkrankungen und das Patientenalter sind für die klinische Prognose einer Bakteriämie von großer Bedeutung (46). Im Vergleich zu einer durch sensible Erreger verursachten Bakteriämie ist eine durch multiresistente Gram-negative Erreger ausgelöste Bakteriämie mit einer höheren Sterblichkeitsrate (bis zu 40 %) verbunden und stellt eine erhebliche Bedrohung dar, die die Entwicklung neuer Antibiotika zur wirksamen Behandlung von Infektionen durch diese Erreger erforderlich macht (68, 75).

In der Literatur lässt sich der Begriff Sepsis oft nicht scharf von Bakteriämie oder BSI abgrenzen, teilweise werden die Begriffe austauschbar verwendet, sobald klar ist, dass die Sepsis durch bakterielle Erreger verursacht wird.

Die Sterblichkeit bei einer schweren Sepsis ist mit 25-35 % hoch; als Sonderform ist der septische Schock eine besonders schwere Verlaufsform mit schwersten zellulärmetabolischen und kardiozirkulatorischen Problemen sowie einer sehr hohen Sterblichkeit der Patienten (40-60 %) (46, 76). Entsprechend der Studie von Rudd et al. ist Sepsis sogar für deutlich mehr Todesfälle verantwortlich als bisher angenommen: In 2017 gab es weltweit 48,9 Mio. Patienten mit der klinischen Diagnose Sepsis und 11 Mio. Sepsis-bedingte Todesfälle (77). Die Häufigkeit und hohe Mortalitätsrate von Sepsis zeigt auch die prospektive, multizentrische Studie zu Inzidenz und Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock auf deutschen Intensivstationen (Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units, INSEP), für die die Daten von 11.883 Patienten von Intensivstationen ausgewertet wurden (Zeitraum: November-Dezember 2013) (78). Eine schwere Sepsis trat bei 218 Patienten auf, ein septischer Schock in 848 Fällen. Die Mortalitätsrate im Zusammenhang mit schwerer Sepsis oder septischem Schock lag bei 34,3 % und damit etwa 5,5-mal höher im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis (6,0 %). Abdomen, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt sowie der respiratorische Trakt zählten zu den häufigsten Infektionsfoki einer Sepsis, die Ursache für eine Sepsis waren (n=431, 28,7 %; n=190, 12,6 % und n=700, 46,6 %) (78).

Eine Auswertung der deutschlandweiten fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (Diagnosebezogene Fallgruppen, Diagnosis Related Groups [DRG]-Statistik) für die Jahre 2007-2013 ergab eine durch Sepsis verursachte Mortalität im Krankenhaus von etwa 26 % (79). Betrachtet man nur die Fälle mit schwerer Sepsis und septischem Schock, liegt die Krankenhausmortalitätsrate sogar bei 46,6 % (79, 80). Schließt man einen Zeitraum von 90 Tagen nach Entlassung ein, steigt die Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock auf über 60 % (80, 81).

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

In Europa ist eine Zunahme der Bakteriämie-Rate durch sowohl Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien zu verzeichnen. Laut einer dänischen Studie hat zwischen 1992 und 2006 die geschlechts- und altersstandardisierte Inzidenz um 46 % zugenommen (114 im Vergleich zu 166 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr). Eine ähnliche Zunahme wurde auch in einer finnischen multizentrischen Surveillance-Studie beobachtet (46, 60). Gründe für diese wachsenden Zahlen werden in der Zunahme invasiver therapeutischer (z. B. intravaskuläre Katheter) und diagnostischer Methoden sowie dem höheren Patientenalter und der dadurch bedingten steigenden Multimorbidität vermutet.

Generell kann eine Bakteriämie durch fast jeden Gram-negativen Erreger verursacht werden (48). Ein Anstieg der Resistenzraten bei Gram-negativen Erregern (siehe Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“) stellt auch bei der Behandlung der Bakteriämie ein klinisches Problem dar, da Infektionen durch MRGN nicht nur die Behandlungsdauer deutlich verlängern, sondern auch zu höherer Morbidität und Letalität beitragen. Carbapenem-resistente Bakterienstämme (4MRGN) sind bisher in Deutschland zwar selten, jedoch potenziell mit einer hohen Mortalität assoziiert (32,1 % bei Bakteriämie) (44).

Die weltweite Ausbreitung von Carbapenemasen stellt die derzeit bedrohlichste Resistenzentwicklung 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 (82). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die Regeln des ABS (siehe auch Abschnitt 3.4.5) konsequent einzuhalten. Eine ausführliche Beschreibung des therapeutischen Bedarfs bei Infektionen mit MRGN-Erregern erfolgt in Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“.

In der Indikation Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf zur Behandlung von Patienten mit multiresistenten Gram-negativen, insbesondere Carbapenem-resistenten Erregern. Hier ist das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI, welches in Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ dargestellt ist. CAZ/AVI sollte als Reserveantibiotikum im Bereich multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen alle 4 Antibiotikagruppen (4MRGN) eingesetzt werden. Das Wirkspektrum von CAZ/AVI umfasst multiresistente Enterobacterales sowie multiresistente *P. aeruginosa* und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung als Reserveantibiotikum entscheidend sind. Dementsprechend wurde CAZ/AVI vom G-BA als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V anerkannt (2). Aufgrund seiner Wirksamkeit gegen diese auch von der WHO mit höchster Prioritätsstufe eingeordneten Erregergruppen ist CAZ/AVI auch international durch die WHO als Reserveantibiotikum anerkannt.

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), C (Ampicillinase C [AmpC]) sowie einige Enzyme der Klasse D (z. B. Oxacillinase [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 (1, 83-86). 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 (68, 83-88).

CAZ/AVI ist somit eine wirksame und gut verträgliche Therapie zur Behandlung der Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP, insbesondere bei vorliegender Carbapenem-Resistenz und hilft, den dringenden Bedarf an einer antibiotischen Therapieoption in diesen Fällen zu decken.

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.

CAZ/AVI ist u. a. zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit folgenden Infektionen: cIAI, cUTI, und HAP/VAP. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen (1). Das vorliegende Modul 3E bezieht sich auf diese Indikation. Aus der Formulierung der Indikation wird deutlich, dass alle Patienten mit Bakteriämie im Modul 3E je nach Ursprungsort der Primärinfektion, auch Teil der Patientengruppen der AWG cIAI, cUTI und HAP/VAP der Module M3B, M3C und M3D sind. Außerdem wird CAZ/AVI aufgrund seines Status als Reserveantibiotikum nur bei Patienten mit Infektionen durch 4MRGN-Erregern, für die nur begrenzte Behandlungsoptionen (LTO) bestehen, eingesetzt. Somit sind alle diese Patienten auch Teil der Population des AWG A. Patienten mit einer 4MRGN-Bakteriämie im Zusammenhang mit einer Infektion, die nicht

durch die AWG B bis D abgedeckt ist, oder die unter 18 Jahre alt sind, können unter der Indikation zum AWG A auch mit CAZ/AVI behandelt werden.

Zur Epidemiologie von 4MRGN-Bakteriämien im Zusammenhang mit cIAI, cUTI, HAP/VAP oder anderen Infektionen liegen für Deutschland keine aussagekräftigen publizierten Untersuchungen vor. Daten aus unterschiedlichen öffentlichen Quellen zu klinischen Infektionen 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 OPS-Kodierungen, noch verbindliche Eingabe von ATC-Codes im Krankenhaus im Rahmen der 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 ICD-10 Kodierungen zu klinischen Diagnosen von tatsächlich behandelbaren Infektionen verknüpft werden, um die Patienten- und Fallzahl abzuschätzen, was nicht in allen Datenbanken möglich ist.

Um die Zahl der betroffenen Patienten mit Bakteriämien mit multiresistenten, aeroben Gram-negativen Erregern aufgrund von den oben genannten Infektionen 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 Statistisches Bundesamt (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 (BM-DB) der INMED GmbH. 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.

Datenquellen:

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

Diese Datenquelle ist im Modul M3A („Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen) detailliert beschrieben und Ergebnisse für das Jahr 2019 sind im Modul 3A, Tabelle 3-12 dargestellt. Die DESTATIS-Daten berichten die Gesamtzahl von Infektionen unter Beteiligung von 4MRGN-Erregern, erlauben aber keine Differenzierung nach bestimmten Infektionsarten (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.3). Sie werden in den organspezifischen Indikationen der Hochrechnung der Fallzahlen zugrunde gelegt.

