Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 C

Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen

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 26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 85

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Häufigste Erreger laut Punkt-Prävalenzstudie der häufigsten Infektionen in deutschen Krankenhäusern 15

Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Erreger auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems 18

Tabelle 3-3: Therapieempfehlungen bei Carbapenem-resistenten Enterobacterales 23

Tabelle 3-4: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Infektionen mit Gram-negativen Erregern der begrenzten Therapieoption 32

Tabelle 3-5: Anzahl der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern begrenzter Therapieoptionen 33

Tabelle 3-6: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Fälle mit begrenzten Therapieoptionen mit relevanten 4MRGN Erregern 34

Tabelle 3-7: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv Infektionen mit E. coli mit Multiresistenz 4MRGN, K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN , S. marcescens mit Multiresistenz 4MRGN oder P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN für die Jahre 2021 und 2022 35

Tabelle 3-8: Ermittlung der Anteile der Isolate, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam potentiell wirksam ist 36

Tabelle 3-9: Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit Infektionen mit 4MRGN Erregern, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden 37

Tabelle 3-10: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit Infektionen mit 4MRGN Erregern, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden für die Jahre 2023 bis 2027 38

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 39

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 40

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 50

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 51

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 52

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 53

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 55

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 56

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 56

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 57

Tabelle 3-21: Empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 90 ml/min[1,2] 64

Tabelle 3-22: Empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 90 ml/min 64

Tabelle 3-23: Zubereitung der Dosen von Recarbrio® 67

Tabelle 3-24: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen 75

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 84

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien 19
Abbildung 2: Carbapenemasen bei Enterobacterales im zeitlichen Verlauf 2012 bis 2020 21
Abbildung 3: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen 32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
A. baumannii	Acinetobacter baumannii
ABS	Antibiotic Stewardship
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V.
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
AmpR	Ampicillin-Resistenz
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ART	Antiinfektiva, Resistenz und Therapie
ARVIA	ARS und AVS-Integrierte Analyse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWaRe	Access, Watch and Reserve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
CAGR	Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (compound annual growth rate)
CAP	Ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia)
CDAD	Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö
CDC	Center for Disease Control and Prevention
C. freundii	Citrobacter freundii
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated intra-abdominal infections)
CR	Carbapenem-resistent
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CTX	Cefotaxim

Abkürzung	Bedeutung
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated urinary tract infections)
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DEHP	Bis(2-ethylhexyl)phthalat
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V.
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V.
DGKH	Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e. V.
DGPI	Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V.
DRG	Diagnosis Related Groups
DTR	Difficult-to-treat
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
E. cloacae	Enterobacter cloacae
E. coli	Escherichia coli
EK	Einkaufspreis
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Erweitertes Spektrum gegen-Beta-Laktamasen (Extended Spectrum Beta-Lactamasen)
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease)
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EURD	European Union reference date
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia)
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)

Abkürzung	Bedeutung
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IMI	Imipenem
INR	International Normalised Ratio
IU	International Unit
K. aerogenes	Klebsiella aerogenes
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MorbiRSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NDM	Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase
NRZ	Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
OAT	Organische Anionen-Transporter
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
OXA	Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PE	Polyethylen
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
P. mirabilis	Proteus mirabilis
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (periodic safety update report)
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
REL	Relebactam
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	**Bedeutung**
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen
SGB	Sozialgesetzbuch
S. maltophilia	Stenotrophomonas maltophilia
S. marcescens	Serratia marcescens
spp.	Species pluralis
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (ventilator-associated pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
VIM	Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase
VPA	Valproinsäure-Glukuronidmetabolit
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem

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 vom 20.01.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum bestätigt [1]. Somit gilt der Zusatznutzen als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum

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

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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.02.2022]
2. 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 – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004.pdf. [Zugriff am: 09.02.2022]

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.

Bakterielle Infektionen mit Gram-negativen Erregern

Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen – also Patienten, denen aufgrund einer Infektion mit multiresistenten Gram-negativen Erregern keine anderen Therapien zur Verfügung stehen [1]. Die klinische Wirksamkeit bei bestimmten Erregern werden in der Fachinformation unter Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften aufgelistet.

Die Möglichkeit, bakterielle Infektionen behandeln zu können, ist eine der Grundlagen in der modernen Medizin. Besonders bei intraabdominellen Eingriffen, der Transplantationsmedizin als auch der Therapie von Patienten mit malignen Tumoren hat sie einen bedeutenden Stellenwert.

