

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 29.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	68
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	69
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Die häufigsten Erreger bei Patienten mit im Krankenhaus erworbenen unteren Atemwegsinfektionen gemäß Punkt-Prävalenz-Studie des NRZ.....	16
Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Erreger auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems	18
Tabelle 3-3: Therapierelevante Risikofaktoren und Punktbewertung zur Einschätzung des Risikos für MRE bei HAP	22
Tabelle 3-4: Empfehlung für die kalkulierte parenterale Initialtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Risikofaktoren für MRE (Patienten der Gruppen II und III)...	23
Tabelle 3-5: Anzahl der Fälle im Krankenhaus behandelter Pneumonien.....	32
Tabelle 3-6: Fälle im Krankenhaus behandelter Pneumonien mit Infektionen durch <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN	33
Tabelle 3-7: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit im Krankenhaus behandelten Pneumonien mit Infektionen durch <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN für die Jahre 2021 und 2022	34
Tabelle 3-8: Ermittlung der Anteile der Isolate, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potentiell wirksam ist	34
Tabelle 3-9: Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit im Krankenhaus behandelten Pneumonien mit Infektionen durch <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden.....	35
Tabelle 3-10: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv im Krankenhaus behandelten Pneumonien mit Infektionen durch <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden für die Jahre 2023 bis 2027	36
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	53
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	54
Tabelle 3-21: Intravenöse Dosis von Zerbaxa [®] je nach Art der Infektion bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance > 50 ml/min	59
Tabelle 3-22: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa [®] bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min	60
Tabelle 3-23: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	69
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien.....	19
Abbildung 2: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für die im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierte Pneumonie	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3GCR	Resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen
3MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegenüber drei der vier Antibiotika-Gruppen
4MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegenüber vier der vier Antibiotika-Gruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ART	Antiinfektiva, Resistenz und Therapie
ARVIA	ARS und AVS-Integrierte Analyse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWG	Anwendungsgebiet
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
CAGR	Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (compound annual growth rate)
CAP	Ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia)
COP	Kryptogen organisierende Pneumonie (cryptogenic organized pneumonia)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CR	Carbapenem-resistent
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CYP	Cytochrom-P450-Enzyme
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DAGT	Direkter Antiglobulintest (direct antiglobulin test)
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie

Abkürzung	Bedeutung
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V.
DGI	Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V.
DGKH	Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V.
DGP	Deutschen Gesellschaft für Pneumonie und Beatmungsmedizin
DGPI	Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.
DRG	Diagnosis-Related Groups
DTR	Difficult-to-treat resistance
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
E. cloacae	Enterobacter cloacae
E. coli	Escherichia coli
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Einkaufspreis
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Erweitertes Spektrum gegen-Beta-Laktamasen (Extended Spectrum Beta-Lactamases)
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EURD	European Union reference date
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia)
ICD-10	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IU	International Unit
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention

Abkürzung	Bedeutung
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
Maldi-TOF	Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MorbiRSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NDM	Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
OAT	Organische Anionen-Transporter
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
OXA	Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
P. mirabilis	Proteus mirabilis
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (periodic safety update report)
PT	Patiententage
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen
SGB	Sozialgesetzbuch
S. maltophilia	Stenotrophomonas maltophilia
S. marcescens	Serratia marcescens
spp.	Species pluralis
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (ventilator-associated pneumonia)
VIM	Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
vHAP	Beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie (ventilated hospital-acquired pneumonia)
WHO	WHO Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

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.

Mit dem Beschluss zur Freistellung von der frühen Nutzenbewertung vom 20.01.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Einstufung von Ceftolozan/Tazobactam unter der Voraussetzung, dass eine strenge Indikationsstellung des Einsatzes sichergestellt ist, als Reserveantibiotikum bestätigt [1]. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum

medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Eine Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt.

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 zutreffend.

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 zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Grundlage für die Informationen ist der Beschluss des G-BA zur Einstufung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum und die dazugehörigen Tragenden Gründe [1, 2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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/39-261-5239/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003.pdf. [Zugriff am: 01.02.2022]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: 28.02.2022]

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.

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen [1].

Die im Krankenhaus erworbene Pneumonie

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

Pneumonien gehören mit 24 % zu den häufigsten im Krankenhaus erworbenen Infektionen [7-9]. Ein besonderes Risiko zum Erwerb einer Pneumonie im Krankenhaus haben beatmete Patienten, wobei invasiv beatmete Patienten ein höheres Risiko haben, als nicht-invasiv beatmete Patienten. Tritt die Pneumonie ≥ 48 Stunden nach Beginn der Beatmung auf, spricht man von einer VAP (ventilator-associated pneumonia). Die Mehrzahl der Patienten erwirbt ihre Pneumonie in Abwesenheit invasiver Beatmung. Aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Zustandes dieser Patienten kann es jedoch sekundär notwendig sein, dass diese Patienten beatmet werden (beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, ventilated hospital-acquired pneumonia, vHAP). Eine von der Food and Drug Administration (FDA) in Auftrag gegebene Auswertung von Studien bei Patienten mit HAP/VAP konnte kürzlich zeigen, dass diese Patientengruppen ein unterschiedliches Risiko haben, zu versterben. Die Letalität für Patienten mit vHAP (27,8 %) war am größten, gefolgt von VAP (18,0 %), während nicht-beatmete Patienten mit HAP (14,5 %) die geringste Letalität aufweisen [10]. Der

gesundheitliche Grundzustand und die jeweiligen Grunderkrankungen des Patienten tragen ebenfalls zur Letalität der Patienten bei. So wird bspw. die durch VAP verursachte Letalität auf 13 % geschätzt [8, 11]. Liegt eine Sepsis vor, steigt die Letalität auf 30-60 % an [5, 12].

Die häufigsten Komplikationen einer HAP sind neben einer Bakteriämie und Sepsis, Atemstillstand, Koagulopathie und die Verschlimmerung bereits bestehender Komorbiditäten. Weitere berichtete Komplikationen der HAP, die bei etwa 1-5 % der Patienten auftreten, sind Lungenabszesse, Empyeme und Bronchiektasen. Auch die Art des Erregers und das Vorliegen von multiresistenten Pathogenen ist ein unabhängiger Faktor für eine erhöhte Letalität [13-15]. Hierbei dürfte auch die Wahrscheinlichkeit einer inadäquaten initialen antimikrobiellen Therapie bei Infektionen mit diesen multiresistenten Erregern (MRE) eine wichtige Rolle spielen [16].

Krankheitsbild einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie

Die Einwanderung von Pathogenen über die unteren Atemwege in die alveolären Kompartimente äußert sich in einer inflammatorischen Reaktion, welche die klinische Symptomatik bedingt [2]. So kann die Inflammation zu lokalen Ventilations-/Perfusionsverteilungsstörungen führen, die eine manifestierte respiratorische Insuffizienz zur Folge haben kann. Klinische Symptome, wie Atemwegssymptome (Husten, Dyspnoe), neurologische Symptome (Desorientiertheit), wie sie bei der CAP definiert sind, können bei der HAP nicht nur bei beatmeten Patienten völlig ausbleiben [3]. Daher sind bei beatmeten als auch bei nicht-beatmeten Patienten, die klinischen Kriterien zur Diagnose einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie häufig wenig spezifisch [2]. In den meisten Leitlinien, wie z. B. auch in der S3-Leitlinie, werden Modifikationen der bereits 1972 von Johanson et al. formulierten Kriterien empfohlen [17]. Bei Verdacht auf eine HAP soll als bildgebendes Verfahren wie z. B. eine Thoraxröntgenuntersuchung durchgeführt werden. Wird bei dieser Untersuchung ein neu aufgetretenes und persistierendes Infiltrat identifiziert, werden von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zwei der folgenden drei Kriterien zur Stützung der Verdachtsdiagnose empfohlen:

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

Die klinische Diagnose der nosokomialen Pneumonie ist eine Arbeitsdiagnose, die für die zeitnahe Einleitung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie relevant ist. Diese bedarf einer regelmäßigen Überprüfung insbesondere hinsichtlich möglicher Differentialdiagnosen (Atelektasen [Sekretverlegung], Herzinsuffizienz/Überwässerung, Lungenarterienembolien, alveoläre Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankungen wie eine kryptogen organisierende Pneumonie [Cryptogenic Organized Pneumonia, COP] und Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS]). Alle Patienten mit HAP sollen auf das Vorliegen einer Sepsis untersucht werden [12]. Entsprechend der aktuellen Leitlinie handelt es sich bei einer Sepsis um eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch einen Infekt ausgelöst wird und beim Patienten mit einer Regulationsstörung einhergeht. Pneumonien, sowohl ambulant, als auch im

Krankenhaus erworben, sind die häufigste Ursache für eine Sepsis [18]. Daher sollen Patienten mit HAP stets auf das Vorliegen einer Sepsis untersucht werden, um diese frühzeitig zu erkennen und schwerwiegende Folgen zu verhindern bzw. abzuschwächen [5, 12, 18]. Die Sepsis gilt immer als lebensbedrohlicher Zustand, der von einer lokal begrenzten Infektion abzugrenzen ist und mit einer Letalität von bis zu 60 % verbunden ist. Ein Score, der eine Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten auf Intensivstation erlaubt, ist der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score. Dieser umfasst mehr als zehn Laborwerte und berücksichtigt die medizinische Vorgeschichte der Patienten, wie bspw. chirurgische Eingriffe [18-20].

Erregerspektrum einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie

Die Intensivtherapie führt in den meisten Fällen innerhalb von 96 Stunden zu einer Veränderung der oropharyngealen Kolonisationsflora kritisch kranker Patienten. Hierbei wird die normale Flora durch nosokomiale Erreger, wie Gram-positive Staphylokokken und verschiedene Gram-negative Erreger, verdrängt [21].

Die häufigsten Gram-negativen Erreger im Krankenhaus erworbener Pneumonien sind dementsprechend laut Punkt-Prävalenzstudie des Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) Erreger aus der Familie der Enterobacterales¹, wie *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella Species pluralis* (*spp.*), *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), sowie die Nonfermenter *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) und *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) (siehe Tabelle 3-1) [23]. Der Anteil einzelner Erreger als Auslöser einer Pneumonie unterscheidet sich nicht nur von Land zu Land, sondern auch regional bis hin zu lokalen Unterschieden zwischen einzelnen Abteilungen desselben Krankenhauses [12, 24]. Zusätzlich ist zu beachten, dass bei einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie auch eine polymikrobielle Infektion vorliegen kann. So wird der Anteil an polymikrobiellen Infektionen z. B. bei VAP auf 30-40 % geschätzt [12].

¹ Im Dokument wird durchgängig von Enterobacterales gesprochen, auch für den Fall, dass die zitierte Primärquelle von Enterobacteriaceae spricht. Dies hat folgenden Hintergrund: 2016 wurden aus der ursprünglichen taxonomischen Familie Enterobacteriaceae mehrere Gattungen herausgelöst und neuen Familien zugeordnet. So gehören die Gattungen *Morganella* und *Proteus* nicht weiter zur Familie der Enterobacteriaceae, sondern zur neu gegründeten Familie Morganellaceae. Die ebenfalls neu gegründete Ordnung der Enterobacterales umfasst sowohl die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere taxonomische Familien. Korrekterweise wird Enterobacterales nun verwendet, um alle ursprünglichen Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae einzuschließen. Auch diejenigen, die seit der Reorganisation 2016 nicht mehr zur Familie der Enterobacteriaceae gehören [22].

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

Spezies	Gramstatus	Anteil (%)
Staphylococcus aureus	Positiv	16,1
Escherichia coli	Negativ	13,2
Pseudomonas aeruginosa	Negativ	11,4
Klebsiella pneumoniae	Negativ	9,1
Enterobacter cloacae	Negativ	5,7
Serratia marcescens	Negativ	4,7
Klebsiella oxytoca	Negativ	3,8
Proteus mirabilis	Negativ	3,5
Stenotrophomonas maltophilia	Negativ	3,5
Streptococcus pneumoniae	Positiv	3,2
NRZ: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen Quelle: [23]		

Mikrobiologische Diagnostik

Beim klinischen Verdacht auf eine im Krankenhaus erworbene Pneumonie ist immer eine mikrobiologische Diagnostik zur Ursachenabklärung indiziert. Hierfür dient die Gewinnung respiratorischer Proben aus den tiefen Atemwegen, wie Tracheobronchialaspirat oder bronchoalveoläre Flüssigkeit als Ausgangsmaterial für die Untersuchung. Sputum spielt als diagnostisches Material bei Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie eine untergeordnete Rolle. Zur Diagnose einer potentiellen Bakteriämie wird als Goldstandard die Entnahme von Blutkulturen weiterhin empfohlen, da diese eine wichtige Rolle bei der Therapiesteuerung und zur Aufdeckung potentieller extrapulmonaler Infektionsquellen spielen [12]. Um eine Kontamination und Fehlinterpretation der Blutkulturbefunde zu vermeiden, ist auf eine Leitlinien-gerechte Blutkulturentnahme und Bearbeitung zu achten. Die Kontaminationsrate bei Leitlinien-korrektur Blutkulturentnahme liegt dabei bei < 3% [25, 26].

