

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 C

*Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung von
komplizierten Harnwegsinfektionen 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
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.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
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.....	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76
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: Komplizierende Faktoren von Harnwegsinfektionen	16
Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Erreger auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems	21
Tabelle 3-3: Empfehlungen zu den kalkulierten parenteralen Antibiotika-Initialtherapien bei Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes (Antibiotika nach Gruppen)	24
Tabelle 3-4: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen	33
Tabelle 3-5: Anzahl der komplizierten Harnwegsinfektionen	33
Tabelle 3-6: Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen durch <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN	34
Tabelle 3-7: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit komplizierten Harnwegsinfektionen durch <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN für die Jahre 2021 und 2022.....	35
Tabelle 3-8: Ermittlung der Anteile der Isolate, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potentiell wirksam ist	36
Tabelle 3-9: Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit komplizierten Harnwegsinfektionen durch <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden	36
Tabelle 3-10: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit komplizierten Harnwegsinfektionen durch <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden für die Jahre 2023 bis 2027.....	37
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	39
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
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)	54
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
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: Einteilung der HWI nach anatomischen und klinischen Kriterien	14
Abbildung 2: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien.....	22
Abbildung 3: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für die komplizierten Harnwegsinfektionen	32

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
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
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
CAGR	Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (compound annual growth rate)
CR	Carbapenem-resistent
CYP	Cytochrom-P450-Enzyme
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DAGT	Direkter Antiglobulintest (direct antiglobulin test)
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
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

Abkürzung	Bedeutung
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
E. coli	Escherichia coli
EG	Empfehlungsgrad
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)
ESIU	Europäische Sektion für Infektionen in der Urologie
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EURD	European Union reference date
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPIU	Global prevalence of infections in urology
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HWI	Harnwegsinfektion
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
ITS	Intensivstationen
IU	International Unit
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KI	Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance Systems
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
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
PPS	Punkt-Prävalenzerhebung (Point Prevalence Survey)
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (periodic safety update report)
PT	Patiententage
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
S. saprophyticus	Staphylococcus saprophyticus
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen
S. aureus	Staphylococcus aureus
SGB	Sozialgesetzbuch
spp.	Species pluralis
VIM	Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
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 bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) [1].

Die komplizierte Harnwegsinfektion

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

Die Klassifizierung der HWI kann nach unterschiedlichen Kriterien erfolgen. Dabei kann u. a. nach anatomischen (Lokalisation) oder klinischen Kriterien separiert werden (siehe Abbildung 1). Während sich die Klassifizierung nach anatomischen Kriterien auf die Unterteilung in untere und obere HWI bezieht, unterscheiden die klinischen Kriterien nach unkomplizierten und komplizierten HWI [2, 7]. Die Entzündung einer unteren HWI ist demnach auf den unteren Harntrakt und damit die Blaseschleimhaut beschränkt (Zystitis). Demgegenüber handelt es sich bei der oberen HWI (Pyelonephritis) um eine infektiöse Erkrankung des Nierenbeckens, bei welcher auch das Nierenparenchym beteiligt ist [2, 8].

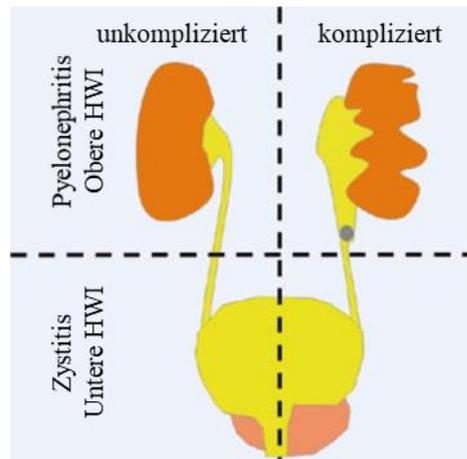


Abbildung 1: Einteilung der HWI nach anatomischen und klinischen Kriterien

HWI: Harnwegsinfektionen

Quelle: [7]

Die Unterscheidung nach klinischen Kriterien ist für die tägliche Praxis von hoher Bedeutung [2]. Während im ambulanten Bereich unkomplizierte HWI überwiegen, handelt es sich bei den im Krankenhaus erworbenen Infektionen fast ausschließlich um komplizierte HWI [7]. Eine unkomplizierte HWI liegt vor, wenn keine relevanten Faktoren bestehen, die eine HWI bzw. gravierende Komplikationen begünstigen. Zu diesen Faktoren zählen funktionelle oder anatomische Anomalien, Nierenfunktionsstörungen sowie Vor- oder Begleiterkrankungen [2, 9]. Demgegenüber gilt eine HWI als kompliziert, wenn die Infektion mit einer morphologischen, funktionellen oder metabolischen Anomalie assoziiert ist. Dies führt zur Störung der Nierenfunktion, Beeinträchtigung des Harntransportes und Störung lokaler sowie systemischer Abwehrmechanismen [10]. Komplizierte HWI sind demnach mit einem erhöhten Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf, dem Auftreten von Komplikationen oder initialem Therapieversagen verbunden [2, 7]. Grundsätzlich können komplizierte HWI sporadisch akut, rezidivierend oder chronisch auftreten [11].

Krankheitsbild der komplizierten Harnwegsinfektionen

Komplizierte HWI umfassen sowohl schwere obstruktive, akute Pyelonephritiden mit drohender Urosepsis als auch postoperative katheterassoziierte HWI, die nach Entfernung des Katheters spontan abheilen können [3, 12]. Insbesondere unter den stationär auftretenden HWI können 60,7 % mit einem Harnwegskatheter assoziiert werden, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sind [5, 6]. Die akut lebensbedrohliche Urosepsis ist häufige Folge einer komplizierten HWI, die sich durch eine Verengung bzw. einen Verschluss des oberen Harntrakts ereignet [3, 11]. Unter den urologischen Patienten mit komplizierter HWI liegt bei ca. zwölf Prozent eine diagnostizierte Urosepsis vor [3]. Während die Mortalitätsrate der Urosepsis im Jahr 2009 noch bei ca. zehn Prozent lag, mussten im Jahr 2015 bereits Raten von 20 bis 40 % festgestellt werden [13, 14].

Im Hinblick auf die Entstehung bzw. Pathogenese einer komplizierten HWI gilt die Adhäsion, d. h. die Anhaftungsfunktion von Bakterien an Wirtszellen, als Schlüsselereignis. Der Beginn einer komplizierten HWI zeichnet sich typischerweise anhand einer Kontamination rund um

den Bereich der Harnröhre aus, die durch einen im Darm ansässigen uropathogenen Erreger ausgelöst wird. Es folgt die Kolonisation der Harnröhre, die anschließende Migration des Erregers in die Blase und zuletzt eine Vermehrung der Bakterien, die mit der Förderung epithelialer Schäden verbunden ist und im Anschluss auch eine Infektion der Nieren auslösen kann [5].