Gram-negative Bakterien sind für einen Großteil der Infektionen auf Intensivstationen verantwortlich, wo sie klar im Zusammenhang mit der Anwendung invasiver Maßnahmen oder chirurgischer Eingriffe entstehen [2]. Zu den bedeutendsten Gram-negativen opportunistischen Krankheitserregern gehören Vertreter der Gruppe der Enterobacterales[1], (Escherichia coli [E. coli], Klebsiella Species pluralis [spp.], Enterobacter spp., Proteus spp., Serratia spp.) und Non-Fermenter (Pseudomonas, Acinetobacter und verwandte Spezies), die eine Vielzahl von Infektionen auslösen können. So sind Pathogene vom Typ E. coli mit 36,8 % die mit Abstand häufigsten Erreger von Harnwegsinfekten; Pseudomonas und Klebsiella sind Erreger der

[1] Im Dokument wird durchgängig von Enterobacterales gesprochen, auch für den Fall, dass die zitierte Primärquelle von Enterobacteriaceae spricht. Dies hat folgenden Hintergrund: 2016 wurden aus der ursprünglichen taxonomischen Familie Enterobacteriaceae mehrere Gattungen herausgelöst und neuen Familien zugeordnet. So gehören die Gattungen Morganella und Proteus nicht weiter zur Familie der Enterobacteriaceae, sondern zur neu gegründeten Familie Morganellaceae. Die ebenfalls neu gegründete Ordnung der Enterobacterales umfasst sowohl die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere taxonomische Familien. Korrekterweise wird Enterobacterales nun verwendet, um alle ursprünglichen Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae einzuschließen. Auch diejenigen, die seit der Reorganisation 2016 nicht mehr zur Familie der Enterobacteriaceae gehören [3].

Pneumonie und auch ca. die Hälfte der Blutstrominfektionen wird durch Gram-negative Erreger ausgelöst [4].

Im Zuge der rasanten Antibiotika-Entwicklung zu Beginn der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts konnten Antibiotika-Klassen, wie die Sulfonamide (1930er Jahre), erste Vertreter der Tetrazykline und Aminoglykoside (1940er und 1950er Jahre) mit Wirksamkeit gegen Gram-negative Erreger entwickelt werden. Erste semisynthetische Penicilline und Cephalosporine kamen in den 1960er Jahren hinzu. Ein weiterer Meilenstein waren in den 1980er Jahren die ersten Beta-Laktam/Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI)-Kombinationen, Cephalosporine der Gruppe 3, Carbapeneme und die Fluorchinolone. All diese Substanzklassen waren zum Zeitpunkt ihrer Markteinführung universell gegen Gram-negative Erreger einsetzbar [4]. Heutzutage sind auch in Deutschland für E. coli, Klebsiella und Pseudomonas Resistenzraten im zweistelligen Prozentbereich gegen Fluorchinolone und Cephalosporine der Gruppe 3 zu beobachten. In Deutschland sind Carbapenem-Resistenzen, insbesondere bei Vertretern der Enterobacterales, aktuell noch eine Rarität [5-8]. In einigen südosteuropäischen Ländern, wie Italien und Griechenland sind die Resistenzraten allerdings deutlich höher, sodass hier für Infektionen mit der Spezies Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) mit hohen zweistelligen Resistenzraten gegen Carbapeneme gerechnet werden muss [9, 10]. Diese zunehmende Prävalenz von Infektionen mit multiresistenten Gram-negativen Erregern, stellt eine ernsthafte weltweite Bedrohung für die Gesundheitssysteme dar [11]. Daten einer veröffentlichten Meta-Analyse verdeutlichen diese Problematik. Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE) haben ein signifikant, ungefähr um den Faktor 3 erhöhtes Sterblichkeitsrisiko. Dieses ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass bei Infektionen durch CRE, die Auswahl der initialen kalkulierten Antibiotika-Therapie häufiger inadäquat ist und somit die Gabe von mikrobiologisch aktiven, also wirksamen Antibiotika bei diesen Infektionen verzögert erfolgt. Des Weiteren erfordert die Behandlung von Infektionen durch CRE in vielen Fällen eine oftmals kombinierte Verwendung von älteren Substanzen, die im Vergleich zu den meisten kommerziell verfügbaren Beta-Laktam-Antibiotika, mit erhöhter Toxizität einhergehen [12].