Im Rahmen der Verarbeitung der Proben wird zur Validierung zunächst eine Gramfärbung durchgeführt und das Material anschließend auf unterschiedlichen Kulturmedien, die ein Wachstum der zu erwartenden Erreger zulassen, ausgestrichen. Nach erfolgreicher Anzucht und erfolgreicher Vereinzelnung des Erregers erfolgt im Allgemeinen über eine in-vitro-Resistenztestung die Bestimmung, ob ein Erreger empfindlich oder resistent gegenüber verschiedenen Antibiota ist. Die Befundung erfolgt durch die Erstellung eines AntibioGRAMMs. Die Ergebnisse der Sensibilitätstestung können im AntibioGRAMM entweder in qualitativer oder quantitativer Form erfolgen. Bei der qualitativen Bestimmung wird angezeigt, ob bei dem jeweiligen Antibiotikum auf Basis der in-vitro-Testung davon auszugehen ist, die Infektion mit dem getesteten Erreger in vivo erfolgreich zu behandeln. Die Ausgabe erfolgt in diesem Fall in den Kategorien S (sensibel bei Standarddosierungsschema), I (sensibel bei erhöhter Exposition) und R (resistent) [27]. Ausschlaggebend für die Kategorisierung ist der

individuelle klinische Grenzwert, der für das Antibiotikum gegen die jeweilige Erregerspezies als empfindlich gilt. Diese sogenannten clinical Breakpoints werden für Europa von dem European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) auf Basis von epidemiologischen Erregereigenschaften und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Daten aus klinischen Studien für das jeweilige Antibiotikum festgelegt [28]. Für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit erfolgt in vitro die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Dies ist diejenige Konzentration, bei der die Vermehrung des Erregers gerade noch inhibiert wird. Liegt die MHK unterhalb des Breakpoints, ist die in-vivo-Wirksamkeit des Antibiotikums zur Therapie der Infektion wahrscheinlich. Wenn die MHK dagegen oberhalb des Grenzwertes liegt, wird der jeweilige Erreger als resistent gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum gewertet. Für einige Antibiotika, für die bspw. unterschiedliche Dosierungsregime existieren, ist zusätzlich ein I-Bereich definiert. Der mit „I“ kategorisierte Erreger hat eine verringerte Sensibilität gegenüber dem Antibiotikum, sodass eine erfolgreiche Behandlung nur bei einer erhöhten Exposition, bspw. einer Erhöhung der Dosisstärke oder einer Verkürzung des Dosisintervalls, erwartet werden kann.

Die rein qualitative Ausgabe der Kategorien S, I und R kann im Antibiogramm durch die Angabe der MHK ergänzt sein. Diese quantitative Angabe kann Experten zusätzlich bei der Auswahl der adäquaten Behandlungsoption unterstützen [5, 29, 30].

Die mikrobiologische Diagnostik von der Probennahme bis zum Antibiogramm erfordert einen Zeitraum von zwei bis vier Tagen und ist in vielen Fällen nicht erfolgreich, da die Anzucht mancher Erreger anspruchsvoll ist oder das Wachstum der Erreger durch eine vorbestehende antimikrobielle Therapie der Patienten behindert wird. Neuere molekulare diagnostische Methoden, wie die Polymerase Chain Reaction (PCR), sind teilweise kulturunabhängig und ermöglichen potentiell einen schnelleren Erregernachweis. Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse (Maldi-TOF) wiederum erlaubt eine Erregeridentifikation innerhalb von Minuten, beruht jedoch auf der Analyse eines zuvor kulturell isolierten Pathogens [31].

Beide Methoden ersetzen bis dato die phänotypische Resistenztestung nicht, wodurch die zeitintensive kulturabhängige Erregeridentifikation und Resistenztestung unverändert erforderlich sind. Aufgrund des Zeitbedarfs der Erregerdiagnostik muss eine antimikrobielle Therapie initial vielfach ohne Kenntnis des Erregers ausgewählt werden, sodass besonders in der frühen Behandlungsphase die kalkulierte antimikrobielle Therapie der Regelfall ist [32].

Multiresistente Erreger

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

Verbrauchszahlen deutlich. Penicillin/BLI-Kombinationen, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone machen mehr als die Hälfte (54 %) des gesamten parenteralen Antibiotikaverbrauchs auf Intensivstationen aus [9]. Diese besondere Relevanz gilt sowohl für den Krankenhausbereich insgesamt, wie auch für Häuser der Schwerpunkt- und Maximalversorgung [33]. Erreger mit Resistenzen gegenüber diesen vier zentralen Antibiotika-Klassen stellen nicht nur hinsichtlich der eingeschränkten Therapieoptionen, sondern auch wegen der potentiellen Übertragbarkeit auf weitere Patienten, Herausforderungen für die Infektionskontrolle, bspw. durch Isolationsmaßnahmen, dar. Besondere Bedeutung haben hierbei sogenannte Plasmid-kodierte Resistenzen, da diese nicht nur innerhalb einer Spezies weitergegeben werden, sondern sich horizontal zwischen unterschiedlichen Gram-negativen Erregern ausbreiten können [34]. Dieser zweifachen Herausforderung versucht die Klassifikation für multiresistente Gram-negative Erreger (MRGN) gerecht zu werden, die von der zum Robert Koch-Institut (RKI) gehörenden Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) entwickelt wurde. Auch anhand dieser Klassifikation wird die Bedeutung der vier oben genannten Antibiotika-Klassen deutlich. Zur Definition der Multiresistenz nach der MRGN-Klassifikation wurden Leitsubstanzen aus den vier genannten Antibiotika-Klassen definiert (Piperacillin, Cefotaxim/Ceftazidim, Imipenem/Meropenem, Ciprofloxacin). Erreger mit einer Resistenz gegen drei der vier Leitantibiotika werden nach dieser Systematik als 3MRGN, Erreger mit Resistenzen gegen alle vier Leitantibiotika als 4MRGN bezeichnet (siehe Tabelle 3-2) [35].

Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Erreger auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobacterales		Pseudomonas aeruginosa	
		3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der vier Antibiotikagruppen wirksam (S oder I)	R
Cephalosporine der Gruppe 3/4	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S oder I	R		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R
3MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotika-Gruppen; 4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent oder intermediär empfindlich; S: sensibel Quelle: adaptiert nach [35]					

Diese rein phänotypische Klassifikation der Erreger lässt allerdings keinen Rückschluss auf den jeweiligen Resistenzmechanismus zu und es lassen sich daher auch aufgrund der Vielzahl an Resistenzmechanismen nur eingeschränkt Therapieoptionen aus der MRGN-Klassifikation ableiten.

Da 3MRGN-Enterobacterales und -Acinetobacter gegenüber drei der vier wichtigsten Leitsubstanzen der Antibiotika-Klassen resistent sind, während sie gegenüber den Carbapenemen sensibel sind, kann man bei Infektionen durch Enterobacterales und Acinetobacter mit dem 3MRGN-Phänotyp eine Carbapenem-Pflicht ableiten. Eine Therapie dieser Erreger mit Piperacillin/Tazobactam wird kontrovers diskutiert und kommt laut Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) in Frage, wenn der Erreger in der in-vitro-Testung sensibel getestet wird [5, 35].

Während Carbapenem-resistente Enterobacterales immer als 4MRGN definiert sind, ist dies für *P. aeruginosa* sowohl durch die Variabilität seiner Resistenzmechanismen, als auch durch die durch diese Erreger relativ leicht zu erwerbende Carbapenem-Resistenz nicht der Fall. Die 3MRGN-Klassifikation bedeutet für Pseudomonaden daher, dass eine der vier Leitsubstanzen noch wirksam ist, während 4MRGN-Pseudomonaden mindestens gegen diese vier Leitsubstanzen resistent sind. Möglicherweise ebenfalls vorhandene Resistenzen, bspw. gegenüber Aminoglykosiden, werden durch die 4MRGN-Klassifikation nicht berücksichtigt [35, 36]. Während sich für Enterobacterales aus der MRGN-Klassifikation die Wirksamkeit einer Therapie mit Carbapenemen ableiten lässt, ist die jeweilige therapeutische Entscheidung bei multiresistenten *P. aeruginosa* immer abhängig vom individuellen Phänotyp des Isolates.

Durch die Kombination verschiedener Resistenzmechanismen oder die Bildung besonders potenter Beta-Laktamasen, sogenannten Carbapenemasen, kann es auch zur Resistenz gegen Carbapenem-Antibiotika kommen.

Überblick über Resistenzmechanismen Gram-negativer Keime

Zumeist sind Resistenzen Gram-negativer Erreger bedingt durch die Aktivität von Beta-Laktamasen, Effluxpumpen, den Verlust oder die Mutation von Porinproteinen, sowie Veränderungen der Zielstruktur (siehe Abbildung 1) [37, 38].

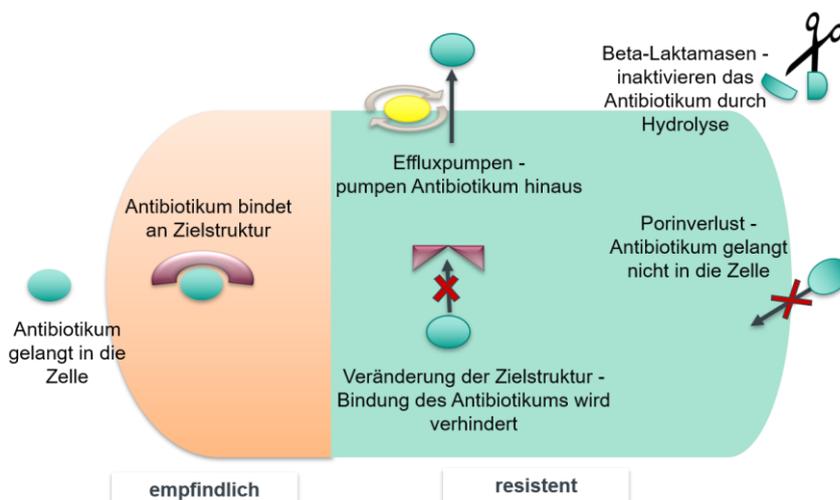


Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien

Quelle: Abbildung modifiziert von MSD [37]

Resistenzmechanismen von Pseudomonas aeruginosa

Erreger der Spezies *P. aeruginosa* sind intrinsisch gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent [39, 40]. Bei diesen findet man häufig eine Kombination mehrerer Resistenzmechanismen. Häufig handelt es sich um die erhöhte Expression von Effluxpumpen (MexAB-OprM, MexXY und MexCD-OprJ) und die Überexpression chromosomaler AmpC. Eine verstärkte Expression dieser Resistenzmechanismen, die auch unter Therapie hervorgerufen werden kann, sind häufig auch Basis für zusätzliche Resistenzen gegenüber Antibiotika, gegen die *P. aeruginosa* natürlicherweise sensibel ist. Des Weiteren können bereits Punktmutationen in den Porinproteinen (insbesondere Porinproteine vom Typ D [OprD]), die bspw. die bevorzugte Eintrittspforte für Carbapeneme darstellen, zu Resistenzen führen [39, 40]. Carbapenemase-bildende Isolate sind mit ca. 20 % unter den Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* vergleichsweise selten [41].

Prävalenz von Carbapenem resistenten Pseudomonas in Deutschland

Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* sind in Deutschland häufig vertreten [5, 12]. Bereits seit 2001 zeigen sich Resistenzraten von 15-25 % gegenüber den wichtigsten Antibiotika-Klassen. Diese Raten sind bis heute stabil. Laut PEG-Resistenzstudie sind ca. 5 % der Pseudomonaden dem 3MRGN bzw. 4MRGN Phänotyp zuzuordnen [9]. Gemäß der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)- Datenbankabfrage des RKI lagen die Resistenzraten in Deutschland im Jahr 2020 von *P. aeruginosa* bei 14,8 % gegenüber Imipenem, sowie 5,4 % gegenüber Meropenem [42]. Häufig fällt bei der kalkulierten Antibiotika-Therapie, insbesondere bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation, die Wahl auf Meropenem, um alle relevanten Erreger adäquat abzudecken. Dies zeigt sich auch in der SARI-Studie, die für den Zeitraum von 2001-2015 eine Zunahme des Carbapenem-Verbrauchs (Meropenem) um ca. 640 % nachwies [9]. Ein Resultat des regelmäßigen Carbapenem-Einsatzes könnten auch die Resistenzraten von ca. 20 % von *P. aeruginosa* Isolaten gegenüber Carbapenemen, wie Meropenem und Imipenem/Cilastatin sein. Zumindest konnte eine kürzlich veröffentlichte Studie einen Zusammenhang zwischen Resistenzrate und Einsatzhäufigkeit zeigen [43].

Antibiotika-Auswahl und Therapie in der klinischen Praxis

Generell muss bei der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie zwischen kalkulierter und gezielter antibiotischer Therapie unterschieden werden. Unter einer kalkulierten Antibiotika-Therapie versteht man die Behandlung mit einem Antibiotikum, bevor ein Antibiogramm vorliegt. Hierbei wird versucht, das angenommene Erregerspektrum bestmöglich abzudecken. Im Gegensatz dazu, erfolgt die Auswahl des Antibiotikums bei einer gezielter Therapie nach dem Antibiogramm, d. h. mit Kenntnis des Erregers und dessen jeweilige Sensibilität gegen Antibiotika. Da die mikrobiologische Auswertung zur Bestimmung des Pneumonie-Erregers einige Zeit (mindestens 24 Stunden) in Anspruch nimmt [44], ist zum Zeitpunkt des Therapiebeginns der Erreger in der Regel noch nicht bekannt. Somit wird im Regelfall mit einer kalkulierten Behandlung begonnen und versucht, das angenommene Erregerspektrum bestmöglich abzudecken [12].