(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 (89).

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.					

Tabelle 3-10: 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.					

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.

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

Diese Datenbank enthält anonymisierte Daten u. a. zu stationär behandelten Infektionen, verursachendem Pathogen und ggf. Antibiotikaresistenzen. Alle im Rahmen eines Krankenhausfalles kodierten 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 (90). 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.

Tabelle 3-11: 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 3-12 ist eine Übersicht zu wichtigen Eigenschaften der jeweiligen Datenbanken aufgeführt.

Tabelle 3-12: 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
Versorgungssektor	Stationär	ambulant und stationär (nur stationäre Fälle berücksichtigt)	Stationär
Verknüpfung von Diagnosecodes möglich	Nein	Ja	Ja
4MRGN: Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen; BM-DB: Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; DESTATIS: Statistisches Bundesamt; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

Methodik:

In die Analyse mit den 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 (91) aufgeführt.

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-Erregern der DESTATIS-Daten vorgenommen. Somit konnten die Anteile an Art der kodierten Infektionen, Mehrfachinfektionen oder reinen Keimträger aus BM-DB bestimmt und entsprechend des Anteils gesetzlich Versicherter auf die GKV-Population angepasst werden. 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.

Die Datenauswahl und -berechnung erfolgte aus beiden Datenbanken in den nachfolgend skizzierten Schritten (Abbildung 4).

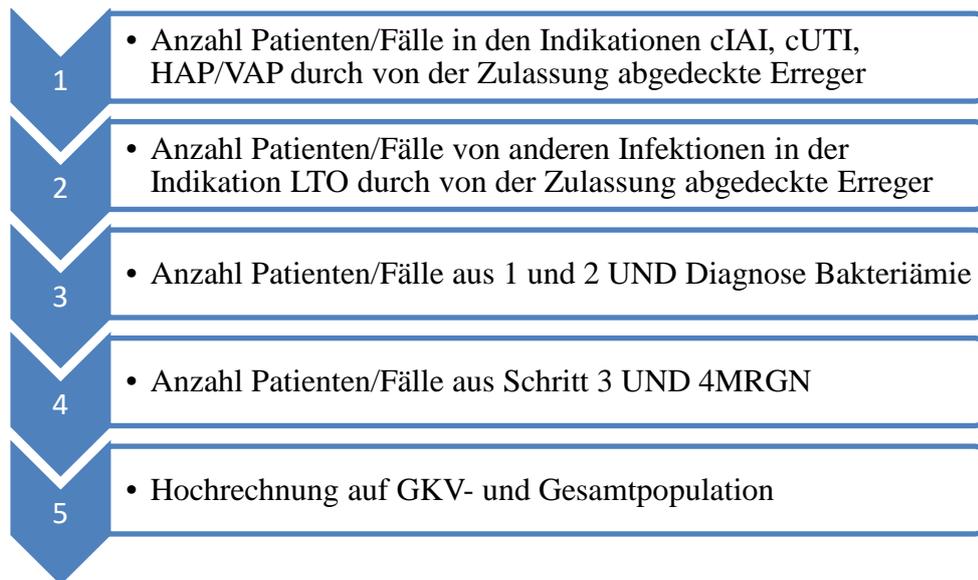


Abbildung 4: Übersicht Ableitung der Zielpopulation in der Indikation Bakteriämie
 cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen; HAP/VAP: nosokomiale und beatmungsasoziierte Pneumonien; LTO: Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen; MRGN: Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger.

Schritt 1 und 2: Anzahl der cIAI, cUTI, HAP/VAP und LTO durch Erreger entsprechend der Zulassung von CAZ/AVI:

Grundlage der Analyse war die Anzahl der Versicherten im jeweiligen Berichtsjahr. Das Vorliegen einer cIAI, cUTI oder HAP/VAP bzw. anderen Infektion mit begrenzten Behandlungsoptionen und Erregern entsprechend der Zulassung von CAZ/AVI (ICD10-B96.2! und B96.5!) wurde nach den in den jeweiligen Modulen M3B bis M3D, bzw. M3A dargestellten Definitionen und ICD-Codes durchgeführt. Patienten mit mehr als einer kodierten Infektion wurden in einer gesonderten Gruppe (Mehrfachinfektionen, Gruppe 2) geführt. Untersucht wurde, wie häufig eine Infektion als Haupt- oder Nebendiagnose auftrat. Die verwendeten ICD-10-Codes finden sich ebenfalls in den jeweiligen Modulen 3A bis 3D sowie in der entsprechenden Übersichtstabelle (91). Ambulant gestellte Diagnosen wurden ausgeschlossen, da es sich bei CAZ/AVI um eine intravenöse Therapie zur Behandlung besonders schwerwiegender Infektionen handelt, die nur stationär angewendet wird.

Schritt 3: Anzahl der cIAI, cUTI, HAP/VAP und LTO und zusätzliche Diagnose Bakteriämie:

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten/Fälle, bei denen neben den genannten Primärinfektionen auch eine Bakteriämie diagnostiziert wurde, wurden folgende ICD-Codes verwendet:

Tabelle 3-13: Verwendete ICD-Codes für die Diagnose von Bakteriämie (91)

ICD-Code	Beschreibung
A49.9	Bakterielle Infektion, nicht näher bezeichnet (Bakteriämie ohne nähere Angabe)
A41.51	Sepsis: <i>Escherichia coli</i> [E. coli]
A41.52	Sepsis: <i>Pseudomonas</i>
A41.58	Sepsis: sonstige Gram-negative Erreger
A41.8	Sonstige näher bezeichnete Sepsis
A41.9	Sepsis, nicht näher bezeichnet
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.	

Für die Analyse über ICD-Diagnosedaten ist es notwendig, auch Codes mit der Bezeichnung "Sepsis" einzubeziehen. Auch wenn es sich bei Sepsis und Bakteriämie nicht um exakt dieselben Diagnosen handelt, werden sie bei der Kodierung oft austauschbar verwendet. Häufig wird eine Sepsis kodiert, wenn positive Blutkulturergebnisse vorliegen.

Daher wurden auch die ICD-Codes für Sepsis eingeschlossen, wohl wissend, dass die sich daraus ergebende Zahl von Patienten etwas überschätzt sein könnte. In der deutschen Fassung der ICD-Klassifikation (ICD-10 GM) ist die Bakteriämie nicht durch spezifische Codes vertreten. Sie kann mit A49.9 „Bakterielle Infektion nicht näher bezeichnet“ kodiert werden. Die bakterielle Sepsis wird durch die Codes A40.- und A41.- dargestellt. Die Erreger werden an der vierten und fünften Stelle beschrieben, wie z. B. A41.51 „Sepsis verursacht durch gramnegative Bakterien; *Escherichia coli* [E. coli]“. Die Kodierungspraxis in Deutschland führt normalerweise zur Kodierung von A40.- und A41.-, wenn Erreger direkt aus einer Blutkulturprobe nachgewiesen werden. Diese Codes stehen daher für Bakteriämie und Sepsis und lassen sich nicht ohne weiteres trennen.

Schritt 4: Anzahl der cIAI, cUTI, HAP/VAP und LTO mit Bakteriämie und 4MRGN:

Die Zahl der Patienten/Fälle, bei denen ein 4MRGN-Erreger festgestellt wurde, wurde ebenfalls über die entsprechenden ICD-Codes (U81.4x bis U81.50) abgebildet. Die einzelnen Codes sind in der entsprechenden Tabelle im Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ (Tabelle 3-12) und in der Übersichtstabelle (91) aufgelistet.

Ergebnisse DADB:

Schritte 1, 2 und 3:

Insgesamt ergibt die DADB-Analyse 718 erwachsene Patienten mit 924 Infektionsfällen (einschließlich Mehrfachinfektionen in Gruppe 2), was in der GKV-Hochrechnung zu 18.175 Patienten mit 24.285 Infektionsfällen oder in der bundesweiten Hochrechnung zu 21.381 Patienten mit 27.667 Infektionsfällen führt.