Um die Schwere einer HWI einschätzen zu können, liefert die Beurteilung von Art und Ausmaß des Risikofaktors bzw. der Risikofaktoren wertvolle Anhaltspunkte [9]. Für komplizierte Infektionen der Harnwege existieren dabei eine Vielzahl patientenindividueller, komplizierender Faktoren. Diese komplizierenden Faktoren können in anatomische und funktionelle Veränderungen eingeteilt werden (siehe Tabelle 3-1) [3, 7, 9]. Während anatomische Kriterien in Form von angeborenen und erworbenen Veränderungen vorliegen können, äußern sich funktionelle Faktoren durch Funktionsstörungen von Organen (z. B. Niereninsuffizienz), angeborene oder erworbene Störungen der Immunität (z. B. Humaner Immundefizienz-Virus [HIV]) oder anatomische Veränderungen bzw. das Einbringen von Fremdkörpern während oder nach eines chirurgischen Eingriffs (z. B. Harnblasenkatheter). Die S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen weist im Zuge der komplizierten bzw. im Krankenhaus erworbenen HWI zusätzlich auf die Existenz der ORENUK-Klassifikation hin, bei welcher die Risikofaktoren einer HWI phänotypisch in folgende Kategorien stratifiziert werden:

- ohne Risikofaktor,
- Risikofaktor für rezidivierende HWI ohne Risiko eines schweren Verlaufs,
- extraurogenitale Risikofaktoren mit Risiko eines schweren Verlaufs,
- nephropathische Erkrankungen mit höherem Risiko eines schweren Verlaufs,
- urologische Risikofaktoren mit höherem Risiko eines schweren Verlaufs und der Möglichkeit einer adäquaten Behandlung sowie permanente Katheterversorgung und
- nicht behandelbare urologische Risikofaktoren mit höherem Risiko eines schweren Verlaufs [3, 10].

Diese Klassifikation bzw. Risikokategorisierung der Europäischen Sektion für Infektionen in der Urologie (ESIU) der European Association of Urology (EAU) kann Einfluss auf die Diagnose und Therapie einer HWI nehmen [3]. Des Weiteren kann sie dabei helfen, schnell zwischen unkomplizierten und komplizierten Verläufen der HWI zu unterscheiden und eine unverzügliche intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit hohen Risikofaktoren für eine komplizierte HWI zu gewährleisten.

Tabelle 3-1: Komplizierende Faktoren von Harnwegsinfektionen

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

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

Im Zuge der oben dargestellten komplizierenden Faktoren sind darüber hinaus auch geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten zu beobachten. Grundsätzlich treten Infektionen der Harnwege bei erwachsenen Frauen häufiger auf als bei Männern [16]. Etwa jede zweite Frau ist in ihrem Leben von mindestens einer HWI betroffen [4]. Kompliziertere Verläufe betreffen dabei u. a. Frauen in der Postmenopause und schwangere Frauen [2, 15]. Die Inzidenz von HWI steigt bei Frauen mit zunehmendem Alter [2]. Auch Männer entwickeln häufig im Alter eine HWI. Bei einem Großteil liegen komplizierende Faktoren vor [7]. Da die

HWI bei Männern häufig auch die Prostata betrifft, sollte sie im Regelfall als komplizierte HWI eingestuft werden [2, 9].

Erregerspektrum der komplizierten Harnwegsinfektionen

Der komplizierten HWI liegt ein breites Erregerspektrum zugrunde, welches von den Umständen, unter denen die Infektion erworben wurde, abhängig ist [3, 10, 12]. Grundsätzlich umfasst das Erregerspektrum sowohl Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien [5]. Dabei tritt der Gram-negative Erreger *Escherichia coli* (*E. coli*) mit ca. 65 % am häufigsten auf, weit gefolgt von den Gram-positiven Enterokokken, die etwa 11 % der identifizierten Erreger einer komplizierten HWI ausmachen. Zu den weiteren möglichen Erregern einer komplizierten HWI zählen *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (8 %), *Candida Species* (7 %), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (3 %), *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) (2 %), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) (2 %), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (2 %), und Streptokokken der Gruppe B (2 %) [5, 10, 12].

Insbesondere bei im Krankenhaus erworbenen auftretenden komplizierten HWI ist mit Gram-negativen Problemkeimen zu rechnen, die im Vergleich zu ambulant erworbenen erstmaligen komplizierten HWI selten sind und oftmals erst sekundär als Auswirkung einer Selektion oder Kolonisation auftreten. Zu diesen Erregern zählen bspw. *P. aeruginosa* [10]. Aktuelle Referenzdaten aus deutschen Intensivstationen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance Systems (ITS-KISS) zeigen, dass speziell bei der katheterassoziierten HWI *P. aeruginosa* (16,23 %) *K. pneumoniae* (10,82 %) und *P. mirabilis* (7,16 %) deutlich häufiger auftreten als in weniger risikobehafteten Bereichen [17]. Insgesamt besteht bei den komplizierten Formen, insbesondere bei der im Krankenhaus erworbenen bzw. katheterassoziierten HWI, nicht nur ein breiteres Erregerspektrum und erhöhtes Auftreten Gram-negativer Erreger (80,18 %), sondern auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen resistenter oder auch multiresistenter Erreger [10, 12, 17].

Mikrobiologische Diagnostik

Die Pathogenese der komplizierten HWI und insbesondere die potentiell drohende Urosepsis zeigen, wie essenziell eine schnelle Diagnose und damit auch eine zügige Infektionsbehandlung sind [3]. Zur Identifizierung und Bewertung einer HWI sind im Allgemeinen drei Kriterien zu überprüfen und heranzuziehen. Hierzu zählen das Vorliegen klinischer Symptome, im Urin vorliegende Hinweise auf eine Entzündungsreaktion, wie bspw. eine hohe Menge an weißen Blutkörperchen (Leukozyturie) und der Nachweis von Bakterien in der Urinkultur [7, 18]. Je nach klinischem Kontext wird die Diagnostik um z. B. die Abnahme von Blutkulturen bei Fieber, sowie bildgebenden oder funktionsdiagnostischen Maßnahmen, wie der Sonographie der Nieren und Harnwege, der Computertomographie, der Refluxbestimmung, die Restharnbestimmung und dem Nachweis von Nierenparenchymschäden insbesondere bei Entzündungen im Rahmen einer Pyelonephitis erweitert [7, 19]. Besonders bei Risikopatienten, unklarer Symptomatik und dem Verdacht auf eine komplizierte HWI gilt die Urinuntersuchung, eingeschlossen einer Urinkultur mit Resistenztestung, als fundamentale diagnostische Maßnahme, bevor die Einleitung einer kalkulierten Antibiotika-Therapie erfolgt [2, 7, 8, 10].