Die antibiotische Therapie einer HAP sollte aufgrund der Schwere der Erkrankung nach Entnahme von adäquatem Untersuchungsmaterial schnellstmöglich erfolgen. Eine um mehr als

24 Stunden nach Entnahme der Blutkultur verzögerte antimikrobielle Therapie stellte in einer prospektiven Studie bei kritisch kranken Patienten mit *P. aeruginosa*-Bakteriämie einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit dar [45]. Auch bei Patienten mit einer sepsisassoziierten Organdysfunktion stieg die Letalität um 7,6 % pro Stunde verzögerten Therapiebeginn [12, 46].

Bei Vorliegen des mikrobiellen Befunds – etwa 48 bis 72 Stunden nach Beginn der kalkulierten Therapie – sollte eine Re-Evaluation des Patienten stattfinden, die eine Beurteilung des klinischen Verlaufs, Ergebnisse der initialen mikrobiologischen Diagnostik, der Röntgenverlaufsuntersuchung und von Biomarkern umfasst [12]. Kann bis zur Re-Evaluation der ursächliche Erreger identifiziert werden, sollte eine Umstellung auf eine gezielte Therapie, möglichst mit verringerter therapeutischer Breite erfolgen (Deeskalationsstrategie) [5, 12, 47].

Die Wahl des richtigen Antibiotikums zur Behandlung einer schwerwiegenden Infektion, wie der HAP/VAP, ist eine komplexe Entscheidung. Die Auswahl der jeweiligen kalkulierten Therapie beruht auf der Abschätzung des individuellen Risikos für bestimmte Erreger, möglicherweise vorhandene Antibiotika-Resistenzen sowie einer Risikoabwägung bezüglich der Wahrscheinlichkeit auf MRE. Zusätzlich spielt der Allgemeinzustand des Patienten eine wichtige Rolle für die Auswahl des Antibiotikums und das zu dabei zu erwartende Sicherheitsprofil der einzusetzenden Substanz, sodass lebensbedrohliche Komplikationen wie Sepsis und sepsisassoziierte Organdysfunktion und die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung berücksichtigt werden müssen [5, 12]. Darüber hinaus sind auch die lokale Resistenzsituation, potentielle Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung, sowie auch ökonomische Aspekte der Therapie zu beachten [47, 48].

Aufgrund dieser Komplexität der Entscheidung sollte dem behandelnden Arzt ein Expertenteam für die rationale Antibiotika-Therapie, das sogenannte Antibiotic Stewardship (ABS) Team, unterstützend zur Verfügung stehen. Die Entscheidung, welche kalkulierte Therapie bzw. im Falle einer Re-Evaluation welche gezielte Therapie, angemessen ist und welches Antibiotikum mit welcher Dosierung und Therapiedauer eingesetzt werden soll, sollte laut S3-Leitlinie zum rationalen Antibiotika-Einsatz auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des ABS-Teams basieren [47, 48]. Genauere Angaben zu den Aufgaben des ABS-Teams und der Zusammenarbeit innerhalb der Kliniken sind dem Abschnitt 3.4.5 zu entnehmen.

Bei Vorliegen von Risikofaktoren für MRE ist es ratsam, Antibiotika für die Therapie auszuwählen, die ein breiteres Aktivitätsspektrum haben, um die Wahrscheinlichkeit einer Wirksamkeit gegen den noch unbekanntem Erreger zu erhöhen. Die in der S3-Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie als therapie relevant erachteten Risikofaktoren sind in Tabelle 3-3 (linke Spalte) dargestellt [5, 12]. Von der PEG und der DGP wurde 2003 zusätzlich eine Punktebewertung zur Risikoeinschätzung von Patienten mit HAP eingeführt (Tabelle 3-3, rechte Spalte). Diese ermöglichen eine Gewichtung zwischen einzelnen Risikofaktoren und nimmt eine Gruppierung in drei Risikogruppen vor: Patienten ohne Risikofaktoren für MRE, Patienten mit niedrigem Risiko für MRE und Patienten mit hohem Risiko für MRE (Tabelle 3-3). Da bisher nur eine retrospektive, aber keine prospektive Evaluation der

Punktebewertung vorliegt, konnten die Punktebewertung und somit auch die daraus abgeleitete Therapieempfehlung keinen Eingang in die S3-Leitlinie finden. Im Rahmen der S2k-Leitlinie wird eine Anwendung der Punktebewertung für die Auswahl der passenden initialen kalkulierten Antibiotika-Therapie als Alternative zu den Empfehlungen der S3-Leitlinie genannt [5, 12].

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

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

In beiden Leitlinien richtet sich die initiale kalkulierte antibiotische Therapie nach der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von MRE, sowie der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung. Für spontan atmende Patienten ohne Risikofaktoren für MRE wird zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie eine Monotherapie mit Aminopenicillinen/BLI, Cephalosporinen

der Gruppe 3a oder Pneumokokken-wirksame Fluorchinolone empfohlen (Starke Empfehlung, Evidenz C) [5, 12]. Bei Patienten der Gruppe II (nicht beatmete Patienten mit Risikofaktoren oder beatmete Patienten ohne Risikofaktoren) wird, gemäß S3-Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie, eine initiale Monotherapie mit einer Pseudomonas-wirksamen Substanz empfohlen. Für die Monotherapie soll daher eine Auswahl aus den folgenden Antibiotika erfolgen: Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Imipenem, Meropenem oder Ceftazidim (nur in Kombination mit einer gegen Gram-positive Erreger wirksamen Substanz) (Starke Empfehlung, Evidenz B) [12].

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

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

Substanz	Dosierung/Tag (parenteral)
Pseudomonas-wirksames Beta-Laktam	
Piperacillin/Tazobactam	3-4 x 4,5 g
<i>Oder</i>	
Cefepim	3 x 2 g
Ceftazidim ^a	3 x 2 g
<i>Oder</i>	
Imipenem/Cilastatin	3-4 x 1 g
Meropenem	3 x 1-2 g
+/- ^b	
Fluorchinolon	
Ciprofloxacin ^c	3 x 400 mg
Levofloxacin ^c	2 x 500 mg
<i>Oder</i>	
Aminoglykosid	
Gentamicin	1 x 3-7 mg/kg (Talspiegel < 1µg/ml)
Tobramycin	1 x 3-7 mg/kg (Talspiegel < 1µg/ml)
Amikacin	1 x 15-20 mg/kg (Talspiegel < 1µg/ml)

Substanz	Dosierung/Tag (parenteral)
bei MRSA-Verdacht	
<i>plus</i>	
Glycopeptid oder Oxazolidinon	
Vancomycin	1 x 15-20 mg/kg (Talspiegel < 1µg/ml)
Linezolid	2 x 600 mg
<p>a: Gemäß Fachinformation nur in Kombination mit einer gegen Gram-positive Erreger wirksamen Substanz anzuwenden.</p> <p>b: Kombinationstherapie bei lebensbedrohlicher Infektion, sepsisassoziierter Organdysfunktion oder invasiver Beatmung.</p> <p>c: Ciprofloxacin und Levofloxacin sind gemäß Fachinformation nicht für HAP, sondern ausschließlich CAP zugelassen. Beide Wirkstoffe sind entsprechend nicht mit dem AWG von Zerbaxa® vergleichbar.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; CAP: Ambulant erworbene Pneumonie; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie</p> <p>Quellen: [12, 49-51]</p>	

Zur gezielten Therapie werden erregerspezifische Therapieempfehlungen gegeben:

ESBL-Stämme: Carbapeneme gelten als wirksam und stellen die erste Wahl der Behandlung dar [5, 12].

Pseudomonas aeruginosa: Hier stellen Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin, Imipenem, Meropenem, Levofloxacin und Ciprofloxacin wirksame Therapieoptionen dar. Liegt eine Resistenz gegen alle diese Optionen vor, sollte der Einsatz von Colistin erfolgen, wobei eine Kombinationstherapie anzustreben ist (S3-Leitlinie, Starke Empfehlung, Evidenz C). Im Einzelfall (schwere Infektion) kann eine Kombinationstherapie von einem Pseudomonas-wirksamen Beta-Laktam-Antibiotikum mit einem Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) oder einem Fluorchinolon in Erwägung gezogen werden. Eine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie konnte bislang allerdings noch nicht sicher belegt werden [5, 12].

CRE-Stämme: Bei zusätzlicher Resistenz gegen Carbapeneme kommt Colistin zum Einsatz, möglichst in Kombinationstherapie nach Rücksprache mit einem Mikrobiologen/Infektiologen. Über die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös angewendetem Colistimethat-Natrium liegen nur begrenzte klinische Daten vor [52]. Colistin wurde bereits in den 1950er entwickelt und wurde erst 2012, trotz ausgeprägter nephrotoxischer Reaktionen, zur Behandlung multiresistenter Gram-negativer Erreger wieder für die parenterale Therapie in Deutschland zugelassen. Als Kombinationspartner kommen nach in-vitro-Testung und unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsspektrums Aminoglykoside, Fosfomycin, ein Carbapenem und Ceftazidim/Avibactam in Betracht [5, 12].

Blick auf internationale Therapieempfehlungen und Leitlinien bei MRE

Eine Einordnung neuerer Antibiotika wie Cefiderocol, Imipenem/Cilastatin/Relebactam, Ceftazidim/Avibactam und Ceftolozan/Tazobactam, ist im Rahmen der nächsten

Aktualisierung nationaler Leitlinien zur nosokomialen Pneumonie zu erwarten. Zum Zeitpunkt der letzten Updates der Leitlinie 2017 zur nosokomialen Pneumonie waren diese Substanzen noch nicht für die im Krankenhaus erworbene Pneumonie zugelassen.

In der 2017 veröffentlichten nationalen Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie wurden Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam allgemein als Substanzen mit guter Wirksamkeit im Gram-negativen Bereich einschließlich multiresistenter Enterobakterien und *P. aeruginosa* bezeichnet, ohne einen speziellen Therapiealgorithmus zu empfehlen. Die Publikation der Studien zur HAP unter Ceftazidim/Avibactam war zum Zeitpunkt der S3-Leitlinie abgeschlossen, aber noch nicht publiziert. Ceftazidim/Avibactam wurde 2017 empfohlen als Substanz, die für ausgewählte Fälle mit Carbapenem-resistenten Enterobakterien und Nachweis einer *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) eingesetzt werden sollte [12].

In Bezug auf Infektionen die durch einen „difficult-to-treat“ resistance (DTR) *P. aeruginosa* (definiert *P. aeruginosa* mit fehlender Sensibilität gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Aztreonam, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Ciprofloxacin und Levofloxacin) hervorgerufen werden, wurde in später veröffentlichten internationalen Therapieempfehlungen – wie die der „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA) zur Therapie von antimikrobiellen Resistenzen von 2020 – alle diese neueren Substanzen als mögliche Therapieoption aufgelistet. Aufgrund fehlender vergleichbarer klinischer Studien ist keine dieser Substanzen zur Therapie eines DTR-*P. aeruginosa* besonders hervorgehoben worden [53]. Einzelne Paper in der Literatur empfehlen bei Vorliegen einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie und dem erhöhten Risiko für einen multiresistenten *P. aeruginosa* gezielt primär Ceftolozan/Tazobactam einzusetzen [54]. Die Resistenzentwicklung der neueren Antibiotika bleibt jedoch insgesamt abzuwarten. Bisher sind unter der Therapie von *P. aeruginosa* mit Ceftolozan/Tazobactam weniger Resistenzen als unter Ceftazidim/Avibactam aufgetreten [55].

Fazit

Bei den in den Leitlinien dargelegten Therapieempfehlungen gilt es immer, das lokale Erregerspektrum und die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen. So unterliegt die Häufigkeit und somit auch das generelle Risiko für eine Infektion mit einzelnen Erregern und Resistenzen starken regionalen und lokalen Unterschieden, die es in der Substanzauswahl für die antibiotische Therapie zu berücksichtigen gilt [5, 12]. Neben der lokalen Erreger- und Resistenzepidemiologie haben vor allem die patientenindividuellen Risikofaktoren, wie bspw. antibiotische Vortherapien (siehe Tabelle 3-3), einen entscheidenden Einfluss auf das zu erwartende Erreger- und Resistenzspektrum und somit auf die Auswahl des einzusetzenden Antibiotikums. Um diesen individuellen und lokalen Herausforderungen gerecht zu werden, empfehlen die nationalen Leitlinien je nach Risikokonstellation mehrere möglichst gleichwertige Optionen. Für Patienten mit Risikofaktor(en) für MRE kommen als Therapieoptionen für die kalkulierte Initialtherapie überhaupt nur Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Ceftazidim und Imipenem/Cilastatin in Frage. Die Auswahl des jeweiligen Antibiotikums erfolgt hierbei unter Berücksichtigung der Risikofaktoren stets

patientenindividuell [5, 12]. Im Falle einer Resistenz gegenüber diesen Substanzen, wie es beim DTR-P. aeruginosa, der den P. aeruginosa, Carbapenem-resistent (CR) mit einschließt, der Fall ist, müssen neuere Substanzen wie Ceftolozan/Tazobactam als mögliche Therapieoption in Betracht gezogen werden [55].

Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP, bei Erwachsenen [1].

Ceftolozan/Tazobactam weist klinische Wirksamkeit laut Fachinformation gegen die folgenden Gram-negativen Erreger auf:

- Enterobacter cloacae
- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella oxytoca
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis
- Pseudomonas aeruginosa
- Serratia marcescens [1]

Ceftolozan/Tazobactam ist unwirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamase Enzyme produzieren und nicht durch Tazobactam gehemmt werden können [1].

Im Falle einer Multiresistenz dieser Erreger resultiert aus der chemischen Struktur von Ceftolozan eine besondere Stabilität gegenüber der Mehrzahl multiresistenter P. aeruginosa-Stämme, bedingt durch den Verlust der äußeren Membranproteine (OprD), chromosomaler AmpC-Beta-Laktamasen und der Überregulation von Effluxpumpen (MexXY, MexAB). Folgende Arten von Beta-Laktamasen können von Ceftolozan/Tazobactam hingegen nicht gehemmt werden: AmpC-Enzyme, gebildet von Enterobacterales, Serin-basierte Carbapenemasen (z. B. KPC-Carbapenemasen), Metallo-Beta-Laktamasen (z. B. Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase (NDM); Ambler Klasse D-Beta-Laktamasen (OXA-Carbapenemasen) [1].

Das Wirkspektrum von Ceftolozan/Tazobactam richtet sich somit explizit gegen den P. aeruginosa, CR und umfasst dabei einen der Gram-negativen Erreger, der laut RKI zur Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V entscheidend ist. Der G-BA hat der Einstufung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum gegen den P. aeruginosa, CR zugestimmt [56].

Ein Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam soll nur - im Sinne eines Reserveantibiotikums - unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des ABS erfolgen. ABS-Maßnahmen sorgen für eine lokale Implementierung von Leitlinien und somit für eine restriktive Anwendung von Reservesubstanzen. Details für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind dem Abschnitt 3.4.5 sowie dem Abschnitt 4.1. der Fachinformation und den offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu entnehmen [1]. Eine weitere Möglichkeit zur Sicherstellung eines zielgerichteten Einsatzes wäre die Einführung eines entsprechenden Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes zur Verwendung von Reserveantibiotika, welcher auch unter Abschnitt 3.4.5 näher benannt ist.

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.

Die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen gegenüber Antibiotika hat sich weltweit zu einem gravierenden Problem der öffentlichen Gesundheit entwickelt, da dadurch die Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten zunehmend erschwert wird. Die Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen bedarf eines umfassenden und übergreifenden Ansatzes. So hat zum Beispiel das Bundesministerium für Gesundheit im Jahr 2015 gemeinsam mit den Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft sowie Bildung und Forschung die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ erarbeitet. Unter dem formulierten Ziel Nummer 6 „Forschung und Entwicklung unterstützen“ wird unter anderem darauf hingewiesen, dass in national und international abgestimmten Initiativen die Forschung zur Entwicklung von Antiinfektiva gestärkt werden soll [57].

Die häufigste Todesursache aufgrund einer Infektion ist in der EU die Pneumonie [58]. Im Jahr 2016 starben daran ca. 131.450 Menschen [59]. Im Krankenhaus erworbene Infektionen führen häufig zur Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie. HAP und VAP machen etwa 22 % aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen in Europa aus [8, 60]. In Europa und den USA stellt HAP auf Intensivstationen sogar die häufigste und außerhalb von Intensivstationen die zweithäufigste im Krankenhaus erworbene Infektion dar [5]. Sie geht mit einer erhöhten Mortalität und Verlängerung der Verweildauer sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus einher [61, 62]. Dabei gibt es Unterschiede zwischen VAP und HAP. Die mittlere Krankenhausverweildauer war bei VAP signifikant länger als bei HAP (40,1 vs. 31,9 Tage, $p < 0,05$). Auch die Verweildauer auf der Intensivstation und die Dauer der mechanischen Beatmung war signifikant höher bei Patienten mit VAP als bei HAP ($p < 0,005$) [63].

Gram-negative Bakterien machen mehr als 50 % der üblicherweise isolierten Pathogene bei HAP aus. Unter diesen sind Erreger aus der Familie der Enterobacterales, wie *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, sowie die Nonfermenter *P. aeruginosa* und *S. maltophilia* [23]. *P. aeruginosa* mit dokumentierter Resistenz gegenüber Beta-Laktamen, Carbapenemen, Aminoglykosiden und Fluorchinolonen stellen das größte Problem dar [64, 65]. Zwischen 2016-2020 Jahren lag der Anteil an Meropenem-resistenten *P. aeruginosa* Isolaten im stationären Bereich - indikationsübergreifend - bei 5,3-6,5 % sowie gegenüber Imipenem bei 13,2-14,8 % gemäß Datenbankabfrage der Resistenzstatistik des RKI/ARS [42].

Antibiotikaresistente Gram-negative Erreger als Ursache der im Krankenhaus behandelten Infektionen, wie z. B. im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich VAP führen häufig zu einem Versagen der Therapie. Dieses Versagen, basierend auf einer nicht angemessenen empirischen Therapie, ist mit einer schlechten klinischen Prognose und einer erhöhten Mortalität verbunden. Dies führt zwangsläufig auch zu erhöhten Behandlungskosten und einer Verlängerung des stationären Aufenthalts [66]. Eine unzureichende Therapie ist zudem mit einem gesteigerten Selektionsdruck und somit einer Ausbreitung von Resistenzen verbunden [67].

Die therapeutische Wirksamkeit der derzeitigen Therapien für im Krankenhaus erworbene Pneumonie (insbesondere VAP) sind durch die zunehmende Prävalenz von Pathogenen, die ESBL, AmpC oder Methicillinresistenz exprimieren, begrenzt [68]. Insbesondere die Entwicklung der Resistenzen von *P. aeruginosa* gegenüber Carbapenemen in Europa zeigte im Jahr 2020 alarmierenden Resistenzraten von bis zu über 50 % je nach Land [69].

Es besteht somit ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten. Dabei liegt die höchste Priorität für die Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika u. a. auf folgendem Erreger, der auch gemäß der RKI Liste als Erreger gewertet wird, der zur Einordnung eines Medikaments als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V gelistet ist:

- *Pseudomonas aeruginosa*, CR

Ceftolozan/Tazobactam zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Ceftolozan/Tazobactam ist die Kombination aus dem neuen und *Pseudomonas*-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem BLI Tazobactam [1]. Ceftolozan wirkt durch die Hemmung wichtiger bakterieller Penicillin-bindender Proteine (PBP) bakterizid, indem es die Quervernetzung der Zellwandbestandteile und somit die bakterielle Zellwandsynthese beeinträchtigt [70]. Die chemische Struktur von Ceftolozan ähnelt der des hoch *Pseudomonas*-aktiven Ceftazidims. Durch eine modifizierte Seitenkette mit Pyrazolring wird die Aktivität gegenüber *P. aeruginosa* jedoch maßgeblich gesteigert. Es resultiert eine Stabilität von Ceftolozan gegenüber häufigen *P. aeruginosa*-Resistenzmechanismen, einschließlich dem Verlust der äußeren Membranproteine (OprD), chromosomaler AmpC-Beta-Laktamasen und der Überregulation von Effluxpumpen (MexXY, MexAB), sodass Ceftolozan auch gegenüber der Mehrzahl multiresistenter *P. aeruginosa*-Stämme aktiv ist. Das Wirkspektrum von Ceftolozan/Tazobactam richtet sich somit explizit gegen den *P. aeruginosa*, CR, welcher laut

WHO höchste Priorität hat und vom RKI in die Liste zur Einordnung eines Medikaments als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V Bestandteil ist [71].

Ceftolozan/Tazobactam sollte entsprechend der Kriterien des ABS zur Behandlung von Infektionen mit MRE bzw. Infektionen mit ausgeprägten Risikofaktoren für MRE eingesetzt werden. Von besonderer Relevanz ist vorrangig *P. aeruginosa*, CR, für den die Therapieauswahl - im Vergleich zu 3GCR Enterobacterales (resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporine), bei denen prinzipiell ein Carbapenem noch als Therapieoption zur Verfügung steht – noch stärker eingeschränkt ist [71]. *P. aeruginosa*, CR zählt zu den häufigsten Erregern der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie der unteren Atemwege was den therapeutischen Bedarf unterstreicht (siehe Tabelle 3-1). Gerade bei Hochrisiko-Patienten mit hohem Letalitätsrisiko, wie es bei VAP und v. a. vHAP Patienten vorliegt, hängt das Überleben u. a. stark von der Verfügbarkeit einer sicheren Therapieoption ab [72].

Insgesamt stellt Ceftolozan/Tazobactam bei Infektionen verursacht durch Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* eine wertvolle Behandlungsoption dar.

Fazit

Ceftolozan/Tazobactam kann durch die Kombination aus dem neuen und Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem BLI Tazobactam den bestehenden, hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP, bei Erwachsenen decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Anerkennung als Reserveantibiotikum aufgrund klinischer Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa*, CR [56].

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.

In der Literatur sind für Deutschland nur limitiert Daten zur Prävalenz und Inzidenz der im Krankenhaus erworbenen, einschließlich beatmungsassoziierter, Pneumonie verfügbar. Aufgrund der breiten Fassung und daher nicht gegebenen Spezifität der veröffentlichten Informationen wird das Anwendungsgebiet von Ceftolozan/Tazobactam in den

epidemiologischen Daten nicht widergespiegelt. In Deutschland ist die HAP keine meldepflichtige Erkrankung und es existiert bisher kein nationales Register für die Registrierung der HAP. Es stehen daher keine geeigneten publizierten Daten für eine valide und gesicherte Herleitung der Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam zur Verfügung. Um aktuelle, erregerspezifische und dem deutschen Versorgungskontext entsprechende Patientendaten darzustellen, wurden zur Herleitung der Zielpopulation Krankenkassendaten für die Jahre 2017 bis 2020 herangezogen.

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

Die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der HAP erfolgte anhand von Krankenkassendaten. Grundlage für die Analyse bildete die Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen. Die Datenbank beinhaltet Daten von insgesamt 16 Krankenkassen und umschließt ca. 3,5 Millionen Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Zeitraum 2013 bis 2020. Die DADB erfasst für diese Versicherten Stammdaten, zeitbezogene Diagnosen (ambulant und stationär, kodiert nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD-10]) und Verschreibungen (nach Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Code, [ATC]/Pharmazentralnummer, [PZN]). Zudem liegen für alle Versicherten OPS-Codes sowie die Informationen zu den Diagnosis-Related Groups (DRG) vor. Die in der Stichprobe der Datenbank erfasste Population ist vergleichbar mit der gesamtdeutschen GKV-Population. Es existieren nur geringfügige Abweichungen in der Alters- und Geschlechtsverteilung gegenüber den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich-Daten (MorbiRSA-Daten), die dem Bundesversicherungsamt vorliegen. Weiterhin sind auch die Sterberate nach Altersgruppen und die Häufigkeiten der Morbiditätsgruppen im Vergleich zwischen Stichprobe und MorbiRSA-Daten sehr ähnlich [73]. Somit bildet die DADB eine geeignete Grundlage für Analysen und dementsprechend für die Herleitung der Inzidenz bzw. Prävalenz für Ceftolozan/Tazobactam im Anwendungsgebiet der HAP einschließlich VAP.

In der von MSD angeforderten Analyse wurden vollversicherte Patienten des Kalenderjahres 2020, die eine stationäre Entlassungshauptdiagnose oder -nebendiagnose gemäß ICD-Codes für die entsprechenden Anwendungsgebiete und erregerspezifische Verschlüsselungen gemäß ICD-Codes für 4MRGN aufwiesen, eingeschlossen. Um Entwicklungen der letzten Jahre für die Prävalenz bzw. Inzidenz aufzuzeigen, wurden die Daten für die Kalenderjahre 2017 bis 2020 angefragt.

Die antibiotisch behandelten Infektionen im jeweiligen Anwendungsgebiet sind meist durch eine kurze Erkrankungsdauer bzw. Behandlungsdauer charakterisiert, sodass die Inzidenz der Fallzahlen direkt als Schätzer für die Prävalenz verwendet werden kann. Genaugenommen stellt das Ergebnis der Analyse damit nicht eine Schätzung der Inzidenz als Anzahl der im jeweiligen Anwendungsgebiet erkrankten Patienten im jeweiligen Jahr dar, sondern vielmehr die Anzahl der in einem Jahr aufgetretenen Fälle. Die Anzahl der Fälle in der Stichprobe wurde

abschließend mithilfe eines geschlechts- sowie altersbasierten Hochrechnungsfaktors auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet. Der jeweilige Hochrechnungsfaktor entspricht dem Quotienten aus der Anzahl der GKV-Versicherten und der Anzahl der Vollversicherten des Datensatzes der DADB in der jeweiligen Kategorie im jeweiligen Jahr.

Die Berechnung der Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam für die im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, erfolgte in vier wesentlichen Schritten, die in Abbildung 2 dargestellt sind.