Tabelle 3-14: Schritte 1 bis 3 - Anzahl von Patienten und Krankenhausfällen in den Indikationen cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO mit Bakteriämie durch von der Zulassung abgedeckte Erreger im Jahr 2019 nach DADB (92)

Jahr	Patienten-/ Fallgruppe ¹	Anzahl Patienten/Fälle in Stichprobe DADB	GKV-Population	Gesamtpopulation
Gruppe 1: Patienten mit klarer Diagnose (cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO) mit Infektion durch E. coli, Enterobacteriales, Pseudomonas und andere Nonfermenter und Bakteriämie				
	<1 Jahr	1	26	29
	1 bis <18 Jahre	1	26	29
	cIAI ≥18 Jahre	118	3.042	3.466
	<1 Jahr	2	52	59
	1 bis <18 Jahre	6	155	176
	cUTI ≥18 Jahre	480	12.374	14.098
	<1 Jahr	0	0	0
	1 bis <18 Jahre	0	0	0
	HAP/VAP ≥18 Jahre	93	2.398	2.731
	<1 Jahr	0	0	0
	1 bis <18 Jahre	0	0	0
	LTO: andere. ≥18 Jahre	4	103	117
2019	gesamt Gruppe 1	695	18.175	20.706
Gruppe 2: Patienten der Gruppe 1 mit 2 oder mehr Diagnosen (Mehrfachinfektionen)				
2019		23	593	676
Patientenzahl gesamt				
2019	Gruppe 1+ 2	718	18.768	21.381
Gruppe 1: Fälle mit klarer Diagnose (cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO) mit Infektion durch E. coli, Enterobacteriales, Pseudomonas und andere Nonfermenter und Bakteriämie				
	<1 Jahr	2	52	59
	1 bis <18 Jahre	1	26	29
	cIAI ≥18 Jahre	124	3.197	3.642
	<1 Jahr	2	52	59
	1 bis <18 Jahre	13	335	382
	cUTI ≥18 Jahre	665	17.144	19.531
	<1 Jahr	0	0	0
	1 bis <18 Jahre	0	0	0
	HAP/VAP ≥18 Jahre	106	2.733	3.133
	<1 Jahr	0	0	0

Jahr	Patienten-/ Fallgruppe ¹	Anzahl Patienten/Fälle in Stichprobe DADB	GKV-Population	Gesamtpopulation
	1 bis <18 Jahre	0	0	0
	LTO: andere. ≥18 Jahre	4	103	117
2019	gesamt Gruppe 1	899	23.640	26.932
Gruppe 2: Fälle der Gruppe 1 mit 2 oder mehr Diagnosen (Mehrfachinfektionen)				
2019		25	645	734
Fallzahl gesamt				
2019	Gruppe 1+ 2	924	24.285	27.667
¹ CAZ/AVI ist zugelassen zur Behandlung von Bakteriämien bei erwachsenen Patienten im Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP. Bakteriämien bei Patienten <18 Jahren oder im Zusammenhang mit anderen Infektionen (LTO: andere) können durch die Zulassung von CAZ/AVI für Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen auch mit CAZ/AVI behandelt werden und sind deshalb hier ebenfalls dargestellt. cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen; HAP/VAP: nosokomiale und beatmungsassoziierte Pneumonien; LTO: Infektionen mit beschränkten Behandlungsoptionen; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.				

Schritt 4:

Werden die Ergebnisse aus den Schritten 1 bis 3 auf Erreger mit nachgewiesener 4MRGN eingengt, ergibt sich folgendes Ergebnis:

Tabelle 3-15: Schritt 4 - Anzahl von Patienten und Krankenhausfällen mit Bakteriämie und nachgewiesenem 4MRGN Erreger im Jahr 2019 nach DADB (92)

Jahr	Patienten-/ Fallgruppe ¹	Anzahl Patienten/Fälle in Stichprobe DADB	GKV-Population	Gesamtpopulation	
Patienten mit Bakteriämie und multiresistentem 4MRGN Erreger					
	cIAI	<1 Jahr	0	0	0
		1 bis <18 Jahre	0	0	0
		≥18 Jahre	9	232	264
	cUTI	<1 Jahr	0	0	0
		1 bis <18 Jahre	0	0	0
		≥18 Jahre	6	155	176
	HAP/VAP	<1 Jahr	0	0	0
		1 bis <18 Jahre	0	0	0
		≥18 Jahre	7	180	206
	LTO: andere.	<1 Jahr	0	0	0
		1 bis <18 Jahre	0	0	0
		≥18 Jahre	4	103	117
	2019	gesamt	26	670	764
	Fälle mit Bakteriämie und multiresistentem 4MRGN Erreger				
	cIAI	<1 Jahr	0	0	0
		1 bis <18 Jahre	0	0	0
		≥18 Jahre	9	232	264
	cUTI	<1 Jahr	0	0	0
		1 bis <18 Jahre	0	0	0
		≥18 Jahre	11	284	323
	HAP/VAP	<1 Jahr	0	0	0
		1 bis <18 Jahre	0	0	0
		≥18 Jahre	7	180	206
	LTO: andere.	<1 Jahr	0	0	0
		1 bis <18 Jahre	0	0	0
		≥18 Jahre	4	103	117
	2019	gesamt	31	799	910
	¹ CAZ/AVI ist zugelassen zur Behandlung von Bakteriämien bei erwachsenen Patienten im Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP. Bakteriämien bei Patienten <18 Jahren oder im Zusammenhang mit CAZ/AVI behandelt werden und sind deshalb hier ebenfalls dargestellt. cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen; HAP/VAP: nosokomiale und beatmungsasoziierte Pneumonien; LTO: Infektionen mit beschränkten Behandlungsoptionen; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.				

Jahr	Patienten-/ Fallgruppe ¹	Anzahl Patienten/Fälle in Stichprobe DADB	GKV-Population	Gesamtpopulation

Insgesamt gibt es 26 Patienten mit Bakteriämie in Verbindung mit 31 Infektionsfällen. Daraus ergeben sich in der GKV-Hochrechnung 670 Patienten mit 799 Infektionsfällen und in der Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung von Deutschland 764 Patienten mit 910 Infektionsfällen.

Ergebnisse BM-DB:

Schritte 1, 2 und 3:

Aus der BM-DB ergeben sich folgende Fallzahlen in den Indikationen cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO mit Bakteriämie (Patientenzahlen sind in der BM-DB nicht enthalten): Im Jahr 2019 wurden 21.072 Fälle in der Stichprobe registriert. Dies bedeutet 112.595 Fälle in der GKV-Population und 128.285 Fälle in der Gesamtpopulation Deutschlands.

Tabelle 3-16: Schritte 1 bis 3 - Anzahl von Krankenhausfällen in den Indikationen cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO mit Bakteriämie durch von der Zulassung abgedeckte Erreger im Jahr 2019 nach BM-DB (92)

Jahr	Fallgruppe ¹	Anzahl Fälle in Stichprobe BM-DB	GKV-Population	Gesamtpopulation	
Gruppe 1: Fälle mit klarer Diagnose (cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO) mit Infektion durch E. coli, Enterobacterales, Pseudomonas und andere Nonfermenter und Bakteriämie					
	cIAI	< 3 Monate	0	0	0
		3 Monate bis <1 Jahr	0	0	0
		1 bis <18 Jahre	11	59	67
		≥18 Jahre	1.448	7.737	8.815
	cUTI	< 3 Monate	9	48	55
		<1 Jahr	8	43	49
		1 bis <18 Jahre	30	160	183
		≥18 Jahre	8.077	43.159	49.172
	HAP/VAP	< 3 Monate	0	0	0
		3 Monate bis <1 Jahr	0	0	0
		1 bis <18 Jahre	1	5	6
		≥18 Jahre	1.084	5.792	6.599
	LTO: andere	< 3 Monate	59	315	359
		3 Monate bis <1 Jahr	52	278	317
		1 bis <18 Jahre	94	502	572
		≥18 Jahre	8.104	43.303	49.337

Jahr	Fallgruppe¹	Anzahl Fälle in Stichprobe BM-DB	GKV-Population	Gesamtpopulation
2019	gesamt Gruppe 1	18.977	101.401	115.531
Gruppe 2: Fälle mit 2 oder mehr Diagnosen (Mehrfachinfektionen)				
2019		2.095	11.194	12.754
Fallzahl gesamt				
2019	Gruppe 1+ 2	21.072	112.595	128.285
<p>¹CAZ/AVI ist zugelassen zur Behandlung von Bakteriämien bei erwachsenen Patienten im Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP. Bakteriämien bei Patienten <18 Jahren oder im Zusammenhang mit anderen Infektionen (LTO: andere) können durch die Zulassung von CAZ/AVI für Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen auch mit CAZ/AVI behandelt werden und sind deshalb hier ebenfalls dargestellt.</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen; HAP/VAP: nosokomiale und beatmungsassoziierte Pneumonien; LTO: Infektionen mit beschränkten Behandlungsoptionen; BM-DB: Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.</p>				