Bei Einleitung einer kalkulierten Therapie wird mit der Antibiotika-Gabe noch vor Vorliegen eines mikrobiologischen Testergebnisses in Form eines Antibiogramms begonnen [20]. Bei einem Antibiogramm wird qualitativ bestimmt, ob eine definierte Antibiotika-Konzentration ausreicht, den Erreger abzutöten [21]. Grundsätzlich ist nach 48 bis 72 Stunden mit den Kulturergebnissen zu rechnen, auf deren Basis die antimikrobielle Therapie neu bewertet werden sollte [22]. Essentiell ist die Urinuntersuchung insbesondere auch deshalb, weil das Erregerspektrum der komplizierten HWI sehr breit ist und aufgrund der unvorhersehbaren Resistenzsituation die Möglichkeit zur Anpassung der Therapie an die mikrobiologischen Testergebnisse bzw. das Antibiogramm bestehen muss [10]. Dies bedeutet, dass von einer kalkulierten auf eine gezielte antibiotische Therapie umgestellt werden kann, sobald das Antibiogramm vorliegt. Die Auswahl des Antibiotikums erfolgt entsprechend des mikrobiologischen Testergebnisses [20].

Nachdem die Urinprobe entnommen wurde, wird in der Regel zunächst eine Gramfärbung durchgeführt, um zwischen Gram-positiven und Gram-negativen Erregern zu unterscheiden [2, 23]. Neben der Identifizierung des genauen Infektionserregers bzw. der -erreger stellen auch die Bestimmung der Keimzahl (Quantifizierung) und die bereits erwähnte Resistenztestung wesentliche Aspekte der Harnkultur dar [16]. Die Bestimmung der spezifischen Keimzahl ist im Vergleich zum grundlegenden Nachweis eines Erregers diagnostisch jedoch weniger bedeutend [7].

Die Resistenztestung und damit die Bestimmung, ob ein Erreger empfindlich oder resistent gegenüber verschiedenen Antiinfektiva ist, wird im Allgemeinen über eine in-vitro-Resistenztestung durchgeführt. Die Befundung erfolgt durch die Erstellung eines 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) [24]. Ausschlaggebend für die Kategorisierung ist der individuelle klinische Grenzwert, der für das Antibiotikum gegen die jeweilige Erregerspezies als empfindlich gilt. Diese sogenannten clinical Breakpoints werden für Europa vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) auf Basis von epidemiologischen Erregereigenschaften und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Daten aus klinischen Studien für das jeweilige Antibiotikum festgelegt [25]. 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 [10, 21, 23].

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 [26].

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 [27].

Für die Indikation einer kalkulierten Antibiotika-Initialtherapie spielt auch das Allgemeinzustand und Risikoprofil der Patienten mit einer komplizierten HWI eine erhebliche Rolle [10]. Des Weiteren ist die regionale Resistenzsituation des zu erwartenden Erregerspektrums zwingend zu berücksichtigen [3, 10]. Um ein Antibiotikum auswählen zu können, ist die anamnestische Abklärung der folgenden Punkte unentbehrlich [10]:

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

Multiresistente Erreger

Infektionen durch multiresistente Erreger (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 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 [28]. Diese besondere Relevanz gilt sowohl für den Krankenhausbereich insgesamt, wie auch für Häuser der Schwerpunkt- und Maximalversorgung [29]. 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 [30]. 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) [31].

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 [31]					

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 [10, 31].

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 [31, 32]. 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 2) [33, 34].

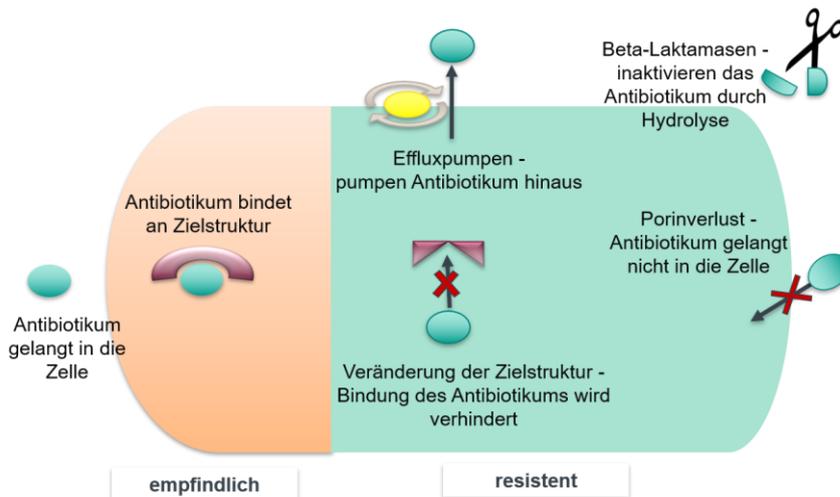


Abbildung 2: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien

Quelle: Abbildung modifiziert von MSD [33]

Resistenzmechanismen von *Pseudomonas aeruginosa*

Erreger der Spezies *P. aeruginosa* sind intrinsisch gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent [35, 36]. Bei diesen findet man häufig eine Kombination mehrerer Resistenzmechanismen. Obwohl die meisten *P. aeruginosa* nach wie vor sensibel gegen Fluorchinolone sind, konnten bereits Resistenzraten zwischen fünf und zehn Prozent beobachtet werden [37]. Häufig handelt es sich auch um die erhöhte Expression von Effluxpumpen (MexAB-OprM, MexXY und MexCD-OprJ) und die Überexpression chromosomaler AmpC. Eine verstärkte Expression dieser Resistenzmechanismen, die auch unter Therapie hervorgerufen werden kann, sind häufig auch Basis für zusätzliche Resistenzen gegenüber Antibiotika, gegen die *P. aeruginosa* natürlicherweise sensibel ist. Des Weiteren können bereits Punktmutationen in den Porinproteinen (insbesondere Porinproteine vom Typ D [OprD]), die bspw. die bevorzugte Eintrittspforte für Carbapeneme darstellen, zu Resistenzen führen [35, 36]. Carbapenemase-bildende Isolate sind mit ca. 20 % unter den Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* vergleichsweise selten [38].