Abbildung 2: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für die im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassozierte Pneumonie

4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen

Quelle: Eigene Darstellung von MSD

Schritt 1: Anzahl der Fälle im Krankenhaus behandelte Pneumonien

Grundlage der Analyse stellte die Anzahl der DADB-Versicherten im jeweiligen Berichtsjahr dar. Die Analyse untersuchte wie häufig bakterielle Pneumonien als Haupt- oder Nebendiagnose auftraten. Der zugehörige ICD-10 Code ist U69.0! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie). Definitionsgemäß handelt es sich bei dem Code um Pneumonien, welche frühestens 48 Stunden nach Aufnahme oder binnen 28 Tagen nach Entlassung auftreten.

Die Stichprobe der DADB zeigt für das Jahr 2020 5.076 Fälle, was auf die GKV-Population hochgerechnet 155.393 Fällen entspricht (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der Fälle im Krankenhaus behandelter Pneumonien

	2017	2018	2019	2020
Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten	60.448.876	60.896.812	60.994.083	61.113.531
Anzahl erwachsene Patienten DADB	2.377.982	2.444.488	2.470.018	2.450.275
Anzahl erwachsene HAP/VAP Patienten	4.253	4.564	5.267	5.076
Anzahl der erwachsenen HAP/VAP Patienten in der GKV	139.656 ^a	144.954 ^a	164.257 ^a	155.393 ^a
a: Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten erfolgt basierend auf Hochrechnungsfaktoren, die Alter und Geschlecht der betroffenen Patienten berücksichtigen. DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie Quelle: [74]				

Schritt 2: Eingrenzung 4MRGN Erreger selektiert nach klinischer Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam gemäß Fachinformation

Eine antibiotische Therapie erfolgt grundsätzlich erregerspezifisch. Da es sich bei Ceftolozan/Tazobactam um ein Reserveantibiotikum handelt, das erst zum Einsatz kommt, wenn aufgrund von Resistenzen die Therapiealternativen begrenzt sind, wurden in einem weiteren Schritt die Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien (einschließlich VAP) hinsichtlich dem genauen Erregervorliegen untersucht. Die Eingrenzung erfolgt dabei auf den Erreger *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN für den Ceftolozan/Tazobactam gemäß Fachinformation eine klinische Wirksamkeit nachgewiesen wurde und für den gemäß der nicht abschließenden Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger des RKI unzureichende Therapiealternativen bestehen [1, 71]. Eine Eingrenzung auf ausschließlich Infektionen mit Pseudomonaden mit Multiresistenz 4MRGN erfolgte dabei, da für Pseudomonaden der 3MRGN-Klassifikation, eine der vier Leitsubstanzen noch wirksam ist - unter anderem auch Meropenem. Daher würden weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, wodurch ein Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam im Zusammenhang mit einer strengen Indikationsstellung nicht in Betracht kommt. Auch für die Vertreter der Enterobacterales mit 3MRGN Multiresistenz, für die laut Fachinformation eine klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam besteht, stehen Therapiealternativen zur Verfügung. So kann für Enterobacterales (*E. coli*/*Klebsiella pneumoniae*) mit dem 3MRGN-Phänotyp weiterhin als potentielle Therapiealternative Meropenem verabreicht werden. Enterobacterales der 4MRGN Klassifikation sind vom Wirkmechanismus von Ceftolozan/Tazobactam nicht umfasst, wodurch diese nicht in der Betrachtung berücksichtigt werden. Aufgrund des besonderen Wirkmechanismus ist die Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam somit vor allem bei Infektionen mit Pseudomonaden mit Multiresistenz 4MRGN häufig eine der wenigen verbleibenden Optionen.

Tabelle 3-6 zeigt die anhand des Datensatz der DADB beobachteten Fälle und darauf beruhende Annahme der Fälle von HAP/VAP mit Infektionen durch multiresistente P. aeruginosa.

Tabelle 3-6: Fälle im Krankenhaus behandelte Pneumonien mit Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN

	2017	2018	2019	2020
Fälle von HAP/VAP bei Erwachsenen mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	41 ^a	42 ^a	47 ^a	34 ^a
Fälle von HAP/VAP bei Erwachsenen mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV	1.076 ^b	1.067 ^b	1.175 ^b	961 ^b
<p>a: Fälle gemäß Datensatz der DADB</p> <p>b: Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten erfolgt basierend auf Hochrechnungsfaktoren, die Alter und Geschlecht der betroffenen Patienten berücksichtigen.</p> <p>4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen;</p> <p>DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; VAP: Beatmungssassozierte Pneumonie</p> <p>Quelle: [74]</p>				

Im Jahr 2020 traten in der DADB Stichprobe 34 Fälle von HAP/VAP mit Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN auf. Für die GKV-Population entspricht dies 961 Fällen (siehe Tabelle 3-6).

Schritt 3: Ermittlung der Fallzahlen für 2021 bis 2022

Um die Fallzahlen für die Jahre 2021 bis 2022 darzustellen, wurde die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (compound annual growth rate, CAGR) aus den Jahren 2017 bis 2019 errechnet. Das Jahr 2020 wird für die Herleitung der CAGR nicht berücksichtigt, da aufgrund der COVID-19-Pandemie und den damit veränderten Belastungen in den Krankenhäusern eine Verzerrung der CAGR nicht ausgeschlossen werden kann. Als Basis für die Berechnungen dienten die Fallzahlen aus Schritt 2 (siehe Tabelle 3-6).

Die Bevölkerungsentwicklung in den nächsten Jahren findet durch die durchschnittliche Wachstumsrate der Fallzahlen Berücksichtigung. Im Jahr 2020 lag der GKV-Anteil in der deutschen Bevölkerung bei 88,12 %, der repräsentativ für die Jahre 2020 und 2021 herangezogen wurde [75, 76]. Für Patienten mit HAP/VAP und einer Infektion mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN ergeben dies somit für das Jahr 2022 1.049 Fälle in der GKV-Population.

Tabelle 3-7: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit im Krankenhaus behandelten Pneumonien mit Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN für die Jahre 2021 und 2022

Erreger	GKV-Population	
	2021	2022
HAP/VAP mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN ^a	1.004	1.049
a: ermittelte CAGR 4,50 % 4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie Quelle: [74]		

Schritt 4: Eingrenzung auf 4MRGN Erreger, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden

Im jährlichen Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger werden die Anzahl und die Art der über das jeweilige Jahr deutschlandweit eingesandten multiresistenten Erreger-Isolate beschrieben [41, 77-79]. Bei dem für Ceftolozan/Tazobactam relevanten Erreger P. aeruginosa stellte sich folgende Situation dar. Bei 360 (20,2 %) der 1.778 P. aeruginosa-Isolaten wurde eine Carbapenemase festgestellt, am häufigsten die Metallo-Beta-Laktamase VIM-2 [41], wobei Isolate mit Carbapenemasen nicht sensibel gegenüber Ceftolozan/Tazobactam sind. Im Umkehrschluss wird angenommen, dass es sich bei den übrigen 79,8 % um P. aeruginosa-Isolate mit einem anderen Resistenzmechanismus handelt, u. a. um AmpC-produzierende P. aeruginosa, gegen die wiederum Ceftolozan/Tazobactam wirksam ist (siehe Abschnitt 3.2.1). Um eventuelle Schwankungen zu berücksichtigen, werden die anhand der jährlichen Berichte von 2017-2020 ermittelten Anteile der Isolate mit Carbapenemasen auf die im Schritt 3 bestimmten Fallzahlen übertragen (siehe Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9).

Tabelle 3-8: Ermittlung der Anteile der Isolate, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potentiell wirksam ist

	Anteil der Isolate gegen die Ceftolozan/Tazobactam potentiell wirksam ist			
	2017	2018	2019	2020
P. aeruginosa	72,3 % ^a	75,1 %	81,2 %	79,8 %
a: Beispielhafte Herleitung: 1.532 Isolate/1.108 Isolate, 1.108 Isolate = 1.532 getestete Isolate - 424 Carbapenemase produzierende. Die Berechnung erfolgte analog für die weiteren in der Tabelle dargestellten Anteile. P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa Quellen: [41, 77-79]				

Tabelle 3-9: Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit im Krankenhaus behandelten Pneumonien mit Infektionen durch *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden

	2022	
	Min.	Max.
HAP/VAP mit <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN	1.049	
Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei 72,3-81,2 %	759	852
4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; <i>P. aeruginosa</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie Quelle: [74]		

Im Jahr 2022 werden 759-852 der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, durch *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN verursacht, gegen deren Resistenzmechanismus eine Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam potentiell wirksam 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.

Für Angaben bezüglich der Änderung von Prävalenz- und Inzidenzraten der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie bei Erwachsenen innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine hinreichend gesicherten Daten aus der Literatur für Deutschland vor. Um dennoch Aussagen hinsichtlich einer erwartenden Entwicklung treffen zu können, wurden hierfür ebenfalls die Daten aus der von MSD in Auftrag gegebenen Analyse der Krankenkassenroutinedaten der DADB herangezogen [74].

Die zu erwartenden Fallzahlen für das in der Zielpopulation relevante Patientenkollektiv für die Jahre 2023 bis 2027 wurde anhand der bereits errechneten CAGR für *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN ermittelt. Als Basis für die Vorausberechnung dienten die ermittelten Fallzahlen von 2020 mit Eingrenzung auf *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv im Krankenhaus behandelten Pneumonien mit Infektionen durch *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden für die Jahre 2023 bis 2027

Jahr	GKV-Population	
	Min.	Max.
2023	793	890
2024	828	930
2025	865	971
2026	904	1.015
2027	945	1.061

GKV: Gesetzliche Krankenkasse
Quelle: [74]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)	861-967 ^a	759-852

a: Berechnung auf Grundlage eines GKV-Anteils an der Gesamtbevölkerung von 88,12 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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.

Zur Berechnung der Anzahl der Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie wurden Krankenkassendaten der DADB verwendet, da anhand von veröffentlichten Informationen keine plausible und vor allem valide Herleitung der Zielpopulation möglich gewesen wäre. Die genaue Herleitung der Berechnung der Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam für das Anwendungsgebiet der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Die in Tabelle 3-11 angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation entspricht der Fallzahl der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, mit einer Besiedelung oder Infektion mit *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden, im Jahr 2022.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.	759-852
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie; VerfO: Verfahrensordnung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Mit dem Beschluss vom 20.01.2022 hat der G-BA die Einstufung von Ceftolozan/Tazobactam, unter der Voraussetzung einer strengen Indikationsstellung, als Reserveantibiotikum bestätigt [56]. Der Zusatznutzen gilt für alle Patienten in der Zielpopulation als belegt.

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.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgte anhand aktueller Leitlinien, Fachinformationen, Bücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften. Zudem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren.

Die Beschreibung der Resistenzsituation erfolgte auf Basis der Ergebnisse verschiedener Surveillance-Programme, einschließlich der PEG-Resistenzstudie 2016 [23] und dem Surveillance-Programm des RKI [41, 42, 77-79] mit Fokus auf die deutsche Versorgungsstruktur.

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam, sowie der nicht abschließenden Liste des RKI für multiresistente Erreger [71].

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5

Die Bestimmung der Fallzahlen in Deutschland sowie die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte vorrangig durch eine Analyse von Krankenkassendaten der DADB der Gesundheitsforen. Die Datenbank enthält Daten zu ca. 3,5 Mio. Versicherten der GKV im Zeitraum 2013 bis 2020. Die Analyse wurde von MSD in Auftrag gegeben. In die Analyse wurden die Jahre 2017 bis 2020 und alle Versicherte, die in diesem Zeitraum eine stationäre Entlassungshaupt- oder Nebendiagnose für Pneumonie aufwiesen, eingeschlossen. Die Analysendatenbank enthält eine Stichprobe von GKV-Versicherten weshalb die Ergebnisse auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet wurden. Die verwendeten Bevölkerungszahlen entstammen dem Statistischen Bundesamt [74-76].

Alle für die Bestimmung der Inzidenz notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Das verwendete Excel-Modell ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt [74].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zerbaxa®. Stand Dezember. 2020.
2. Ewig S, Philipou S. Kapitel 3: Pathologie der nosokomialen Pneumonie Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 15-21.
3. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016. Pneumologie. 2016;70(3):151-200.
4. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. The Lancet Infectious diseases. 2010;10(4):279-87.
5. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]

6. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut. Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen). 2016. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/KISS_Definitionen_E-Book_Neuaufgabe_06_2017.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
7. Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LAP, Gropmann A, Sohr D, et al. Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung. Deutsches Ärzteblatt International. 2013;110(38):627-33.
8. Ferrer M, Torres A. Epidemiology of ICU-acquired pneumonia. Current Opinion in Critical Care. 2018;24(5):325-31.
9. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (SARI). Deutsches Ärzteblatt. 2017;114(50):858-65.
10. Talbot GH, Das A, Cush S, Dane A, Wible M, Echols R, et al. Evidence-Based Study Design for Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. Journal of infectious diseases. 2019;219(10):1536-44.
11. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. The Lancet Infectious diseases. 2013;13(8):665-71.
12. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V, der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
13. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005;171(4):388-416.
14. Bickenbach J, Schöneis D, Marx G, Marx N, Lemmen S, Dreher M. Impact of multidrug-resistant bacteria on outcome in patients with prolonged weaning. BMC Pulmonary Medicine. 2018;18(1):141.
15. Luan Y, Sun Y, Duan S, Zhao P, Bao Z. Pathogenic bacterial profile and drug resistance analysis of community-acquired pneumonia in older outpatients with fever. Journal of international medical research. 2018;46(11):4596-604.
16. Martin A, Fahrback K, Zhao Q, Lodise T. Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis. Open Forum Infectious Diseases. 2018;5(7).
17. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. Annals of Internal Medicine. 1972;77(5):701-6.
18. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge 2018.

- Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-0011_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II. *Critical Care Medicine*. 1985;13(10):818-29.
 20. 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). *Journal of the American Medical Association*. 2016;315(8):801-10.
 21. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fábregas N, Hernández C, González J, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):188-98.
 22. Adeolu M, Alnajjar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales'. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2016;66(12):5575-99.
 23. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016 - Abschlussbericht. 2017. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
 24. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e V. GERMAP 2015 - Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. 2016. Verfügbar unter: <https://www.p-e-g.org/files/content/Ueber%20uns/GERMAP/GERMAP-2015deutsch.pdf>. [Zugriff am: 17.03.2022]
 25. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci*. 2010;8:Doc14.
 26. Hagel S, Pletz M, Brunkhorst F, Seifert H, Kern W. Bakteriämie und Sepsis. *Der Internist*. 2013;54(4):399-407.
 27. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing. New definitions of S, I and R from 2019. 2021 [17.03.2022]; Verfügbar unter: <https://www.eucast.org/newsiandr/>.
 28. Bywater R, Silley P, Simjee S. Antimicrobial breakpoints-definitions and conflicting requirements. *Vet Microbiol*. 2006;118(1-2):158-9.
 29. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48 Suppl 1:5-16.
 30. Stock I. Kapitel 2: Allgemeine Infektiologie Bakterien, Viren, Wirkstoffe [Mikrobiologie für Pharmazeuten und Mediziner]. Eschborn: Govi-Verlag; 2009.
 31. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 8: Mikrobiologie: Methoden der Probengewinnung Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 69-80.
 32. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 17: Antimikrobielle Therapie: kalkulierte und gezielte Therapie Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 165-80.

33. Robert Koch-Institut. Antibiotika Verbrauch Surveillance. 2022 [17.03.2022]; Verfügbar unter: <https://avs.rki.de/>.
34. Helsinki DR, Toukdarian AE, Novick RP. Replication control and other stable maintenance mechanisms of plasmids. In: Neidhardt FC, Curtiss R, Ingraham J, Lin ECC, Brooks Low K, Magasanik B, et al., (Hrsg.). *Escherichia coli and Salmonella, Cellular and molecular biology*. American Society of Microbiology 1996.
35. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2012;55:1311-54.
36. Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin Nr. 9 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health*. 2019. (09.12.2019). Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/09_19.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 17.03.2022]
37. Mulvey MR, Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009;180(4):408-15.
38. Seifert H, Körber-Irrgang B, Kresken M, Göbel U, Swidsinski S, Rath PM, et al. In-vitro activity of ceftolozane/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae isolates recovered from hospitalized patients in Germany. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018;51(2):227-34.
39. Moradali MF, Ghods S, Rehm BHA. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle - A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7(Article 39):1-29.
40. Curran CS, Bolig T, Torabi-Parizi P. Mechanisms and Targeted Therapies for *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;197(6):708-27.
41. Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin Nr. 36 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health*. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/36_21.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.03.2022]
42. Robert Koch-Institut. Antibiotika Resistenz Surveillance - Datenstand 21.03.2022. 2022 [21.03.2022]; Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>.
43. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1709-13.
44. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer K-P, Chakraborty T. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2018;115(20-21):345-52.
45. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Risk Factors for Mortality and Influence of Delayed Receipt of Effective Antimicrobial Therapy on Clinical Outcome. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(6):745-51.
46. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical

- determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*. 2006;34(6):1589-96.
47. de With K, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al. S3-Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus - Update 2018. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
48. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18(4):638-56.
49. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Ceftazidim Kabi 2 g; Stand der Information: Oktober. 2020.
50. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Ciprofloxacin Kabi Infusionslösung; Stand der Information: November. 2020.
51. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Levofloxacin Kabi 5 mg/ml Infusionslösung; Stand der Information: April. 2021.
52. Zambon S.p.A. Fachinformation Promixin 1 MIO I. E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Februar 2018.
53. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of ExtendedSpectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTRP. aeruginosa). 2022. Verfügbar unter: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/amr-guidance/1.0/idsa-amr-guidance-v1.1.pdf>. [Zugriff am: 29.03.2022]
54. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Critical Care*. 2020;24(1):383.
55. Humphries RM, Hindler JA, Wong-Beringer A, Miller SA. Activity of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam against Beta-Lactam-Resistant Pseudomonas aeruginosa Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12).
56. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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/39-261-5239/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003.pdf. [Zugriff am: 01.02.2022]
57. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung. DART 2020: Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. 2015. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/D_ART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
58. Marshall DC, Goodson RJ, Xu Y, Komorowski M, Shalhoub J, Maruthappu M, et al. Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: a temporal analysis of the European detailed mortality database between 2001 and 2014. *Respiratory Research*. 2018;19(1):81.
59. Eurostat. Deaths from pneumonia in EU regions. 2019 [08.03.2022]; Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/edn-20191112-1>.

60. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities. *Eurosurveillance: Europe's Journal on infectious Disease Surveillance, Epidemiology, Prevention and Control*. 2018;23(46):1-18.
61. Ibn Saied W, Mourvillier B, Cohen Y, Ruckly S, Reignier J, Marcotte G, et al. A Comparison of the Mortality Risk Associated With Ventilator-Acquired Bacterial Pneumonia and Nonventilator ICU-Acquired Bacterial Pneumonia. *Critical Care Medicine*. 2019;47(3):345-52.
62. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(Suppl 1):120-5.
63. Micek ST, Kollef MH, Torres A, Chen C, Rello J, Chastre J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2015;36(10):1190-7.
64. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Critical Care Medicine*. 1999;27(5):887-92.
65. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2013;34(1):1-14.
66. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *Journal of Hospital Medicine*. 2014;9(4):232-8.
67. Nugent R, Back E, Beith A. The Race Against Drug Resistance. 2010. Verfügbar unter: https://www.cgdev.org/sites/default/files/1424207_file_CGD_DRWG_FINAL.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
68. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Eur J Intern Med*. 2010;21(5):360-8.
69. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data. Executive summary. 2021. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Surveillance-antimicrobial-resistance-in-Europe-2020.pdf>. [Zugriff am: 10.02.2022]
70. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuk A, Schweizer F, et al. Ceftolozane/Tazobactam. *Drugs*. 2014;74(1):31-51.
71. Robert Koch-Institut. 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: 10.08.2021]
72. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med*. 1996;22(5):387-94.
73. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, Stand Januar. 2022. Verfügbar unter: https://www.gesundheitsforen.net/portal/media/gesundheitsforen/analytik/20220119_DADB_Vorstellung.pdf. [Zugriff am: 24.02.2022]

74. MSD Sharp & Dohme GmbH. Herleitung der Zielpopulation - Zerbaxa®. 2022.
75. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Stand Juli 2021. 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 03.03.2022]
76. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. 2022 [03.03.2022]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
77. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2018. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/28_18.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.03.2022]
78. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 31 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2019. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/31_19.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.03.2022]
79. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2020. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/29_20.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.03.2022]

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.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	2 g/1 g alle acht Stunden	1 ^a	8-14 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es wird bei der Antibiotika-Behandlung von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Die Darstellung der Prävalenz erfolgt anhand von Fallzahlen anstatt von Patientenzahlen. Die angegebenen Informationen in dieser und in den darauffolgenden Tabellen beziehen sich daher nicht auf den einzelnen Patienten, sondern auf den einzelnen Fall.</p> <p>HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie</p> <p>Quelle: [1]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es werden in Tabelle 3-13 und in den darauffolgenden Tabellen bei den angegebenen Informationen sowie bei den einzelnen Berechnungen nicht der einzelne Patient, sondern der einzelne Fall berücksichtigt.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels: Ceftolozan/Tazobactam

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-13 für Ceftolozan/Tazobactam entsprechen der Empfehlung der Fachinformation [1].

Ceftolozan/Tazobactam wird bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, in einer Dosierung von 2 g/1 g alle acht Stunden als intravenöse Infusion mit einer Infusionsdauer von einer Stunde verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt 8-14 Tage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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)
Ceftolozan/Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	2 g/1 g alle 8 Stunden	8-14 Tage
<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>HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie</p> <p>Quelle: [1]</p>			

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

Ceftolozan/Tazobactam wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt 8-14 Tage [1]. Bei bakteriellen Infektionen mit Antibiotika-Behandlung wird von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Daher beschränkt sich die Anzahl der Behandlungen pro Fall pro Jahr auf eine Behandlung.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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)	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)
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungs-assoziiierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	8-14 Tage	6 g/3 g Tagesdosis <u>2 g/1 g alle 8 Stunden:</u> <u>1 g/0,5 g Pulver</u> = 2 Durchstechflaschen pro Gabe = 6 Durchstechflaschen pro Tag	<u>1 g/0,5 g Pulver</u> 8 Tage: 48 Durchstechflaschen 14 Tage: 84 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 48 g/24 g bis 84 g/42 g
HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie Quelle: [1]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels: Ceftolozan/Tazobactam

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-15 ermittelt.

Die empfohlene Dosierung von Ceftolozan/Tazobactam beträgt 2 g/1 g dreimal täglich. Der Verbrauch pro Gabe entspricht zwei Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht sechs Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g. Die Behandlungsdauer beträgt 8-14 Tage [1].

Bei einer Behandlungsdauer von acht Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 48 Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g pro Fall. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt

sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 84 Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g pro Fall. Bei einer Dosierung von 2 g/1 g dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von 8-14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 48 g/24 g bis 84 g/42 g Ceftolozan/Tazobactam bzw. von 48 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g pro Jahr.

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: 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
Ceftolozan/Tazobactam	PZN: 11349622 1.088,85 € ^a (Zerbaxa® 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat; 10 Stück)	1.088,85 € ^a
<p>a: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 %. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Stand der LAUER-TAXE: 01.03.2022</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Die Angaben in Tabelle 3-16 entstammen der LAUER-TAXE mit Datum vom 01.03.2022. Da das zu bewertende Arzneimittel in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung findet, wurde für die Darstellung der Kosten der Klinik-Einkaufspreis (Klinik-EK) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt. Rabatte nach § 130 und § 130a wurden nicht berücksichtigt.

Der Klinik-EK beträgt 915,00 € für eine Packung von Zerbaxa® mit je zehn Stück 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Stand 01.03.2022). Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer für eine Packung mit je zehn Stück 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates ergeben sich Kosten für die GKV von 1.088,85 €.

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 3-17 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 3-17: 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
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie Quelle: [1]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 werden entsprechend der Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen benannt [1]. Entsprechend entfällt die Berechnung der Kosten.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (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 3-19: 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
Ceftolozan/Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie Quelle: [1]			

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

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [1].

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: 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. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	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
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	5.226,48 €- 9.146,34 €	-	-	5.226,48 €- 9.146,34 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie Quellen: [1, 2]					

Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten stellen die in Tabelle 3-14 dargestellten Behandlungstage pro Jahr, sowie die in Tabelle 3-16 errechneten Arzneimittelkosten, dar. Der Rechenweg für die in Tabelle 3-20 dargestellten Jahrestherapiekosten wird im Folgenden genauer erläutert.

Bei allen Arzneimitteln wurden die Behandlungstage pro Jahr der Behandlungsdauer pro Behandlung gleichgesetzt, da bei einer Antibiotika-Behandlung von einem Behandlungszyklus ausgegangen wird.

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

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

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

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.

Mit dem Beschluss vom 20.01.2022 hat der G-BA die Einstufung von Ceftolozan/Tazobactam unter der Voraussetzung, dass eine strenge Indikationsstellung des Einsatzes sichergestellt ist, als Reserveantibiotikum bestätigt [3]. Als Reserveantibiotikum wird Ceftolozan/Tazobactam bei potenziell schwerwiegenden Infektionen angewendet und kommt daher ausschließlich im stationären Bereich zum Einsatz.

Ceftolozan/Tazobactam wird als Reserveantibiotikum, erst dann eingesetzt, wenn aufgrund von Resistenzen die Therapiealternativen begrenzt sind, was unter Berücksichtigung der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit für den Erreger *P. aeruginosa*, CR zutrifft. Für Pseudomonaden der 3MRGN Klassifikation ist noch eine der vier Leitsubstanzen wirksam und somit kein Einsatz eines Reserveantibiotikums zwingend erforderlich. Enterobacteriales der 4MRGN Klassifikation sind vom Wirkmechanismus von Ceftolozan/Tazobactam nicht umfasst, weswegen ein Einsatz in diesen Fällen ausgeschlossen werden kann.

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

Antinfektiva-Report 2020 des RKI wider. Dieser enthält die Verbrauchszahlen von 212 Referenzkrankenhäusern und 3.017 Stationen. So wurde im Jahr 2020 in deutschen Krankenhäusern (ohne Fachkrankenhäuser) Ceftolozan/Tazobactam im Mittel mit einer Definierte Tagesdosis (DDD) von 0,01 pro 100 Patiententagen (PT) (Range 0,00-0,33) aufgeführt. Im Vergleich dazu wurde Meropenem im Mittel mit 2,14 DDD pro 100 PT (Range 0,00-9,89) verbraucht [4].