Schritt 4:

Bei Berücksichtigung ausschließlich von Fällen in Verbindung mit 4MRGN Erregern ergeben sich folgende Fallzahlen:

Tabelle 3-17: Schritt 4 - Anzahl von Krankenhausfällen in den Indikationen cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO mit Bakteriämie durch multiresistente 4MRGN Erreger im Jahr 2019 nach BM-DB (92)

Jahr	Fallgruppe ¹	Anzahl Fälle in Stichprobe BM-DB	GKV-Population	Gesamtpopulation
Fälle mit Bakteriämie und 4MRGN Erreger				
	< 3 Monate	0	0	0
	3 Monate bis <1 Jahr	0	0	0
	1 bis <18 Jahre	1	5	6
	cIAI ≥18 Jahre	23	124	141
	< 3 Monate	0	0	0
	<1 Jahr	0	0	0
	1 bis <18 Jahre	0	0	0
	cUTI ≥18 Jahre	72	388	442
	< 3 Monate	0	0	0
	3 Monate bis <1 Jahr	0	0	0
	1 bis <18 Jahre	0	0	0
	HAP/VAP ≥18 Jahre	37	199	227
	< 3 Monate	1	5	6
	3 Monate bis <1 Jahr	0	0	0
	1 bis <18 Jahre	5	27	31
	LTO: andere ≥18 Jahre	75	404	460
2019	Gesamt	214	1.152	1.313
	davon Bakteriämien bei Erwachsenen nur im Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP	132	711	810
<p>¹CAZ/AVI ist zugelassen zur Behandlung von Bakteriämien bei erwachsenen Patienten im Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP. Bakteriämien bei Patienten <18 Jahren oder im Zusammenhang mit anderen Infektionen (LTO: andere) können durch die Zulassung von CAZ/AVI für Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen auch mit CAZ/AVI behandelt werden und sind deshalb hier ebenfalls dargestellt.</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen; HAP/VAP: nosokomiale und beatmungsasoziierte Pneumonien; LTO: Infektionen mit beschränkten Behandlungsoptionen; BM-DB: Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.</p>				

Im Jahr 2019 wurden 214 Fälle mit 4MRGN-Bakteriämie in der Stichprobe registriert. Dies bedeutet 1.152 Fälle in der GKV-Population und 1.313 Fälle in der Gesamtpopulation Deutschlands.

Gesamtergebnis:

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

Tabelle 3-18: Übersicht Anzahl Patienten und Krankenhausfälle mit 4MRGN-Bakteriämie im Jahr 2019 nach DADB und BM-DB

DADB				BM-DB			
Patienten GKV	Patienten gesamt	Fälle GKV	Fälle gesamt	Patienten GKV¹	Patienten gesamt¹	Fälle GKV	Fälle gesamt
670	764	799	910	967	1.102	1.152	1.313
¹ errechnet aus Fall/Patienten-Verhältnis der DADB CAZ/AVI ist zugelassen zur Behandlung von Bakteriämien bei erwachsenen Patienten im Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP. Bakteriämien bei Patienten <18 Jahren oder im Zusammenhang mit anderen Infektionen (LTO: andere) können durch die Zulassung von CAZ/AVI für Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen auch mit CAZ/AVI behandelt werden und sind deshalb hier ebenfalls eingeschlossen. BM-DB: Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.							

Aus dem Verhältnis von Fallzahlen zu Patientenzahlen in der DADB errechnet sich eine durchschnittliche Anzahl von ca. 1,19 Infektionsepisoden mit daraus folgender Hospitalisierung pro Patient und Jahr. Daraus ergibt sich eine etwas höhere Inzidenz im Vergleich zur 12-Monatsprävalenz.

Nach diesen Berechnungen ergeben sich unter den gesetzlich Versicherten für das Jahr 2019 im AWG E „Bakteriämie“ zwischen 670 und 967 Patienten, die zwischen 799 und 1.313 Infektionsepisoden mit Hospitalisierung erlitten haben.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass diese Patientengruppe auch in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete B (cIAI), C (cUTI), D (HAP/VAP) und vollumfänglich in der Zielpopulation des Anwendungsgebietes A (Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen) enthalten ist.

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- 2019 und Prognose bis 2026

Für die Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen wurde das durchschnittliche lineare Wachstum anhand der GKV- und Gesamtpatientenzahlen aus der DADB für die Jahre von 2017-2019 für Patienten mit Bakteriämie und 4MRGN Erregern analog zu der oben dargestellten Vorgehensweise unter Verwendung jahresspezifischer Hochrechnungsfaktoren berechnet (Tabelle 3-19).

Im Ergebnis war die GKV-Population in diesem Zeitraum von 315 Patienten auf 670 Patienten gewachsen. Dieses Wachstum ist beträchtlich und begründet sich vor allem auf eine starke Zunahme vom Jahr 2017 zum Jahr 2018. Die Zunahme im nächsten Jahr war weit weniger dramatisch (Tabelle 3-19). Für die aus der BM-DB bestimmten Patientenzahlen wurde ein lineares Wachstum entsprechend den 4MRGN-Gesamtfallzahlen aus DESTATIS (ohne Kolonisationen) zugrunde gelegt. Diese waren von 10.050 im Jahr 2017 auf 10.348 im Jahr 2019 gestiegen. Das entspricht einem jährlichen Wachstum von 149 Fällen oder, bezogen auf 2019, 1,43%. Dieser Prognose zu BM-DB über die Gesamtzahl aller Fälle mit 4MRGN Infektionen ist in Modul 3A „LTO“, Abschnitt 3.2.3 dargestellt.

Die Gründe für den beobachteten Anstieg sind unklar und eine rein rechnerische Extrapolation der Patientenzahlen in die Zukunft, wie in Tabelle 3-19 dargestellt, ist daher mit großen Unsicherheiten behaftet und repräsentiert sehr wahrscheinlich nicht die tatsächliche Situation. Eine Prognose für alle CAZ/AVI-relevanten 4MRGN Fälle und Patienten und eine Diskussion möglicher Einflussfaktoren auf die zukünftige Entwicklung ist in Modul 3A „LTO“ Abschnitt 3.2.3 enthalten.

Tabelle 3-19: Geschätzte Entwicklung der Anzahl von Patienten mit Bakteriämie durch 4MRGN- Erreger: lineare Extrapolation bis ins Jahr 2026

Jahr	nach DADB		nach BM-DB ^{1,2}	
	GKV-Population	Gesamtpopulation	GKV-Population	Gesamtpopulation
2017	315	362		
2018	624	711		
2019	670	764	967	1.102
2020	891	1.014	981	1.118
2021	1.069	1.215	968	1.103
2022	1.246	1.416	982	1.119
2023	1.424	1.617	969	1.104
2024	1.601	1.818	983	1.120
2025	1.779	2.019	970	1.105
2026	1.956	2.220	984	1.121

grau unterlegt: Extrapolation der ermittelten Patientenzahlen aus den Jahren 2017- 2019
¹errechnet für 2019 nach BM-DB Fallzahlen aus einem Fall/Patienten-Verhältnis der DADB von ca. 1,12.
²unter der Annahme einer Wachstumsrate die derjenigen der Gesamtfallzahlen aus DESTATIS entspricht.

DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.

Zusammenfassend muss die Einschätzung der Entwicklung der Zielpopulation als sehr unsicher betrachtet werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: 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	764-1.102	670-967
<p>Es muss darauf hingewiesen werden, dass es sich hier um 4MRGN-Bakteriämien handelt einschließlich Mehrfachinfektionen. Diese Patientengruppe ist teilweise auch in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete B (cIAI), D (HAP/VAP) und vollumfänglich in der Zielpopulation des Anwendungsgebietes A (Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen) enthalten. Eine vollständige Darstellung aller Patienten im Sinne von disjunkten Gruppen ohne Überlappungen aufgrund der Mehrfachinfektionen oder reine Keimträger wird in Modul 3 A „LTO“ dargestellt. CAZ/AVI wird in jeder Indikation gemäß einer strengen Indikationsstellung und ABS-Regeln nur für Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen bei multiresistenten, aeroben gram-negativen Erregern angewandt, die den Einsatz eines Reserveantibiotikums bedürfen.</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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.