Prävalenz von Carbapenem resistenten *Pseudomonas* in Deutschland

Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* sind in Deutschland häufig vertreten [10, 39]. 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 [28]. 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 [40]. 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 [28]. 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 [41].

Antibiotika-Auswahl und Therapie in der klinischen Praxis

Beim Vorliegen einer komplizierten HWI ist die Wahl der optimalen kalkulierten Therapie für viele Ärzte eine große Herausforderung [42]. Die Entscheidung für ein geeignetes Antibiotikum beruht zunächst grundsätzlich auf einer Risikoabwägung bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins multiresistenter Erreger, sowie bezüglich des gesundheitlichen Grundzustands des Patienten und seinen Komorbiditäten [10]. Neben der individuellen Abwägung des benötigten Wirksamkeitsspektrums und dem Sicherheitsprofil der einzusetzenden Substanz müssen bei der Auswahl eines Antibiotikums auch die lokale Resistenzsituation, potentielle Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung sowie ökonomische Aspekte der Therapie berücksichtigt werden [43, 44].

Aufgrund dieser Komplexität der Entscheidung sollte dem behandelnden Arzt ein Expertenteam für die rationale Antibiotika-Therapie, das sogenannte ABS-Team, unterstützend zur Verfügung stehen. Die Entscheidung, welche kalkulierte Therapie bzw. im Falle einer Re-Evaluation welche gezielte Therapie, angemessen ist und welches Antibiotikum mit welcher Dosierung und Therapiedauer eingesetzt werden soll, sollte laut S3-Leitlinie zum rationalen Antibiotika-Einsatz auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des ABS-Teams basieren [43, 44]. Genauere Angaben zu den Aufgaben des ABS Teams und der Zusammenarbeit innerhalb der Kliniken sind dem Abschnitt 3.4.5 zu entnehmen.

Bei Patienten mit Infektionen mit ausgeprägten Risikofaktoren für MRE und intensivmedizinischer, klinischer Versorgung ist die höchstmögliche Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Therapiedurchführung das primäre Ziel des behandelnden Arztes/des ABS-Teams [43]. Für die Behandlung der komplizierten HWI bedeutet dies ferner, dass im besten Fall die ursächlichen Faktoren, wie auch die zugrundeliegende Urogenitalanomalie, welche die Infektion begünstigt, korrigiert werden sollten. Nur so kann die Heilung der akuten Infektion sowie die Vermeidung weiterer infektiöser Fälle verfolgt werden [8, 22]. Um den Therapieerfolg und das bestmögliche Management von schwer kranken Patienten mit komplizierter HWI sicherstellen zu können, ist die Wahl einer effektiven kalkulierten antimikrobiellen Therapie fundamental [42, 45, 46]. Aufgrund des breiten Erregerspektrums und der häufig vorliegenden MRGN bei der im Krankenhaus erworbenen bzw. katheterassoziierten komplizierten HWI ist

die Gabe eines entsprechend breiter wirksamen Antibiotikums naheliegend. Um zusätzlich die Resistenzbildung bei Carbapenemen zu minimieren, kommen verschiedene gleichwertige Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zum Einsatz.

Patienten mit einer komplizierten HWI befinden sich in einem akuten kritischen Zustand, weshalb eine kalkulierte intravenöse Antibiotika-Therapie nach Abnahme der Urinkultur schnellstmöglich erfolgen sollte [8, 15, 22]. Zudem ist die komplizierte HWI außerdem, insbesondere wenn diese im Krankenhaus erworben wurde, mit einem erhöhten MRE-Risiko und einer möglicherweise nachfolgenden Urosepsis verbunden. Verzögerungen im Therapiebeginn können zu unerwünschten Ergebnissen und einer potentiell erhöhten Sterblichkeit führen [15, 47].

Einhergehend mit der grundsätzlichen Berücksichtigung des aktuellen Resistenzmusters ist die Individualisierung der kalkulierten Antibiotika-Therapie auf die jeweilige Einrichtung, Krankenstation und individuelle Patientenfaktoren, basierend auf den zugrundeliegenden Komorbiditäten, von hoher Relevanz [42]. Gemäß der S2k-Leitlinie werden die Empfehlungen zu den kalkulierten parenteralen Antibiotika-Initialtherapien nach den diagnostizierten Infektionen der Nieren und des Urogenitaltrakts dargestellt. Die Therapieempfehlungen für Infektionen der Harnwege beziehen sich dabei auf komplizierte, im Krankenhaus erworbene bzw. katheterassoziierte HWI (siehe Tabelle 3-3) [10].

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

Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung	EG
Harnwegsinfektionen - Kompliziert - Im Krankenhaus erworben - Katheterassoziiert	E. coli	Ciprofloxacin ^a	A
	Klebsiella spp.	Levofloxacin	A
	Proteus spp.	Cefotaxim	A
	Enterobacter spp.	Ceftriaxon ^{a,c,f}	A
	Andere Enterobacterales	Ceftazidim ^b	A
	P. aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam ^{a,c}	A
	Enterokokken	Cefepim ^{a,c}	B
	Staphylokokken	Ceftolozan/Tazobactam	B
		Ceftazidim/Avibactam	B
		Ertapenem	B
		Imipenem/Cilastatin ^a	B
		Meropenem ^a	B
		Amoxicillin/Clavulansäure	C
	Spektrumserweiterung bei Urosepsis ggf. Kombinationstherapie mit	Gentamicin	B
Ciprofloxacin ^{a,e}		B	
Levofloxacin ^e		B	

a: Niedrigere Dosis in Studien getestet, höhere Dosis empfohlen von Experten
b: Nicht als Monosubstanz bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis untersucht
c: Dasselbe Protokoll für akute unkomplizierte Pyelonephritis und komplizierte HWI (Stratifizierung nicht immer möglich)

Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung	EG
d: Therapiedauer in Studien parenteral und oral e: Wenn kein Fluorchinolone in der Anamnese f: Hohe hepatobiliäre Sekretion führt zu Selektion resistenter Erreger E. coli: Escherichia coli; EG: Empfehlungsgrad; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; spp.: Species pluralis Quelle: adaptiert aus [10]			

Hinsichtlich der kalkulierten parenteralen Initialtherapie ist grundsätzlich zwischen ambulant erworbenen komplizierten HWI und im Krankenhaus erworbenen bzw. katheterassoziierten komplizierten HWI zu separieren. Handelt es sich um eine erstmals ambulant erworbene komplizierte HWI, sind laut S2k-Leitlinie insbesondere Cephalosporine der Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon), Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin) sowie Aminopenicilline in Kombination mit BLI (Amoxicillin/Clavulansäure) geeignet. Sofern risikosteigernde Faktoren für das Auftreten von MRE, wie z. B. ESBL-bildende Enterobacterales, vorliegen, können Kombinationen mit Cephalosporin und BLI (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam), oder ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) verabreicht werden. Ceftolozan/Tazobactam bietet hier gemäß den S2k-Leitlinien eine Option für P. aeruginosa (siehe Tabelle 3-3) [10].