Durch die unterschiedliche Dosierung und Dauer der Gabe in den zugelassenen Anwendungsgebieten und aufgrund der mangelnden Datenlage zum Einsatz in den verschiedenen Anwendungsgebieten ist eine Angabe über den Versorgungsanteil in Zusammenhang mit der Berechnung der Fallzahlen mit großer Unsicherheit verbunden.

Kontraindikationen

Gemäß Abschnitt 4.3 Fachinformation ist Zerbaxa® kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, Überempfindlichkeit gegen andere Cephalosporin-Antibiotika, schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme).

Aufgrund dieser Kontraindikationen ist jedoch nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Therapieabbrüche

Bei der Wahl einer Therapie zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie wird zwischen kalkulierter und gezielter antibiotischer Therapie unterschieden. Da die mikrobiologische Auswertung zur Bestimmung des Erregers einige Zeit (mindestens 24 Stunden) in Anspruch nimmt, ist zum Zeitpunkt des Therapiebeginns der Erreger in der Regel noch nicht bekannt [5]. Somit wird im Regelfall mit einer kalkulierten Behandlung auf Basis des lokalen krankenhausspezifischen Erregerspektrums begonnen [6]. Bei Vorliegen des mikrobiellen Befunds – etwa 48 bis 72 Stunden nach Beginn der kalkulierten Therapie – sollte eine Re-Evaluation des Patienten stattfinden [6]. Kann bis zur Re-Evaluation der ursächliche Erreger identifiziert werden, sollte eine Umstellung auf eine gezielte Therapie, möglichst mit verringerter therapeutischer Breite erfolgen (Deeskalationsstrategie) [6-8].

Bei Hoch-Risiko-Patienten bzw. bei Verdacht auf eine Infektion mit Carbapenem-resistenten Pseudomonas, kann Ceftolozan/Tazobactam auch selten in der kalkulierten Therapie zum Einsatz kommen. Nach dem Vorliegen eines mikrobiellen Befunds kann die Therapie auf ein anderes Antibiotikum je nach Resistenz angepasst bzw. deeskaliert werden.

Patientenpräferenzen

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

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

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

Es werden keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten erwartet.

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 zur Behandlungsdauer, den Therapiemodalitäten und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der gültigen Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam entnommen (Stand Dezember 2020) [1].

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf den Preisangaben der LAUER-TAXE mit Stand 01.03.2022.

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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zerbaxa®.Stand Dezember. 2020.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Kostendarstellung Zerbaxa®. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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/39-261-5239/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003.pdf. [Zugriff am: 01.02.2022]
4. Robert Koch-Institut. Antiinfektiva-Report. 2022 [29.03.2022]; Verfügbar unter: <https://avs.rki.de/Content/ReferenceData/AIReport.aspx>.
5. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer K-P, Chakraborty T. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. Deutsches Ärzteblatt international. 2018;115(20-21):345-52.
6. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V, der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0131_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
7. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
8. 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). Journal of the American Medical Association. 2016;315(8):801-10.

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 nachfolgenden Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bzw. der Produktinformation von Zerbaxa® (Stand: März 2021) entnommen worden (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_de.pdf) [1].

Anforderungen an die Diagnostik, an die Infrastruktur und an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Bei der Anwendung von Zerbaxa® sind die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten.

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

Dosierung

Tabelle 3-21 zeigt je nach Art der Infektion die empfohlenen intravenösen Dosierungsschemata für Erwachsene mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min.

Tabelle 3-21: Intravenöse Dosis von Zerbaxa® je nach Art der Infektion bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance > 50 ml/min

Art der Infektion	Dosis	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie*	2 g Ceftolozan/1 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	8-14 Tage
* Anzuwenden in Kombination mit Antibiotika gegen Gram-positive Krankheitserreger, wenn bestätigt oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.				

Besondere Patientengruppen*Ältere Personen (≥ 65 Jahre)*

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-Clearance [creatinine clearance, CrCl] > 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte die Dosis wie in Tabelle 3-22 angegeben angepasst werden (siehe Abschnitte 5.1 und 6.6 der Fachinformation).

Tabelle 3-22: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa® bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min

Geschätzte CrCl (ml/min)*	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie**
30 bis 50	1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
15 bis 29	500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
Hämodialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz	Eine einmalige Initialdosis von 1,5 g Ceftolozan/0,75 g Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 300 mg Ceftolozan/150 mg Tazobactam nach 8 Stunden, die während der weiteren Behandlung alle 8 Stunden gegeben wird (an den Hämodialyse-Tagen sollte die Dosis so früh wie möglich nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden).
* Die CrCl wurde nach der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt.	
** Die Infusionsdauer für alle intravenös angewendeten Dosen von Zerbaxa® beträgt 1 Stunde. Diese Empfehlungen gelten für alle Indikationen. Die Dauer der Behandlung sollte sich nach den Empfehlungen in Tabelle 3-21 richten.	

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zerbaxa® wird für alle Dosierungen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde angewendet.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung mit dem Arzneimittel

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6 der Fachinformation)

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution und Verdünnung ist die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung für 24 Stunden bei Raumtemperatur oder 4 Tage bei Lagerung bei 2 bis 8 °C nachgewiesen. Das Arzneimittel ist lichtempfindlich und sollte bei Lagerung außerhalb der Originalverpackung vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbrauchsfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten in der Regel 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur HandhabungInkompatibilitäten

Siehe Abschnitt 6.2 der Fachinformation für Inkompatibilitäten.

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

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung.

Siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Zubereitung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Zubereitung der Dosen

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung für jede Durchstechflasche wird mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke pro Durchstechflasche rekonstituiert. Nach Rekonstitution sollte die Durchstechflasche vorsichtig geschwenkt werden, um das Pulver aufzulösen. Das dabei

entstandene Volumen beträgt ca. 11,4 ml pro Durchstechflasche. Die resultierende Konzentration beträgt etwa 132 mg/ml (88 mg/ml Ceftolozan und 44 mg/ml Tazobactam) pro Durchstechflasche.

VORSICHT: DIE REKONSTITUIERTE LÖSUNG DARF NICHT DIREKT INJIZIERT WERDEN.

Siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Die empfohlenen Dosierungsschemata für Zerbaxa® basieren auf Indikation und renaler Funktion. Die Zubereitung für jede Dosis wird im Folgenden gezeigt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Einer der Wirkstoffe, Ceftolozan, kann schädliche Wirkungen haben, wenn er in Gewässer gelangt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial darf nicht über das Abwasser entsorgt werden und ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Anforderung an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

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

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

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

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

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

Nichtempfindliche Mikroorganismen

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

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

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

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

Natriumgehalt

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Wirkung auf die Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Ceftolozan/Tazobactam-Dosis sollte der Nierenfunktion entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 2).

Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung zu Behandlungsbeginn sollten während der Behandlung häufig auf jegliche Veränderung der Nierenfunktion überwacht werden und falls notwendig, sollte die Dosis von Ceftolozan/Tazobactam angepasst werden.

Grenzen der klinischen Daten

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

Anforderung an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Nichtempfindliche Mikroorganismen

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

Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit Überdosen von Zerbaxa[®] vor. Die höchste in klinischen Studien bei gesunden, freiwilligen Probanden gegebene Einzeldosis Zerbaxa[®] betrug 3 g Ceftolozan/1,5 g Tazobactam.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Zerbaxa[®] abgesetzt und eine allgemeine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Zerbaxa[®] kann mittels Hämodialyse eliminiert werden. Durch die Hämodialyse werden ungefähr 66 % von Ceftolozan, 56 % von Tazobactam sowie 51 % des M1-Metaboliten von Tazobactam eliminiert.

Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion während der Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam ist das Arzneimittel abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Anforderung an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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 andere Cephalosporin-Antibiotika;

- Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme).

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

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

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

Tazobactam ist ein Substrat für OAT1 und OAT3. In vitro führte Tazobactam zu einer Hemmung der humanen OAT1- und OAT3-Transporter mit IC_{50} -Werten von 118 bzw. 147 $\mu\text{g/ml}$. Die gleichzeitige Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam mit dem OAT1- und OAT3-Substrat Furosemid im Rahmen einer klinischen Studie führte zu keinem signifikanten Anstieg der Furosemid-Plasmaexpositionen (der Quotient aus den geometrischen Mitteln betrug für C_{\max} 0,83 und für die AUC 0,87). Jedoch können Wirkstoffe, die zu einer Hemmung von OAT1 oder OAT3 führen (wie z. B. Probenecid), die Tazobactam-Plasmakonzentrationen erhöhen.

Weitere Einschränkungen der Anwendung

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ceftolozan und Tazobactam in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung

darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Zerbaxa[®] zu unterbrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Zerbaxa[®] verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

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

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 nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt B** der Produktinformation von Zerbaxa[®] entnommen worden (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_de.pdf).

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

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt C** der Produktinformation von Zerbaxa[®] entnommen worden .

- 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.

Gemäß Artikel 28 (2) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 reichte MSD als Zulassungsinhaber für das Inverkehrbringen bei der Europäischen Arzneimittelagentur einen regelmäßig aktualisierten Sicherheitsbericht (EMEA/H/C/PSUSA/00010411/202012, 2021) ein.

Basierend auf der Prüfung der Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit durch den PRAC ist der PRAC der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln (siehe 3.4.4), die Zerbaxa® enthalten, unverändert bleibt - die bestehenden Anhänge (Annex IV) bleiben unverändert - und empfiehlt daher die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

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.

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt D** der Produktinformation von Zerbaxa® entnommen worden.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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).

Nachfolgend in der Tabelle 3-23., die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plan beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind, wurden keine Risiken genannt [2-4].

Tabelle 3-23: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Keine

Es wurden keine identifizierten und potentiellen Risiken für Zerbaxa[®] festgestellt. Daher sind nur die routinemäßigen Maßnahmen (Pharmakovigilanz-Aktivitäten) zu Risikominimierung erforderlich.

In Übereinstimmung mit den aktuellen Bestimmungen der EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in Bezug auf die verstärkte Überwachung neu zugelassener Arzneimittel, wurden folgende Informationen am Anfang von sowohl in Fach- als auch Gebrauchsinformation entsprechend aufgenommen. Sie betreffen alle Risikoelemente gleichermaßen, d. h. die wichtigen identifizierten Risiken, die potentiellen Risiken und auch die Risiken durch fehlende Informationen.

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.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation

Hinweise zur Anwendung

Zerbaxa[®] ist seit dem 23.08.2019 von der Europäischen Kommission bei Erwachsenen zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) zugelassen.

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, siehe Abschnitt 3.4.1.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zerbaxa[®] (Wirkstoffe: Ceftolozan/Tazobactam) unter folgenden Link zur Verfügung: (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerbaxa>).

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V und 5. Kapitel § 15a Verfahrensordnung (VerfO) ist Zerbaxa[®] mit dem Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 der Status als Reserveantibiotikum unter der Voraussetzung, dass eine strenge Indikationsstellung des Einsatzes sichergestellt ist, bescheinigt worden [5].

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten Vorgaben der Fachinformation zur Anwendung hinaus ergeben sich weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, welche spezifisch im Zusammenhang mit dem Einsatz als Reserveantibiotikum stehen.

Anforderungen im Rahmen des klinischen Einsatzes von Reserveantibiotika zur zielgerichteten, möglichst erregerspezifischen Antibiotika-Therapie

Abgabe ausschließlich an Kliniken

Zur strengen Überprüfung der zugrundeliegenden qualitätsgesicherten Maßnahmen wird Zerbaxa[®] von der MSD Sharp & Dohme GmbH in Deutschland ausschließlich an Krankenhaus- und krankenhausversorgende Apotheken abgegeben. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass dies in den maßgeblichen Datenbanken, insbesondere der LAUER-TAXE, entsprechend ausgewiesen ist. Dort findet sich ausschließlich ein Klinikeinkaufspreis und kein Apothekeneinkaufs oder -verkaufspreis. Die Abgabe im ambulanten Sektor wird nicht beworben oder gefördert, wodurch ein rein stationärer Einsatz unter Berücksichtigung der folgenden qualitätsgesicherten Maßnahmen sichergestellt werden soll.

Dem G-BA liegt zum Nachweis die eidesstattliche Erklärung zur Markteinführung mit dem Antrag zur Freistellung vom 02.07.2015 (ANR:2015-F-008) vor [6].

Notwendige Maßnahmen, die nur in Kliniken vorhanden sind

Zerbaxa[®] muss als eine 1-stündige Infusion alle 8 Stunden intravenös appliziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Ein derartiges Dosierungsregime ist in der ambulanten

Versorgung praktisch nicht durchführbar. Auch aus diesem Grund kommt Zerbaxa® ausschließlich für die Anwendung im stationären Bereich in Frage.

Anforderungen für einen gezielten Einsatz bei nachgewiesenem oder hochgradigem Verdacht auf Resistenz

Ein Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum im Krankenhaus soll nur unter strenger Indikationsstellung bzw. deutlichen Restriktionen [7], unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sowie den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ erfolgen; hierauf wird in Abschnitt 4.1. der Fachinformation verwiesen.

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

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

Dies wird in Deutschland in der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ aufgegriffen. Sie schlägt Kernstrategien vor, wie die Qualität der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich verbessert werden kann. So empfiehlt die S3- Leitlinie als eine der Kernstrategien die Anwendung lokaler Behandlungsleitlinien/-pfade, Antiinfektiva-Hauslisten, sowie spezieller Sonderrezept-, Freigaberegungen bzw. Anwendungsbeschränkungen [7].