Die Population von Patienten mit Bakteriämie ist auch in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete B (cIAI), C (cUTI), D (HAP/VAP) und vollumfänglich in der Zielpopulation des Anwendungsgebietes A (Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen) enthalten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: 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	Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI, cUTI, HAP/VAP oder anderen Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen <i>die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern</i>	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt.	670-967
<p>Es muss darauf hingewiesen werden, dass es sich hier um 4MRGN-Bakteriämien handelt einschließlich Mehrfachinfektionen. Diese Patientengruppe ist teilweise auch in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete B (cIAI), D (HAP/VAP) und vollumfänglich in der Zielpopulation des Anwendungsgebietes A (Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen) enthalten. Eine vollständige Darstellung aller Patienten im Sinne von disjunkten Gruppen ohne Überlappungen aufgrund der Mehrfachinfektionen oder reine Keimträger wird in Modul 3 A „LTO“ dargestellt. CAZ/AVI wird in jeder Indikation gemäß einer strengen Indikationsstellung und ABS-Stewardship Regeln nur für Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen bei multiresistenten, aeroben gram-negativen Erregern angewandt, die den Einsatz eines Reserveantibiotikums bedürfen.</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam, GKV: gesetzliche Krankenversicherung; cIAI: komplizierte intraabdominale Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 (93).

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 (92).

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 3.2.5 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](https://www.hygienegesellschaft.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 Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Epidemiologisches Bulletin. 2013. 42Verfügbar 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. 36Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/29/Art_03.html. [Zugriff am: 23.02.2022]
 46. Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst FM, Seifert H, Kern WV. Bakteriämie und Sepsis. Internist (Berl). 2013;54(4):399-407. Bakteriämie und Sepsis.
 47. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Annals of internal medicine. 2002;137(10):791-7.
 48. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med. 2010;362(19):1804-13.
 49. Karch A, Schmitz RP, Rissner F, Castell S, Topel S, Jakob M, et al. Bloodstream infections, antibiotic resistance and the practice of blood culture sampling in Germany: study design of a Thuringia-wide prospective population-based study (AlertsNet). BMJ Open. 2015;5(12):e009095.
 50. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. Clin Microbiol Infect. 2013;19(6):492-500.
 51. Leal HF, Azevedo J, Silva GEO, Amorim AML, de Roma LRC, Arraes ACP, et al. Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria:

- epidemiological, clinical and microbiological features. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):609.
52. Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med*. 2015;41(5):909-11.
53. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
54. Brunkhorst FM, Gastmeier P, Abu Sin M. [Current aspects of the definition and diagnosis of sepsis and antibiotic resistance]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(5):562-71. Aktuelle Aspekte zur Definition und Diagnostik der Sepsis und Antibiotikaresistenz.
55. Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. AWMF-Registernummer: 079 – 001. 2018.
56. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):414-7.
57. Weis S, Dickmann P, Pletz M, Coldewey S, Gerlach H, Bauer M. Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Deutsches Ärzteblatt*. 2017;29-30.
58. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3. Draft. 2018. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections#current-version-section>. [Zugriff am: 23.02.2022]
59. Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Nuorti JP, Ruutu P. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(6):E170-6.
60. Sogaard M, Norgaard M, Dethlefsen C, Schonheyder HC. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(1):61-9.
61. Dreger N, Degener S, Ahmad-Nejad P, Woebker G, Roth S. Urosepsis - Ursache, Diagnose und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2015;112:837-47.
62. Lenz R, Leal JR, Church DL, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC infectious diseases*. 2012;12:85.
63. Alqarni A, Kantor E, Grall N, Tanaka S, Zappella N, Godement M, et al. Clinical characteristics and prognosis of bacteraemia during postoperative intra-abdominal infections. *Critical Care*. 2018;22(1):175.
64. De Waele JJ, Hoste EA, Blot SI. Blood stream infections of abdominal origin in the intensive care unit: characteristics and determinants of death. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008;9(2):171-7.
65. Rothe K, Wantia N, Spinner CD, Schneider J, Lahmer T, Waschulzik B, et al. Antimicrobial resistance of bacteraemia in the emergency department of a German university hospital (2013-2018): potential carbapenem-sparing empiric treatment options in light of the new EUCAST recommendations. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):1091.
66. Bishara A, Moss EL, Kolmogorov M, Parada AE, Weng Z, Sidow A, et al. High-quality genome sequences of uncultured microbes by assembly of read clouds. *Nat Biotechnol*. 2018.
67. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections

- Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;68(3):355-64.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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]
72. 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]
73. 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]
74. 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.
75. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):ofv050.
76. Richter DC, Heininger A, Brenner T, Hochreiter M, Bernhard M, Briegel J, et al. Bakterielle Sepsis. Diagnostik und kalkulierte Antibiotikatherapie [Bacterial sepsis : Diagnostics and calculated antibiotic therapy]. *Anaesthesist*. 2017;66(10):737-61. Bakterielle Sepsis : Diagnostik und kalkulierte Antibiotikatherapie.

77. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10219):200-11.
78. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1980-9.
79. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(10):159-66.
80. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Qualitätssicherungsverfahren Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Konzeptstudie. Stand: 13. Dezember 2019 2019. Verfügbar unter: https://iqtig.org/downloads/berichte/2019/2019-12-13_IQTIG_QS-Verfahren-Sepsis_Konzeptstudie_barrierefrei.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
81. Scheer CS, Fuchs C, Kuhn SO, Vollmer M, Rehberg S, Friesecke S, et al. Quality Improvement Initiative for Severe Sepsis and Septic Shock Reduces 90-Day Mortality: A 7.5-Year Observational Study. *Critical care medicine*. 2017;45(2):241-52.
82. Robert Koch-Institut (RKI). Zur aktuellen Situation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien. *Epidemiologisches Bulletin*. 2013;19:167-76.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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]

90. Wilke M. Datenquellen für klinisch-ökonomische Analysen. 2020.
91. PFIZER PHARMA GmbH. Definitionen aller Populationen nach ICD10, Version 2.0.xlsx. data on file. 2022.
92. PFIZER PHARMA GmbH. Epidemiologie - Ergebnistabellen zur Berechnung aller Anwendungsgebiete und Populationen Version 2.4. data on file. 2022.
93. Bundesgesetzblatt (BGBL). Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz - GKV-FGK) vom 22. März 2020.

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.

Gemäß Fachinformation von CAZ/AVI kommen bei der Behandlung der Bakteriämie prinzipiell 2 Behandlungssituationen in Betracht:

Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):

Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP.

Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):

Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Bakteriämie mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, Gram-negative Erreger, die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bedürfen (siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“).

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 sowie Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“) 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.

Somit wird nur ein Teil der Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP tatsächlich mit CAZ/AVI behandelt werden, nämlich nur Patienten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger, deren Behandlungsoptionen begrenzt sind und die daher auf die Behandlung mit einem Reserveantibiotikum angewiesen sind (Behandlungssituation 2). Diese Patienten sind in der kleineren Zielpopulation des AWG A enthalten (siehe Modul 3A „Infektionen aufgrund

aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“). Daraus ergibt sich, dass im vorliegenden AWG CAZ/AVI nur in Behandlungssituation 2 angewendet wird. Aus Gründen der formellen Vollständigkeit wird im Folgenden jedoch ebenfalls die Kostenberechnung für Behandlungssituation 1 dargestellt.

CAZ/AVI ist ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen und wird daher nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben. Die Vergütung durch die gesetzlichen Krankenkassen erfolgt u. a. im Rahmen der Vergütung der Fallpauschalen nach den diagnosebezogenen Fallgruppierungen (Diagnosis Related Group, G-DRG), 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 Krankenhausentgeltgesetz (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 Krankenhausebene vereinbart wird. Dies ist bei CAZ/AVI nicht der Fall. Es entstehen somit keine 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 3-22 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 3-22: 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)
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):				
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI	Infusion alle 8 Std.	1	5-10 Tage
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit HAP/VAP	Infusion alle 8 Std.	1	7-14 Tage
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^b:				
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 ^c
zVT:				
Nicht auszufüllen, da die				

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)
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 wiederkehrenden Infektionen vorsieht (4), wird hier von einer Infektionsepisode pro Patient pro Jahr ausgegangen.</p> <p>b: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“</p> <p>c: 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); SGB: Sozialgesetzbuch; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

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

Der Tabelle 3-22 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 1,19 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 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). Auf eine Darstellung in Tabelle 3-22 wird

deshalb in diesem AWG verzichtet. 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. Wie einleitend beschrieben sowie in Tabelle 3-22 dargestellt, existieren für den Einsatz von CAZ/AVI zur Behandlung der Bakteriämie 2 mögliche Behandlungssituationen. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI im Versorgungsalltag entsprechend den Grundsätzen des ABS nur bei Vorliegen von Behandlungssituation 2 eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion durch aerobe Gram-negative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger. Behandlungssituation 1 wird lediglich aus Gründen der formellen Vollständigkeit mit aufgeführt.