Oftmals wurden Patienten mit einer komplizierten HWI auch schon zu einem früheren Zeitpunkt mit Antibiotika behandelt, was das Risiko für eine Besiedelung mit MRE erhöht [7]. Für die kalkulierte Therapie einer im Krankenhaus erworbenen bzw. katheterassoziierten komplizierten HWI ist demnach ein Breitspektrum-Antibiotikum angezeigt, welches eine Vielzahl von Erregern abdeckt und auch eine Wirksamkeit gegen MRGN aufweist. Gemäß der S2k-Leitlinie sind hierfür insbesondere Cephalosporine der Gruppe 3b (einschließlich der Kombinationen der Cephalosporine und BLI Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam), Cephalosporine der Gruppe 4 (Cefepim), Fluorchinolone der Gruppe 2 (Ciprofloxacin) oder 3 (Levofloxacin) und Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem und Meropenem) geeignet. Beim Einsatz der Fluorchinolone ist insbesondere die lokale E. coli Resistenz zu berücksichtigen [10]. Grundsätzlich spielen die Fluorchinolone für die Behandlung der HWI eine bedeutende Rolle, da sie eine hohe Urinkonzentration aufweisen und mit ihrem breiten Wirkspektrum sowohl Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien umfassen [48]. Die Fluorchinolone spielen auch im deutschen Versorgungsalltag eine große Rolle. Dies wird durch die Daten der Punkt-Prävalenzerhebung (Point Prevalence Survey, PPS) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) deutlich. Hier stellen Fluorchinolone bei den im Krankenhaus erworbenen HWI mit 30,4 % die am häufigsten eingesetzte Antibiotikaklasse dar [6]. In Deutschland werden v. a. Ciprofloxacin und Levofloxacin als Vertreter der Fluorchinolone eingesetzt. Die Wirksamkeit beider Substanzen gegen Keime des Urogenitaltraktes ist vergleichbar [48].

Wird das Vorliegen von MRE vermutet, z. B. im Zuge von Ausbrüchen oder einer hohen endemischen Resistenzrate, sollten für die kalkulierte Therapie entsprechend wirksame Substanzen in Betracht gezogen werden. Bei Enterobacterales mit ESBL-Ausprägung können nach der S2k-Leitlinie Kombinationen von Cephalosporinen und BLI (Ceftolozan/Tazobactam

oder Ceftazidim/Avibactam) oder ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) eingesetzt werden. Existiert zeitgleich ein Verdacht auf Pseudomonaden, kommen Kombinationen von Cephalosporinen und BLI (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam) oder ein Carbapenem der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) in Frage [10, 49]. In den 2021 publizierten nationalen S2k Leitlinien zur Therapie von Harnwegsinfektionen bei Kindern wird daraufhin gewiesen, dass beim multiresistenten *P. aeruginosa* Ceftolozan/Tazobactam am ehesten eine Therapieoption sein kann, wenn gleich hier noch keine Zulassung bei Kindern besteht [49].

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 kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen zu erwarten. Zum Zeitpunkt der letzten Updates der Leitlinie 2019 waren diese Substanzen z. T noch nicht zugelassen.

In Bezug auf komplizierte HWI sowie Pyelonephritis 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 [50]. 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 [51].

Fazit

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

Ceftolozan/Tazobactam wird bei komplizierten HWI mit hohem Risiko für das Vorliegen von MRGN eingesetzt. Diese Patienten werden im Krankenhaus meist sogar intensivmedizinisch versorgt, da sie ein hohes Risiko für die Entwicklung oder das Vorliegen einer Urosepsis aufweisen. Neben Ceftolozan/Tazobactam empfiehlt die S2k-Leitlinie für dieses Patientenklientel den Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 3b (einschließlich der Kombination des Cephalosporins und BLI Ceftazidim/Avibactam), Cephalosporinen der Gruppe 4 (Cefepim), Fluorchinolonen der Gruppe 2 (Ciprofloxacin) oder 3 (Levofloxacin)

sowie Carbapenemen der Gruppe 1 (Imipenem und Meropenem) [10]. Vor allem die bei im Krankenhaus auftretenden komplizierten HWI am häufigsten eingesetzten Fluorchinolone, stellen aufgrund ihrer nachgewiesenen breiten Wirksamkeit eine weit verbreitete Therapieoption in der klinischen Praxis dar [48].

Liegt darüber hinaus ein spezieller Verdacht auf das Vorliegen von ESBL-bildenden Enterobacterales bei gleichzeitigem Verdacht auf Pseudomonaden vor, so werden ebenso die Kombinationen von Cephalosporinen und BLI Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam oder auch Carbapeneme der Gruppe 2, wie Imipenem und Meropenem, aufgrund ihres breiten Wirkspektrums empfohlen [10].

Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung von komplizierten HWI bei Erwachsenen [1].

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

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis* [1]

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

Entsprechend der oben beschriebenen nationalen und internationalen Leitlinien sollte Ceftolozan/Tazobactam bei erwachsenen Patienten mit komplizierten HWI mit einem hohen Risiko für Infektionen mit Gram-negativen MRE eingesetzt werden. Zu diesen gehört auch der multiresistente *P. aeruginosa*. Zahlreiche nach der Zulassungsstudie erschiene Real-World-Evidence Daten zu Ceftolozan/Tazobactam belegten die klinische Wirksamkeit gegenüber DTR-*P. aeruginosa* inkl. Carbapenem resistenten *P. aeruginosa* bei Harnwegsinfekten [52-55].

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. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasen (KPC)), 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*, Carbapenem-resistent (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 dabei 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].

HWI stellen in der PPS 2016 des NRZ mit einer Prävalenz von 21,6 % die am dritthäufigste dokumentierte im Krankenhaus erworbene Infektion dar. Eine primäre Sepsis lag bei 5,1 % der im Krankenhaus erworbenen Infektionen vor [6]. Die Rate der Patienten mit einer Urosepsis beträgt auf der Intensivstation in Deutschland 30,8 % [58]. Eine akut lebensbedrohliche Urosepsis entwickelt sich meist als Folge einer komplizierten HWI [11]. Eine komplizierte HWI liegt vor, wenn im Harntrakt funktionelle oder anatomische Anomalien auftreten und der Krankheitsverlauf durch andere relevante Erkrankungen, wie Nierenfunktionsstörung, Diabetes mellitus und Immunsuppression, beeinflusst wird [11].