Das hat zur Folge, dass Ceftolozan/Tazobactam von den Fachgesellschaften in den bereits zugelassenen Anwendungsgebieten dezidiert als Reserveantibiotikum anerkannt wurde. Zudem wurde Ceftolozan/Tazobactam gemäß dem Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 nach Verfahrensverordnung als Reserveantibiotikum unter der Voraussetzung, dass eine strenge Indikationsstellung des Einsatzes sichergestellt ist, bescheinigt worden [5]. Aus Gründen der „Antimicrobial Stewardship“ sollte dabei immer abgewogen werden, inwieweit die Anwendung von breit wirksamen Antibiotika (z. B. Cephalosporine/BLI) notwendig ist [8-10].

Zur weiteren Anforderung an den klinischen Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam bei den zugelassenen Indikationen beziehen wir uns auf die Angaben im Abschnitt 3.2.1/3.2.2 zu genannten und aufgeführten Indikationen, auf das Erregerspektrum, die genannten Therapieoptionen und die Wirksamkeit von Zerbaxa®.

Anforderungen an die mikrobiologische Diagnostik

Voraussetzungen für die Mikrobiologische Diagnostik vor Therapiebeginn oder bei einer möglichen Anpassung/Wechsel (Re-Evaluation) der Therapie beim Vorliegen eines Antibiogramms werden in Abschnitt 3.2.1 genannt.

Anforderung an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals für eine mikrobiologischen Beratung (ABS-Team) im Rahmen des klinischen Einsatzes einer Reserve-Antibiotika-Therapie

Die Entscheidung, welche kalkulierte Therapie bzw. im Falle einer Re-Evaluation welche gezielte Therapie angemessen ist und welches Antibiotikum mit entsprechender Dosierung und Therapiedauer eingesetzt werden soll, sollte laut S3-Leitlinie zum rationalen Antibiotikaeinsatz auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des ABS-Teams basieren [7, 11].

Neben der patientenindividuellen Therapiesteuerung ist die mikrobiologische Diagnostik auch entscheidend für die lokale Umsetzung der nationalen Leitlinien. Die Erkenntnisse aus der individuellen Probengewinnung sollten daher nicht nur dem behandelnden Arzt, sondern auch den mikrobiologisch bzw. hygienisch tätigen Ärzten zugänglich sein, was eine enge Kooperation zwischen Klinik und Labor erforderlich macht und als Grundlage für ein effektives „Antibiotic Stewardship“ (ABS) dient. Die Therapie mit Zerbaxa® erfordert somit eine engmaschige mikrobiologische Begleitung und Kontrolle, welche praktisch nur stationär möglich ist und auch dort den Einsatz stark reglementiert und einschränkt.

Diese Zusammenarbeit zwischen Klinik und Labor ist Grundlage für ein effektives „Antibiotic Stewardship“ (ABS), dessen Entscheidungen im Wesentlichen auf einer systematischen mikrobiologischen Diagnostik und epidemiologischer Beurteilung beruhen. Die mikrobiologische Befundung kann ABS-Maßnahmen hierbei effektiv unterstützen. So wird empfohlen, das Antibiogramm selektiv zu gestalten. Dies bedeutet, dass im Antibiogramm erregerspezifisch nur Ergebnisse zu Antibiotika dargestellt werden, die den lokalen und nationalen Behandlungsleitlinien entsprechen. Ergebnisse zu Reserveantibiotika werden somit nicht standardmäßig berichtet, sondern müssen gesondert und in Rücksprache mit dem ABS-Team angefordert werden.

Dem ABS-Team sollen in Anlehnung an die aktuelle europäische und internationale Literatur mindestens ein Infektiologe, ein in Infektiologie weitergebildeter und/oder ABS-fortgebildeter klinisch tätiger Apotheker sowie idealerweise der für die mikrobiologische Diagnostik und klinisch mikrobiologische Beratung zuständige Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und der für die Krankenhaushygiene lokal verantwortliche Arzt angehören [7]. Eine entsprechende Qualitäts- und Qualifizierungsinitiative ist in deutschen

Krankenhäusern unter Berücksichtigung von lokalen Resistenzsituationen im Infektionsschutzgesetz gesetzlich verankert [12].

Dabei gilt es die Versorgungsqualität von Antibiotika zur Patientenversorgung zu verbessern, um beste klinische Behandlungsergebnisse bei minimierter Toxizität zu erreichen. Damit einhergehend sollen durch diese Optimierung der unkritische Einsatz von Antibiotika reduziert werden und somit die Ausbreitung antimikrobieller Resistenzen günstig beeinflusst und Kosten reduziert werden [7, 11]. Wichtige Aufgaben des ABS-Teams umfassen eine konsiliarische Tätigkeit, bspw. durch gemeinsame Visiten, die Erstellung lokaler Antibiotika-Leitlinien, aber auch Regelungen zur Freigabe von Reserveantibiotika. Zu den statistischen Aufgaben gehören die regelmäßige, mindestens jährliche Erhebung des Erregeraufkommens, lokaler Resistenzstatistiken, sowie der Antibiotika-Verbrauchsdaten. Somit nimmt das ABS-Team eine zentrale Rolle für die Antibiotika-Auswahl in der klinischen Praxis ein [7].

Generell sind Restriktionsmaßnahmen als effektive und rasch wirksame ABS-Interventionen anerkannt. Diese können substanz-, patienten- und indikationsbezogen sein und in ihrer Wirkung auf einzelne Krankenhausbereiche oder Zeitperioden beschränkt sein. Insbesondere die formale Restriktion des Einsatzes von Reserveantibiotika ist Ziel solcher Maßnahmen.

Die Etablierung von ABS-Maßnahmen kann nachweislich zu einer erhöhten Leitlinienakzeptanz und -adhärenz führen, was zu einer erhöhten Sicherheit für die Patienten bis hin zu einer verringerten Sterblichkeit führt [13]. Auch epidemiologisch ist in Deutschland zu beobachten, dass mit der zunehmenden Implementierung von ABS der Trend eines zunehmenden Antibiotika-Verbrauchs, insbesondere bei den Carbapenemen, durchbrochen werden konnte. Ebenso ist bei wichtigen im Krankenhaus erworbenen Erregern, wie MRSA oder ESBL-Bildnern, ist zu beobachten, dass die Resistenzrate in den letzten Jahren sinkt oder zumindest nach starker Zunahme auf konstantem Niveau stagniert [7].

ABS-Maßnahmen sorgen somit für eine lokale Implementierung von Leitlinien und eine restriktive Anwendung von Reservesubstanzen. Auch ein Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam soll nur unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des ABS erfolgen, da in Abschnitt 4.1. der Fachinformation auf die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika verwiesen wird [14].

Weitere Anforderung an die Infrastruktur (Behandlungseinrichtungen oder Klinik) – Grundsätze der Monitoring-Systeme

Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS)-Antibiotika-Resistenz Surveillance (ARS)

Vor dem Hintergrund eines gesteigerten Bewusstseins für die Problematik zunehmender Antibiotikaresistenzen und einem drohenden Verlust geeigneter Therapieoptionen für Infektionen hat die Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (Kommission ART) am RKI ein Positionspapier zu den Zielen von ABS sowie erforderliche strukturelle und personelle Voraussetzungen für Krankenhäuser verfasst. Das Positionspapier wurde gemeinsam erstellt mit dem Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA), der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM), der Deutschen Gesellschaft für

Infektiologie e.V. (DGI), der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (DGKH), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) [15].

Neben indikationsbezogenen Behandlungsempfehlungen für den restriktiven Einsatz sollte für eine qualitätsgesicherte Anwendung, die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance (§ 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz) stets über die Teilnahme der Klinik an AVS und ARS bzw. ARVIA (ARS und AVS-Integrierte Analyse) erfolgen.

Die Surveillance-Daten liefern Rahmen und Basis für die Implementierung von Maßnahmen zur Eindämmung von Antibiotika-Resistenzen (Infektionskontrolle und -prävention, umsichtiger Einsatz von Antibiotika). Sie geben Anhaltspunkte dazu, an welcher Stelle Maßnahmen erforderlich sind und wie diese entsprechend den lokalen Erfordernissen zugeschnitten werden sollen. Darüber hinaus sind sie ein unverzichtbares Instrument zur Evaluation. Am RKI wurde im Jahr 2007 ARS-Antibiotika-Resistenz-Surveillance etabliert. Mit AVS-Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance, wird als Pendant dazu ein bundesweites System zur Überwachung des Antibiotika-Verbrauches aufgebaut.

Nach der Neufassung des § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG, Juli 2011) besteht für Krankenhäuser und Einrichtungen für ambulantes Operieren die Verpflichtung, eine kontinuierliche Überwachung des Antibiotika-Verbrauchs zu etablieren. Dies soll dazu beitragen, den Einsatz von Antibiotika zu optimieren und somit der Entwicklung und Ausbreitung von resistenten Erregern entgegenzuwirken. Das RKI hat nach § 4 Abs. 2 Nr. 2b IfSG die Aufgabe, Art und Umfang der zu erfassenden Daten festzulegen [16].

Lokale hausinterne Antiinfektiva/Antibiotika-Listen

Folgt man einer lokalen Implementierung von Leitlinien und einer restriktiven Anwendung von Reservesubstanzen, sollte mit Hilfe der ABS-Teams die Entwicklung von hausinternen Antiinfektiva/Antibiotika-Listen zudem gefördert werden. Diese enthält als Teil der Arzneimittelliste alle im jeweiligen Krankenhaus verfügbaren Antiinfektiva und unterteilt diese in empfohlene Standardsubstanzen, sowie Spezial- und Reservesubstanzen. Die Antiinfektiva-Liste ist damit Basis für die Restriktion von Reserveantibiotika und soll laut Leitlinie auch Hinweise zu Tagestherapiekosten, Empfehlungen zu leitliniengerechten Alternativen bis hin zu Freigaberegulungen enthalten [7, 17].

Lokale hausinterne Resistenzsituation

Bei den in den Leitlinien dargelegten Therapieempfehlungen zur Substanzauswahl für die antibiotische Therapie gilt es immer, das lokale Erregerspektrum und die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen, da die Häufigkeit und somit auch das generelle Risiko für eine Infektion mit einzelnen Erregern und Resistenzen starken regionalen und lokalen Unterschieden unterliegt [8, 9].

Entwicklung eines Operationen- und Prozedurenschlüssels speziell für die Verwendung von Reserveantibiotika

Eine weitere Möglichkeit zur Sicherstellung eines zielgerichteten Einsatzes von Reserveantibiotika wäre die Einführung eines entsprechenden OPS-Codes. Mittels eines OPS-Codes zur „Verwendung von Reserveantibiotika“ könnte der Einsatz von verschiedenen Reserveantibiotika, gemäß der Definition einer offiziellen Liste, nachverfolgt werden. Eine weitere Untergliederung der Codierung könnte die Dokumentation der jeweiligen Behandlungsdauer erlauben. Somit könnte der Einsatz besser nachvollzogen und gewährleistet werden, dass die Verwendung eines Reserveantibiotikums an das Vorhandensein von Antibiotikaresistenzen geknüpft ist.

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

Bei der Erstellung des Abschnitts 3.4.5 wurden Angaben zu einer qualitätsgesicherten Anwendung aus den offiziellen Leitlinien entnommen. Zudem wurden Empfehlungen aus offiziellen Richtlinien, Gesetzgebungen und Datenbank-Systemen ergänzt.

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Zerbaxa®. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 05.03.2022]
2. European Medicines Agency. Assessment report - Zerbaxa. 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zerbaxa-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 05.03.2022]
3. European Medicines Agency. Assessment report - Zerbaxa. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zerbaxa-h-c-3772-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 05.03.2022]
4. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan für Zerbaxa (Ceftolozan/Tazobactam). 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zerbaxa-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. [Zugriff am: 05.03.2022]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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/39-261-5239/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003.pdf. [Zugriff am: 01.02.2022]
6. MSD Sharp & Dohme GmbH. Anlage V - Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1a SGB V i.V.m. § 15 VerfO wegen Geringfügigkeit für Fertigarzneimittel & eidesstattliche Erklärung. 2015.
7. de With K, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al. S3-Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus - Update 2018. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
8. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
9. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0131_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
10. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten - Aktualisierung 2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0441_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf. [Zugriff am: 05.03.2022]

11. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18(4):638-56.
12. Bundesministerium für Gesundheit. Qualitätssicherung im Krankenhausbereich. 2021 [16.03.2022]; Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/qualitaet-krankenhausversorgung.html>.
13. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest*. 2005;128(4):2778-87.
14. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zerbaxa®. Stand Dezember. 2020.
15. Abele-Horn M, de With K, Seifert J, Eckmanns T, Schmidt N, Fellhauer M, et al. Strukturelle und personelle Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivaverordnung in Krankenhäusern. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2020;63(6):749-60.
16. Robert Koch-Institut. Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56:996-1002.
17. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Koksai I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1799-808.

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 3-24 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 3-24 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 3-24: 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)
	Keine		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die aktuelle Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam mit Stand von Dezember 2020 führt keine notwendige weiteren ärztlichen Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf [1]. Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, nur im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für den EBM ergeben.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, 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 3-24 bei.

Nicht zutreffend.

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

EBM Stand 01/2022 [2]

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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zerbaxa®. Stand Dezember. 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs. Stand: Q1/2022. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 24.02.2022]