Für beide Behandlungssituationen wird die Infusionslösung (100 ml) kontinuierlich über 2 Stunden intravenös verabreicht. Die Behandlung sollte alle 8 Stunden wiederholt werden. Generell gilt, dass die Behandlungsdauer mit Antibiotika in den meisten Fällen zeitlich begrenzt ist. Für die Berechnung der Kosten wird im Rahmen dieses Dossiers von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen.

Behandlungsdauer für Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):

Gemäß Fachinformation ist die Behandlungsdauer und -anzahl von erwachsenen Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP abhängig vom Ort der Infektion. Indiziert ist eine Behandlungsdauer von 5-14 Tagen (5).

Behandlungsdauer für Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):

Gemäß Fachinformation ist die Behandlungsdauer und -anzahl bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Bakteriämie bei Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen 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 für die Behandlungssituation 2 ebenfalls eine Spanne von 5-14 Tagen angenommen (5) (siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“).

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 3-23 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 3-22). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: 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
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):			
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI	Infusion alle 8 Std.	5-10 Tage
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit HAP/VAP	Infusion alle 8 Std.	7-14 Tage
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^b:			
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 ^c
zVT:			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.			
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: 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 hier von einer Infektionsepisode pro Patient pro Jahr ausgegangen.</p> <p>b: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
<p>c: 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.</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); SGB: Sozialgesetzbuch; 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 3-24 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 3-24: 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
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):				
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI	5-14 Tage	2 g/0,5 g CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI	5-10 Tage	2 g/0,5 g CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-30 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^e

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 Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit HAP/VAP	7-14 Tage	2 g/0,5 g CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	21-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^e
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^c:				
CAZ/AVI	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	5-14 Tage ^d	2 g/0,5 g CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g
	Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten-17 Jahren mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	5-14 Tage ^d	50 mg/12,5 mg/kg KG bis maximal 2 g/0,5 g CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^e
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	5-14 Tage ^d	40 mg/10 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^e
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	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
<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 wiederkehrenden 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: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“</p> <p>d: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund des Patienten. Basierend auf der Behandlungsdauer bei der Behandlung von cIAI wird hier eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angelegt (5).</p> <p>e: Berücksichtigung von Verwurf, da jede Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch gedacht ist (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); KG: Körpergewicht; SGB: Sozialgesetzbuch; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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).

Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):

CAZ/AVI wird gemäß Fachinformation zur Behandlung von Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP in einer Dosierung von 2 g CAZ/0,5 g AVI (eine 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 einer Behandlungsdauer von 5-10 Tagen 15-30 Durchstechflaschen und bei einer Behandlungsdauer von 7-14 Tagen 21-42 Durchstechflaschen.

Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):

CAZ/AVI wird gemäß Fachinformation zur Behandlung von Bakteriämie bei Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen in einer Dosierung von 2 g CAZ/0,5 g AVI (eine 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 Kindern

wird eine niedrigere Dosierung entsprechend dem niedrigeren Körpergewicht (KG) (Tabelle 3-24). Da jede Durchstechflasche nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist, werden jedoch auch hier 3 Durchstechflaschen pro Tag benötigt (5) (siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“).

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

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: 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 € 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: Cefotaxim/Avibactam; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.		

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

CAZ/AVI ist ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen und wird nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben. Die Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen erfolgt 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 3-26 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 3-26: 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
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):				
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI	Keine	-	-
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI	Keine	-	-
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit HAP/VAP	Keine	-	-
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^a:				
CAZ/AVI	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungs-optionen	Keine	-	-
zVT:				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
a: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“				
CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); SGB: Sozialgesetzbuch; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 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 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-26 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 3-27: 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 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-26 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-27 (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 3-28: 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
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):			
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI	Keine	0,00 €
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI	Keine	0,00 €
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit HAP/VAP	Keine	0,00 €
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^a:			
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.			
a: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“			
CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominale Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); SGB: Sozialgesetzbuch; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie 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 3-29: 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 € ^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}
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):					
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI	2.052,75 € 5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 € 5.747,70 €
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI	2.052,75 € 4.105,50 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 € 4.105,50 €
CAZ/AVI	Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit HAP/VAP	2.873,85 € 5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.873,85 € 5.747,70 €
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^d:					
CAZ/AVI	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer 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 Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 € 5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 € 5.747,70 €

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}
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer 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 hier von einer Infektionsepisode pro Patient pro Jahr ausgegangen.</p> <p>d: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“</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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); SGB: Sozialgesetzbuch; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>					

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 Antibiotikaawendungen im Krankenhaus“, in der Strategien und Aktivitäten im Rahmen der Anwendung von ABS-Programmen beschrieben werden (siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5) (4).

CAZ/AVI ist zugelassen zur Behandlung von Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP im Allgemeinen. Tatsächlich ist seine Anwendbarkeit jedoch durch seinen Status als Reserveantibiotikum stark eingeschränkt und CAZ/AVI kommt daher nur bei einem Bruchteil aller Bakteriämien im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP zum Einsatz, nämlich bei jenen mit begrenzten Behandlungsoptionen. 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 krankenhausbefördernde 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 Cephalosporinantibiotika, 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 REPRIME, in der Patienten mit Infektionen aufgrund multiresistenter Erreger enthalten waren, brachen 0,6 % der Patienten unter einer Therapie mit CAZ/AVI die Therapie ab. In einer gepoolten Analyse der pivotalen Studie RECLAIM und der Phase II-Studie 2002 brachen 3 % der Patienten, die mit CAZ/AVI behandelt wurden, die Therapie ab. (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).

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. Nur ein Teil der Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP) wird tatsächlich mit CAZ/AVI behandelt, nämlich nur Patienten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger, deren Behandlungsoptionen begrenzt sind und die daher auf die Behandlung mit einem Reserveantibiotikum angewiesen sind (Behandlungssituation 2). Eine Darstellung von Behandlungssituation 1 erfolgt nur aus formellen Gründen. Patienten mit Behandlungssituation 2 finden sich auch in einer Teilmenge Zielpopulation des AWG A wieder (siehe Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“). 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 ist, auf die weitgefaste Zulassungspopulation (Behandlungssituation 1) des hier vorliegenden AWG E (Bakteriämie) bezogen, von sehr viel geringeren Gesamttherapiekosten pro Jahr, bezogen auf einen Behandlungszyklus (entsprechend Behandlungssituation 2), auszugehen. Zudem müssen auch in Behandlungssituation 2 gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, so dass CAZ/AVI nur bei einem Teil der erwachsenen Patienten mit Bakteriämie durch Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen eingesetzt wird.

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 Fachinformationen zu CAZ/AVI und dem aktuellen Eintrag in der Lauer-Taxe Datenbank (Stand 16.02.2022).

Die Berechnungen der Kosten können den beigelegten Dateien entnommen werden (8, 9).

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 (Bakteriämie). Behandlungssituation 1. 2022.
9. PFIZER PHARMA GmbH. Berechnung der Kosten für Zavicefta (Bakteriämie). Behandlungssituation 2. 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 Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min

Tabelle 3-30 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min/1,73 m² (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Tabelle 3-30: 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 Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m²

Tabelle 3-31 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 3-31: 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 3-32 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 3-32: 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 3-32.

Tabelle 3-33 und Tabelle 3-34 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 3-33.

Tabelle 3-33: 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 CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Siehe Tabelle 3-34.

Tabelle 3-34: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

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 CrCl < 16 ml/min/1,73 m² 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 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 Kreatinin-Clearance 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 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Scores (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).

Wirkpektrum 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 Organo-Anion-Transporter (OAT)-1 und OAT-3-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 3-35: 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 3-36: 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 3-37: 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 3-38: 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 3-39: 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 3-40: 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.