Das Erregerspektrum einer komplizierten HWI hängt stark davon ab, unter welchen Umständen diese erworben wurde [59, 60]. Bei ambulant erworbenen komplizierten HWI ist v. a. mit *E. coli* zu rechnen. Handelt es sich allerdings um eine im Krankenhaus erworbene komplizierte HWI kommen weitere Vertreter der Enterobacterales und *P. aeruginosa* hinzu. Ein wichtiges Kriterium für eine zielgerichtete und leitliniengerechte Therapie ist u. a. das Vorliegen einer Multiresistenz der Infektion auslösenden bakteriellen Keime [10]. In der „Global prevalence of infections in urology“ (GPIU)-Studie betrug die Multiresistenzrate für Enterobacterales 45 % und für *P. aeruginosa* 21 % [61].

Aufgrund der in den letzten 20 Jahren stark gestiegenen Rate an antibiotikaresistenten Gram-negativen Erregern ist eine breite Auswahl an noch wirksamen Antibiotika wünschenswert. Denn nur so lässt sich unter Berücksichtigung der Kriterien des Antibiotic Stewardships das richtige Antibiotikum für den richtigen Erreger auswählen. Eine inadäquate kalkulierte Initialtherapie kann zu einer erhöhten Letalität führen [62]. Zudem haben Patienten mit einer Infektion aufgrund Gram-negativer Pathogene ein höheres Risiko, eine inadäquate Therapie zu bekommen, was wiederum zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führt. In einer adjudizierten Meta-Analyse wurde der Effekt einer angemessenen vs. einer nicht angemessenen initialen Therapie bei hospitalisierten Patienten mit einer Gram-negativen Infektion quantifiziert. So betrug das Odds Ratio (OR) bzgl. adjudizierter Gesamtsterblichkeit 0,43 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,23; 0,83]) [63]. Die hohe Rate an inadäquater Therapie ist wiederum assoziiert mit einer höheren Rate an Therapieversagen und einer längeren Krankenhausverweildauer. Eine unzureichende Therapie ist zudem mit einem gesteigerten Selektionsdruck und somit einer Ausbreitung von Resistenzen verbunden, weshalb es einen hohen medizinischen Bedarf für die Entwicklung neuer Strategien in diesem Bereich gibt [64].

Die im Krankenhaus erworbene bzw. katheterassoziierte komplizierte HWI geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen resistenter Erreger einher [4, 10, 12]. Die aktuellen Daten des ITS-KISS 2021 zeigen, dass unter den katheterassoziierten HWI bereits 6,4 % auf 3MRGN und etwa 1,1 % auf 4MRGN zurückzuführen sind [17]. Bei der komplizierten HWI galten über lange Zeit Fluorchinolone, wie z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, und ggf. Cephalosporine der 3. Gruppe als Antibiotika der ersten Wahl. Die Resistenz gegen Fluorchinolone nahm ebenso wie die ESBL-Bildung bei Enterobacterales über die letzten 20 Jahre zu [65]. In der multinational und multizentrisch angelegten GPIU-Studie lag die Resistenzrate sowohl bei Ciprofloxacin als auch bei Levofloxacin bei 59 %. Nur die Carbapeneme wiesen als einzige Antibiotikaklasse eine Resistenzrate < 10 % auf. [61]. Bei Vorliegen von *P. aeruginosa* betrug im Jahr 2020 die Resistenzrate für Ciprofloxacin 11,9 %, für Levofloxacin 33,0 % und für Meropenem 5,4 % [40].

Bedenkt man, dass für eine kalkulierte Therapie die Resistenzrate nicht höher als zehn Prozent betragen sollte [10], so stellen hier die Carbapeneme bei ESBL-Erregern eine – wenn auch - sehr limitierte Behandlungsoptionen gerade auch für die Urosepsis dar. Bei Carbapenem resistenten Erregern wie dem 4MRGN *P. aeruginosa*, verschärft sich die Resistenzsituation zusätzlich und bedingt den Einsatz von Reserveantibiotika.

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 [66]. 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 [67].

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 [67]. Gerade bei kritisch kranken Patienten mit im Krankenhaus erworbenen bzw. katheterassoziierten komplizierten HWI, die ein hohes Risiko tragen, eine resistente Gram-negative Infektion zu entwickeln (z. B. Sepsis), hängt das Überleben u. a. stark von der Verfügbarkeit einer sicheren Therapieoption ab [62].

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 bei der Behandlung von Patienten mit komplizierten HWI bei Erwachsenen decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus

- Anerkennung als Reserveantibiotikum [56]
- Klinische bestätigte Wirksamkeit anhand von Real-World-Evidence-Daten gegen *P. aeruginosa*, CR [52-55].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut 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.

Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz von komplizierten Harnwegsinfektionen anhand von Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank

Die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz von komplizierten Harnwegsinfektionen 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 [68]. Somit bildet die DADB eine geeignete Grundlage für Analysen und dementsprechend für die Herleitung der Inzidenz bzw. Prävalenz für Ceftolozan/Tazobactam im Anwendungsgebiet der komplizierten Harnwegsinfektionen.

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 komplizierten Harnwegsinfektionen erfolgte in vier wesentlichen Schritten, die in Abbildung 3 dargestellt sind.



Abbildung 3: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für die komplizierten Harnwegsinfektionen

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

Quelle: Eigene Darstellung von MSD

Schritt 1: Anzahl der Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen

Grundlage der Analyse stellte die Anzahl der DADB-Versicherten im jeweiligen Berichtsjahr dar. Die Analyse untersuchte wie häufig komplizierte Harnwegsinfektionen erfasst wurden. Die in der Datenbank der DADB diesbezüglich vorhandenen ICD-10 Codes (Schlüsselnummern für besondere Zwecke) sind in Tabelle 3-4 abgebildet.

Tabelle 3-4: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen

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

Im Jahr 2020 traten in der DADB Stichprobe 21.456 komplizierte Harnwegsinfektionen auf. Für die GKV-Population entspricht dies 693.926 Fällen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der komplizierten Harnwegsinfektionen

	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 Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen	20.702	21.310	22.197	21.456
Anzahl der erwachsenen Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen in der GKV	721.988 ^a	714.375 ^a	723.926 ^a	693.926 ^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; Quelle: [69]				

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 komplizierten Harnwegsinfektionen 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, 67]. 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*/*K. 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 komplizierten Harnwegsinfektionen durch multiresistente *P. aeruginosa*.