CAZ/AVI ist als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt. Mit dem Beschluss vom 20. Januar 2022 hat der G-BA den Status von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bestätigt (4). Die tatbestandliche Voraussetzung, dass der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt, wird dadurch erfüllt, dass gemäß den Feststellungen der Fachinformation die Zulassung auf Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten beschränkt ist (4). Auch im vom Zulassungstext umfassten AWG E (Bakteriämie) wird CAZ/AVI in der Praxis nur stark eingeschränkt, entsprechend dem tatsächlichen Einsatzgebiet, in AWG A („Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“) angewendet.

Entsprechend den Anforderungen aus den Abschnitten 4.1 und 4.2 der Fachinformation, des EPAR und des zugrundeliegenden Risikomanagementplans (RMP) unterliegt CAZ/AVI einer strengen Indikationsstellung. Bei einer Therapieentscheidung wird daher entsprechend geprüft, ob eine Behandlung mit CAZ/AVI in Betracht kommt. Die Verschreibung von CAZ/AVI ist dabei auf Ärzte beschränkt, die über infektiologische Erfahrung verfügen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (1).

In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI zur Behandlung von Patienten mit multiresistenten Gram-negativen, insbesondere Carbapenem-resistenten Enterobakterien sowie multiresistenten Pseudomonaden (4MRGN) eingesetzt. In Abschnitt 4.1 der Fachinformation wird darauf verwiesen, dass die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen sind (1). Demnach soll CAZ/AVI, entsprechend geltender Leitlinien, die auch die Implementierung von ABS-Programmen im stationären Bereich fordern, als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden (5-8).

In der deutsch-österreichischen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“ sind Aktivitäten im Rahmen von ABS-Programmen, wie z. B. die Überwachung des Antibiotika-Verbrauchs, die Evaluation antibiotischer Behandlungen, die Verschreibung nach Therapieleitlinien bzw. Behandlungspfaden sowie die Entwicklung hauseigener Antiinfektivalisten, beschrieben (9). Dabei zielt die Implementierung von ABS-Programmen darauf ab, den individuellen Bedarf an einer angemessenen Behandlung mit dem längerfristigen gesellschaftlichen Bedarf an einem nachhaltigen Zugang zu wirksamen Therapien in Einklang zu bringen (8).

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 (10). Im Versorgungsalltag gibt es dementsprechend in deutschen Kliniken hausinterne Vorgaben im Rahmen des ABS-Programmes, in welchem unter anderem Maßnahmen zur Restriktion von Reserveantibiotika wie beispielsweise CAZ/AVI beschrieben werden (9).

Zu einer rationalen Antibiotikaverordnungspraxis gehört neben der Implementierung von ABS-Programmen auch die Ausarbeitung von Risikomanagement-Strategien. 2017 veröffentlichte die WHO die erste globale Liste resistenter bakterieller Erreger („Pathogens Priority List“), für welche ein dringender Bedarf an neuen Therapien besteht (11). Sie zielt darauf ab, die weltweite Koordination im Kampf gegen resistente Erreger zu unterstützen und die Wirksamkeit bestehender Antibiotika aufrecht zu erhalten. Aufgrund seiner Aktivität gegen die in der WHO Pathogens Priority List ausgewiesenen Krankheitserreger (insbesondere gegen Carbapenem-resistente Enterobacterales und *P. aeruginosa*) sowie des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles gehört CAZ/AVI zu den aktuell 8 Antibiotika, die sowohl in der EML der WHO 2021 (12) gelistet als auch im AWaRe-Klassifikationssystem der WHO (13) mit Reservestatus aufgenommen sind. Somit gilt CAZ/AVI als "last resort"-Option und soll nur nach Versagen aller Alternativen bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen durch multiresistente Bakterien eingesetzt werden.

Seit 2017 stellt Pfizer mit der Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS)-Datenbank (www.atlas-surveillance.com) einen Zugang zu in-vitro-Wirksamkeitsdaten verschiedener Antibiotikabehandlungen und sich abzeichnender Resistenzmuster in mehr als 60 Ländern zur Verfügung. Über ATLAS können für zahlreiche Antibiotika Daten ausgewertet und Analysen durchgeführt werden, die Parameter wie Pathogene, Resistenzmechanismus, geografische Region, Ort der Probenentnahme und in-vitro-Empfindlichkeitsdaten enthalten. Trends zur Resistenzentwicklung können so auch auf Länderebene abgefragt werden. Die ATLAS-Datenbank wird alle 6 Monate mit neuen Resistenzdaten aus Gesundheitsinstitutionen aktualisiert. Auch ausgewählte deutsche Kliniken beteiligen sich an der Datenerhebung. Diese Informationen sollen Ärzte dabei unterstützen, einen angemessenen Einsatz von Antibiotika zu gewährleisten und die Infektionsprävention und -kontrolle zu verbessern (14).

Während die nationalen Surveillance-Datenbanken wie die Antibiotika-Resistenz-Surveillance des RKI keine Resistenzdaten für CAZ/AVI oder weitere Produkte, die aktuell mit Reservestatus eingestuft wurden, erhebt, dokumentiert ATLAS Empfindlichkeits- bzw. Resistenzdaten für CAZ/AVI. Daher kann die ATLAS-Datenbank als Maßnahme im Sinne der qualitätsgesicherten Anwendung fungieren.

Zusammenfassend ergeben sich aus den Leitlinien folgende Anforderungen im Rahmen des klinischen Einsatzes einer erregerspezifischen Antibiotika-Therapie, die eine Resistenzbildung verhindern und die Wirksamkeit des Reserveantibiotikums erhalten sollen (Tabelle 3-41).

Tabelle 3-41: Maßnahmen zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus

Qualifikation des Fachpersonals	Struktur- und Prozessanforderungen	Sonstige Maßnahmen der Qualitätssicherung
Ärzte: infektiologische Erfahrung	Implementierung eines krankenhausesübergreifenden ABS-Teams sowie ABS-beauftragte Ärzte in den klinischen Fachabteilungen	Surveillance-Daten: Daten zu wichtigen Infektionserregern und Resistenzen sollten verfügbar und einsehbar sein, um epidemiologische Zusammenhänge und entsprechende Optimierungsmöglichkeiten zu erkennen. (z.B. ATLAS-Datenbank)
ABS-Team: z. B. speziell qualifizierte Ärzte und Apotheker, Infektiologe, Mikrobiologe, Krankenhaushygieniker	Sicherung einer qualifizierten Fort- und Weiterbildung des ABS-Teams	Therapieoptimierung: mikrobiologische Befundmitteilung (Antibiogramme), Therapieevaluation (z. B. Deeskalation), angepasste Therapiedauer, Oralisierung, Dosisoptimierung
	Ausarbeitung und Umsetzung eines auf die lokalen Bedürfnisse und Möglichkeiten des Krankenhauses zugeschnittenen ABS-Programms unter Berücksichtigung von Antiinfektiva-Einsatz, Erregerspektrum und Resistenzlage sowie Patientenschwerpunkten	Substanzwechsel bei MRE: Anwendungsbeschränkungen: zur Kontrolle nosokomialer Infektionen bzw. kritischer Resistenzentwicklungen Reduktion des Verbrauchs bestimmter Substanzen/-klassen: geringeres Auftreten resistenter Gram-negativer Bakterien (insbesondere ESBL) Einbindung der Krankenhaushygiene, Mikrobiologie und Apotheke Kritisches Hinterfragen kalkulierter Therapieempfehlungen mit Fluorchinolonen/Cephalosporinen
	Erstellung und Implementierung hausinterner Empfehlungen und Behandlungspfade zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der wichtigsten Infektionskrankheiten	
ABS: Antibiotic Stewardship; ATLAS: Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance; ESBL: Extended-Spectrum-β-Lactamasen.		

Mit dem Erscheinungsjahr 2018 bildet die S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen nicht die aktuellste Datenlage zu CAZ/AVI sowie anderen neueren Substanzen ab. CAZ/AVI (Zulassung für Bakteriämie in Deutschland: 2020) wird im Sepsis-Kapitel der Leitlinie nicht erwähnt. Die aus dem Jahr 2020 stammende IDSA-Guidance zur Behandlung von Gram-negativen Infektionen verfügt über den

momentan aktuellsten Datenstand. Darin wird eine klare Empfehlung von CAZ/AVI zur Behandlung von Infektionen außerhalb des Harntraktes, wie Bakteriämie, bei Infektionen durch *P. aeruginosa* mit schwer zu behandelnder Resistenz sowie durch CRE ausgesprochen. 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. Das Gremium der IDSA empfiehlt jedoch, CAZ/AVI für die Behandlung von Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger zu reservieren, um seine Aktivität zu erhalten (15, 16). Aufgrund des Aktualitätsgrades ihrer Therapieempfehlungen ist die IDSA-Guidance international anerkannt und wird auch von den Ärzten im deutschen Versorgungskontext berücksichtigt. Auch die 2022 veröffentlichte ESCMID-Leitlinie zur Behandlung von Infektionen durch MRGN-Erreger empfiehlt CAZ/AVI ausschließlich zur Behandlung von schweren Infektionen durch CRE oder CRPA (17).

Daten zum klinischen Einsatz von CAZ/AVI zeigen, dass CAZ/AVI in der Praxis entsprechend den Empfehlungen der IDSA-Guidance 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 (18). 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.

Eine Auswahl von Publikationen zum Real-World-Einsatz von CAZ/AVI im AWG Bakteriämie zeigt Tabelle 3-42.

Diese Auswahl umfasst Studien, bei denen mindestens 10 Patienten im AWG Bakteriämie behandelt wurden und deren Publikation einen Hinweis auf den Infektionsfokus enthält. Der Schwerpunkt liegt auf europäischen Studien, aufgrund der sehr hohen Fallzahl wird auch eine in den USA durchgeführte Kohortenstudie mit aufgeführt. Studienergebnisse zur klinischen Wirksamkeit werden hier nicht dargestellt; die aufgeführten Studien sollen verdeutlichen, dass CAZ/AVI auch bei Bakteriämie-Patienten nur im Rahmen des AWG A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ zum Einsatz kommt.

Tabelle 3-42: Real-World-Einsatz von CAZ/AVI bei Patienten mit Bakteriämie

Publikation	Studienkontext	Mit CAZ/AVI behandelte Bakteriämie-Patienten	Erreger
Tumbarello et al. 2021 (19)	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektive observationelle multizentrische Studie Ort der Durchführung: Italien 	n=391 (278 mit Kombinationstherapie, 113 mit Monotherapie), davon <ul style="list-style-type: none"> 99 mit Fokus cUTI 	Carbapenemase-bildende <i>K. pneumoniae</i> (KPC-Bildner)

Publikation	Studienkontext	Mit CAZ/AVI behandelte Bakteriämie-Patienten	Erreger
		<ul style="list-style-type: none"> • 86 mit Fokus HAP/VAP • 44 mit Fokus Wundinfektion^a • 23 Patienten mit Fokus Gallenwege^a 	
Karaiskos et al. 2021 (20)	<ul style="list-style-type: none"> • Multizentrische retrospektive Beobachtungsstudie • Ort der Durchführung: Griechenland 	n=95, davon 44 sekundäre Bakteriämie: <ul style="list-style-type: none"> • 16 mit Fokus cUTI • 12 mit Fokus HAP/VAP • 11 mit Fokus cIAI 	Carbapenem-resistente K. pneumoniae: 95 % KPC-Bildner, 5 % OXA-48-Bildner (Gesamtpopulation)
Castón et al. 2020 (21)	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive observationelle Studie • Ort der Durchführung: Spanien 	n=24, davon 12 mit Fokus cIAI	Carbapenemase-bildende K. pneumoniae (KPC-Bildner)
Strich et al. 2021 (22)	<ul style="list-style-type: none"> • Multizentrische retrospektive Kohortenstudie • Analyse des Verschreibungsverhalten 2015-2017 • Ort der Durchführung: USA 	n=95 ^b	Carbapenem-resistente Gram-negative Erreger (vermutet oder bestätigt)
Sousa et al. 2018 (23)	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Beobachtungsstudie • Ort der Durchführung: Spanien 	n=26, davon <ul style="list-style-type: none"> • 8 mit abdominalem Fokus • 5 mit Fokus Harnwege • 5 Katheter-assoziiert • 5 mit Lungenfokus 	Carbapenem-resistente Enterobacterales (OXA-48 Bildner): 54 K. pneumoniae, 2 E. coli, 1 Enterobacter cloacae in der Gesamtpopulation
Temkin et al. 2017 (24)	<ul style="list-style-type: none"> • Fallserie aus Compassionate-Use-Programm • Ort der Durchführung: Europa, Australien 	n=26, davon <ul style="list-style-type: none"> • 11 mit Fokus cIAI • 6 mit Fokus HAP/VAP • 2 mit Fokus cUTI 	Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae oder Carbapenem-resistente P. aeruginosa In der Gesamtpopulation 34/38 Patienten mit K. pneumoniae (22 KPC-Bildner, 12 OXA-48-Bildner), 1 Patient mit K.

Publikation	Studienkontext	Mit CAZ/AVI behandelte Bakteriämie-Patienten	Erreger
			oxytoca (KPC), 1 Patient mit E. coli (OXA-48), 2 Patienten mit P. aeruginosa
Castón et al. 2022 (25)	<ul style="list-style-type: none"> Multizentrische retrospektive observationelle Studie Ort der Durchführung: Spanien 	n=72, davon <ul style="list-style-type: none"> 39/111 Fokus cIAI 26/111 Fokus cUTI 6/111 Fokus HAP/VAP 	Carbapenemase--produzierende Erreger: v. a. K. pneumoniae 89,9% (CAZ/AVI Arm) ^c Enterobacter spp. 4,8 %, E. coli 3,2 % Gesamtisolate: 109 OXA-48, 62 KPC, 1 OXA-48 + KPC, 2 weitere Carbapenemasen
<p>a: cIAI als Primärfokus nicht angegeben, nur Angabe Wundinfektion oder Infektion der Gallenwege. b: Keine näheren Angaben in der Publikation. c: 72 Patienten mit Bakteriämie bei CAZ/AVI, 39 bei bestmöglicher Therapie; Auswertung nach Infektionsfokus wurde für die 111 Gesamtisolate Bakteriämie gemacht.</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen; HAP: nosokomiale Pneumonie; K. oxytoca: Klebsiella oxytoca; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; KPC: Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase; OXA: Oxacillinase; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie.</p>			

Auch im RMP von CAZ/AVI sind Maßnahmen zum restriktiven Einsatz, wie z. B. die Beachtung der pharmakodynamischen Eigenschaften (Abschnitt 5.1 der Fachinformation) sowie die Resistenzüberwachung durch Surveillance Programme, enthalten (3).

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. 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]
6. 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]
7. Antibiotic Stewardship Initiative. ABS-Programme. 2022. Verfügbar unter: <https://www.antibiotic-stewardship.de/abs-initiative/>. [Zugriff am: 23.02.2022]
8. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect. 2017;23(11):793-8.
9. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018. 2018.
10. 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

- Antibiotikverordnung in Krankenhäusern: Positionspapier der Kommission Antibiotika, Resistenz und Therapie (Kommission ART) beim Robert Koch-Institut mit Beratung durch Fachgesellschaften.
11. World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017.
 12. 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/#>.
 13. 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]
 14. Pfizer. Pfizer Unveils ATLAS®, An Interactive, User-Friendly Website That Provides Global Antibiotic Resistance Surveillance Data Across 60 Countries. 2017. Verfügbar unter: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-unveils-atlas-an-interactive-user-friendly-website-that-provides-global-antibiotic-resistance-surveillance-data-across-60-countries>. [Zugriff am: 23.02.2022]
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, Mantengoli E, Mularoni A, Venditti M, et al. Ceftazidime-Avibactam Use for Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2021;73(9):1664-76.
 20. 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.
 21. Castón JJ, Gallo M, García M, Cano A, Escribano A, Machuca I, et al. Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: factors associated with clinical efficacy in a single-center cohort. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(3):106075.
 22. Strich JR, Ricotta E, Warner S, Lai YL, Demirkale CY, Hohmann SF, et al. Pharmacoepidemiology of Ceftazidime-Avibactam Use: A Retrospective Cohort

- Analysis of 210 US Hospitals. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2021;72(4):611-21.
23. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Soto A, Rodríguez L, Pérez-Landeiro A, Martínez-Lamas L, et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(11):3170-5.
 24. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, et al. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2017;61(2).
 25. Castón JJ, Cano A, Pérez-Camacho I, Aguado JM, Carratalá J, Ramasco F, et al. Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriales (CAVICOR study). *J Antimicrob Chemother.* 2022.

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 3-43: 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.