Tabelle 3-6: Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen durch *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN

	2017	2018	2019	2020
Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen mit <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN	59 ^a	62 ^a	66 ^a	55 ^a
Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen mit <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV	1.607 ^b	1.752 ^b	1.710 ^b	1.488 ^b
a: Fälle gemäß Datensatz der DADB b: Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten erfolgt basierend auf Hochrechnungsfaktoren, die Alter und Geschlecht der betroffenen Patienten berücksichtigen. 4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; <i>P. aeruginosa</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Quelle: [69]				

Im Jahr 2020 traten in der DADB Stichprobe 55 Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen durch *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN auf. Für die GKV-Population entspricht dies 1.488 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 [70, 71]. Für Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen mit *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN ergeben dies somit für das Jahr 2022 1.583 Fälle in der GKV-Population.

Tabelle 3-7: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit komplizierten Harnwegsinfektionen durch *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN für die Jahre 2021 und 2022

Erreger	GKV-Population	
	2021	2022
Komplizierte Harnwegsinfektionen mit <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN ^a	1.535	1.583
a: ermittelte CAGR 3,14 % 4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; <i>P. aeruginosa</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Quelle: [69]		

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 [38, 72-74]. 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 [38], 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: [38, 72-74]				

Tabelle 3-9: Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit komplizierten Harnwegsinfektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden

	2022	
	Min.	Max.
Komplizierte Harnwegsinfektionen mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	1.583	
Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei 72,3-81,2 %	1.145	1.286
4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa Quelle: [69]		

Im Jahr 2022 werden 1.145-1.286 der komplizierten Harnwegsinfektionen 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 komplizierten Harnwegsinfektionen 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 [69].

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 mit komplizierten Harnwegsinfektionen 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	1.181	1.326
2024	1.218	1.368
2025	1.256	1.411
2026	1.296	1.455
2027	1.337	1.501

GKV: Gesetzliche Krankenkasse
Quelle: [69]

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®)	1.299-1.459 ^a	1.145-1.286
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 mit komplizierten Harnwegsinfektionen 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 komplizierten Harnwegsinfektionen ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Die in Tabelle 3-11 angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation entspricht der Fallzahl der komplizierten Harnwegsinfektionen 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 komplizierten Harnwegsinfektionen	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.	1.145-1.286
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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 [6] und dem Surveillance-Programm des RKI [38, 40, 72-74] 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 [67].

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 komplizierte Harnwegsinfektionen 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 [69-71].

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 [69].

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. Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers E, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e V. Brennen beim Wasserlassen: S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen. 2018. Verfügbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-001_Brennen%20beim%20Wasserlassen/053-0011_Brennen%20Wasserlassen_Langversion_29-08-18.pdf. [Zugriff am: 04.02.2020]
3. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber K, Weidner W. Harnwegsinfektionen. Aktuelle Urologie. 2014;45(2):135-45; quiz 46.
4. Wagenlehner FM, Piechota H. Harnwegsinfektionen - (k)ein Problem? Der Urologe. 2017;56(6):709-10.
5. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nature reviews Microbiology. 2015;13(5):269-84.
6. 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]
7. Sester U. Harnwegsinfektionen. Der Nephrologe. 2012;7(4):289-97.
8. Stein G, Fünfstück R. Medikamentöse Therapie von Harnwegsinfekten. Der Internist. 2008;49(6):747-55.
9. 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]
10. 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]
11. Fünfstück R, Wagenlehner FME, Olschläger T, Naber KG. Harnwegsinfektionen: Zystitis, Pyelonephritis, Urosepsis. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2012;137(5):198-201.
12. Bonkat G, Pickard RS, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2018 [04.02.2020]; Verfügbar unter: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>.
13. Dreger N, Degener S, Ahmad-Nejad P, Woebker G, Roth S. Urosepsis - Ursache, Diagnose und Therapie. Deutsches Ärzteblatt. 2015;112(k.A.):837-47.
14. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009 - Update 2019. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/cauti-guidelines-H.pdf>. [Zugriff am: 04.02.2020]
15. Pallatt A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2010;65(suppl_3):iii25-iii33.

16. Thalhammer F, Madersbacher S, Apfalter P, Dorfinger K, Fritsche G, Grisold A, et al. Akuter Harnwegsinfekt. Medical Dialogue. 2012;2012(k.A.):1-12.
17. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2017 bis Dezember 2020. Alle Stationen. Erstellungsdatum: 26.April. 2021. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/201701_202012_ALLE_ITSRef.pdf. [Zugriff am: 08.03.2022]
18. Beetz R, Bachmann H, Gatermann S, Keller H, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, et al. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter. Der Urologe. 2007;46(k.A.):112-23.
19. Beetz R. Harnwegsinfektionen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R, (Hrsg.). Pädiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020.
20. Füssle R. Principles of antimicrobial therapy [Prinzipien der Antibiotikatherapie]. Anästhesiologie & Intensivmedizin. 2011;2011:896-910.
21. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. J Antimicrob Chemother. 2001;48 Suppl 1:5-16.
22. Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. Drugs & aging. 2001;18(4):243-54.
23. Stock I. Kapitel 2: Allgemeine Infektiologie Bakterien, Viren, Wirkstoffe [Mikrobiologie für Pharmazeuten und Mediziner]. Eschborn: Govi-Verlag; 2009.
24. 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/>.
25. Bywater R, Silley P, Simjee S. Antimicrobial breakpoints-definitions and conflicting requirements. Vet Microbiol. 2006;118(1-2):158-9.
26. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 8: Mikrobiologie: Methoden der Probengewinnung Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 69-80.
27. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 17: Antimikrobielle Therapie: kalkulierte und gezielte Therapie Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 165-80.
28. 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.
29. Robert Koch-Institut. Antibiotika Verbrauch Surveillance. 2022 [17.03.2022]; Verfügbar unter: <https://avs.rki.de/>.
30. 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.
31. 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.
32. 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]

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria - Report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(Suppl 3):iii2–iii78.
38. 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]
39. 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]
40. Robert Koch-Institut. Antibiotika Resistenz Surveillance - Datenstand 21.03.2022. 2022 [21.03.2022]; Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>.
41. 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.
42. Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006;12(Supplement 3):67-80.
43. 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/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]

44. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18(4):638-56.
45. Pletz MW, Eckmann C, Hagel S, Heppner HJ, Huber K, Kämmerer W, et al. Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(13):975-81.
46. Sabih A, Leslie SW. Complicated Urinary Tract Infections. 2019 [04.12.2019]; Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>.
47. 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.
48. Drago L, Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo MR. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001;48(1):37-45.
49. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Version 1. 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-0041_S2k_Harnwegsinfektionen_im_Kindesalter_2021-08_1.pdf. [Zugriff am: 21.03.2022]
50. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTRP. *aeruginosa*). 2022. 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]
51. 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).
52. Bassetti M, Castaldo N, Cattelan A, Mussini C, Righi E, Tascini C, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicentre nationwide clinical experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):408-15.
53. Escolà-Vergé L, Pigrau C, Los-Arcos I, Arévalo Á, Viñado B, Company D, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection*. 2018;46(4):461-8.
54. Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, Lagnf AM, Simon SP, Bhatia S, et al. Real-World Experience with Ceftolozane-Tazobactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4).
55. Ronda M, Pérez-Recio S, González Laguna M, Tubau Quintano MF, Llop Talaveron J, Soldevila-Boixader L, et al. Ceftolozane/tazobactam for difficult-to-treat Gram-negative infections: A real-world tertiary hospital experience. *J Clin Pharm Ther*. 2022.
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/DART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
58. Marx G, Reinhart K. Urosepsis: from the intensive care viewpoint. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008;31(k.A.):79-84.
59. Bjerklund Johansen TE, Cek M, Naber K, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. Prevalence of Hospital-Acquired Urinary Tract Infections in Urology Departments. *European Urology*. 2007;51(4):1100-12.
60. Bjerklund Johansen TE, Çek M, Naber KG, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2006;28(k.A.):91-107.
61. Tandoğdu Z, Bartoletti R, Cai T, Çek M, Grabe M, Kulchavenya E, et al. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003–2013. *World Journal of Urology*. 2016;34(8):1193-200.
62. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical Care Medicine*. 2014;42(8):1749-55.
63. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(k.A.):395.
64. 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]
65. Naber K, Fünfstück R, Wagenlehner F. Aktuelle Empfehlungen zur Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen. *Urologie Scan*. 2015;02(1):57-78.
66. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuk A, Schweizer F, et al. Ceftolozane/Tazobactam. *Drugs*. 2014;74(1):31-51.
67. 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]
68. 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]
69. MSD Sharp & Dohme GmbH. Herleitung der Zielpopulation - Zerbaxa®. 2022.
70. 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]
71. 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>.
 72. 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]
 73. 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]
 74. 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 komplizierten Harnwegsinfektionen	1 g/0,5 g alle acht Stunden	1 ^a	7 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>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 komplizierter HWI in einer Dosierung von 1 g/0,5 g alle acht Stunden als intravenöse Infusion mit einer Infusionsdauer von einer Stunde verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt 7 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 komplizierten Harnwegsinfektionen	1 g/0,5 g alle 8 Stunden	7 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>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 7 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 komplizierten Harnwegsinfektionen	7 Tage	3 g/1,5 g Tagesdosis <u>1 g/0,5 g alle 8 Stunden:</u> <u>1 g/0,5 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3 Durchstechflaschen pro Tag	<u>1 g/0,5 g Pulver</u> 7 Tage: 21 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 21 g/10,5 g
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 1 g/0,5 g dreimal täglich. Der Verbrauch pro Gabe entspricht einer Durchstechflasche à 1 g/0,5 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht drei Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g. Die Behandlungsdauer beträgt sieben Tage [1].

Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21 Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g pro Fall. Bei einer Dosierung von 1 g/0,5 g dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21 g/10,5 g Ceftolozan/Tazobactam bzw. von 21 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 komplizierten Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung 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 akuten Pyelonephritis 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 komplizierten Harnwegsinfektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung 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	Arzneimittel-kosten 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 €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
Ceftolozan/ Tazobactam	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	2.286,59 €	-	-	2.286,59 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung 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 3 g/1,5 g über sieben Behandlungstage beträgt 2,1 Packungen der 1 g/0,5 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 1.088,85 € pro Packung der 1 g/0,5 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2,1 Packungen ergeben sich Kosten von 2.286,59 € pro Fall pro Jahr.

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. Enterobacterales 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 Antiinfektiva-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 einer komplizierten Harnwegsinfektion 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. Somit wird im Regelfall mit einer kalkulierten Behandlung auf Basis des lokalen krankenhausspezifischen Erregerspektrums begonnen [5]. 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) [5, 7].

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. Füssle R. Principles of antimicrobial therapy [Prinzipien der Antibiotikatherapie]. Anästhesiologie & Intensivmedizin. 2011;2011:896-910.
6. Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. Drugs & aging. 2001;18(4):243-54.
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]

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
Komplizierte Harnwegsinfektion, akute Pyelonephritis	1 g Ceftolozan/ 0,5 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	7 Tage

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)*	Komplizierte intraabdominelle Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen, und akute Pyelonephritis**
30 bis 50	500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
15 bis 29	250 mg Ceftolozan/125 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
Hämodialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz	Eine einmalige Initialdosis von 500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg Ceftolozan/50 mg Tazobactam nach 8 Stunden, die während der weiteren Behandlung alle 8 Stunden gegeben wird (an den Hämodialyse-Tagen sollte die Dosis so früh wie möglich nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden).
* 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 Handhabung

Inkompatibilitäten

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).

In klinischen Studien zu komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis war die Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei erwachsenen Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion geringer als bei denen, die zu Studienbeginn eine normale oder leicht eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung zu Behandlungsbeginn sollten während der Behandlung häufig auf jegliche Veränderung der Nierenfunktion überwacht werden und falls notwendig, sollte die Dosis von Ceftolozan/Tazobactam angepasst werden.

Grenzen der klinischen Daten

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

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit komplizierten unteren Harnwegsinfektionen sind begrenzt. In einer randomisierten klinischen Studie mit aktiver Kontrolle hatten 18,2 % (126/693) der mikrobiologisch evaluierbaren (ME) Patienten komplizierte untere Harnwegsinfektionen. Darunter waren 60/126 Patienten, die mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt wurden. Einer dieser 60 Patienten hatte zu Studienbeginn eine Bakteriämie.

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

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 18.09.2015 von der Europäischen Kommission bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen 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 folgendem 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 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 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-, Freigaberegulungen 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 Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (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 wird auf die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika verwiesen [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-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 Freigaberegelungen 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 Abschnittes 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 (Ceftolozane/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 Antiinfektivverordnung 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 komplizierten Harnwegsinfektionen 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 relevant.

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 relevant.

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]