Häufige Infektionen im Krankenhaus

Nach den Angaben der aktuellsten nationalen Punkt-Prävalenzerhebung des Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) lag unter den hospitalisierten Patienten die Gesamtprävalenz der Patienten mit im Krankenhaus erworbenen Infektionen 2016 bei 4,6 %, wobei der Anteil von Patienten mit Infektionen auf den Intensivstationen am höchsten war. Der Großteil der Infektionen wurde mit 73 % während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes erworben. Zu den häufigsten Infektionen im Krankenhaus zählen mit 24 % Infektionen der unteren Atemwege, postoperative Wundinfektionen (22,4 %), sowie mit 21,6 % Harnwegsinfektionen. Diese drei Infektionen, die alle zu einem hohen Anteil durch Gram-negative Erreger ausgelöst werden können, machen somit über Zweidrittel der Infektionen in deutschen Krankenhäusern aus [13].

Die folgende Tabelle 3-1 liefert einen Überblick über die jeweils häufigsten zehn Spezies, die wichtige Infektionen im Krankenhaus auslösen.

Tabelle 3-1: Häufigste Erreger laut Punkt-Prävalenzstudie der häufigsten Infektionen in deutschen Krankenhäusern

Untere Atemwege	**Postoperative Wundinfektionen**	**Harnwegsinfektion**
Staphylococcus aureus (16,1 %)	Staphylococcus aureus (17,1 %)	Escherichia coli (36,8 %)
Escherichia coli (13,2 %)	Escherichia coli (14,3 %)	Enterococcus faecalis (11,2 %)
Pseudomonas aeruginosa (11,4 %)	Staphylococcus epidermidis (10,6 %)	Klebsiella pneumoniae (8,6 %)
Klebsiella pneumoniae (9,1 %)	Enterococcus faecalis (10,1 %)	Pseudomonas aeruginosa (8,6 %)
Enterobacter cloacae (5,7 %)	Enterococcus faecium (9,8 %)	Proteus mirabilis (5,9 %)
Serratia marcescens (4,7 %)	Pseudomonas aeruginosa (4,9 %)	Enterococcus faecium (5,7 %)
Klebsiella oxytoca (3,8 %)	Enterobacter cloacae (3,5 %)	Enterobacter cloacae (2,3 %)
Proteus mirabilis (3,5 %)	Klebsiella pneumoniae (2,5 %)	Klebsiella oxytoca (1,9 %)
Stenotrophomonas maltophilia (3,5 %)	Proteus mirabilis (2,2 %)	Staphylococcus aureus (1,9 %)
Streptococcus pneumoniae (3,2 %)	Candida albicans (1,9 %)	Staphylococcus epidermidis (1,3 %)
Quelle: [13]		

Bakterielle Entzündungen der unteren Atemwege werden auch als Pneumonien bezeichnet und betreffen überwiegend die Alveolen, das Interstitium und/oder die zuführenden Bronchien [14]. Die Inflammation führt zu lokalen Ventilations-/Perfusionsverteilungsstörungen, die eine manifestierte respiratorische Insuffizienz zur Folge hat. Pneumonien können anhand des Inkubationszeitpunktes in ambulant erworbene Pneumonien (community-acquired pneumonia, CAP) und im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP) unterteilt werden [15, 16]. Bei der CAP erfolgt die Infektion nur in seltenen Fällen durch Enterobacterales, auch Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) sind bei der CAP sehr selten [15]. Als HAP werden solche Pneumonien bezeichnet, die frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftreten und sich nicht bereits vor Hospitalisierung in der Inkubation befanden. Durch die Inkubation während des Krankenhausaufenthaltes ist für diese Infektionen mit einem im Vergleich zur CAP veränderten Erregerspektrum zu rechnen.

Bei intraabdominellen Infektionen, also Infektionen des Bauchraumes, handelt es sich zumeist um postoperative Infektionen [17, 18]. Bei diesen kommt es zu einem Eindringen von Erregern in die im Bauchraum lokalisierten Hohlorgane. Erstreckt sich die Infektion auf das Bauchfell, ist von einer Peritonitis die Rede. Diese wird auch als komplizierte intraabdominelle Infektion bezeichnet und ist nach der Pneumonie die zweithäufigste Ursache für eine Verlegung von Patienten auf die Intensivstation. Hierbei machen Peritonitiden 5,8-10,0 % aller auf der Intensivstation aufgenommenen Patienten und ca. 20 % der Patienten mit Infektionen aus. Appendizitis, Cholezystitis und Darmperforationen (einschließlich Dickdarm, Dünndarm und Gastroduodenal) machen mehr als 80 % aller ambulant erworbenen Infektionen aus [19].

Bei Harnwegsinfektionen (HWI) handelt es sich um symptomatische bakterielle Entzündungen der Harnwege, die durch das Eindringen und die Vermehrung von Mikroorganismen ausgelöst werden [20, 21]. Klinische Symptome können erschwertes, schmerzhaftes und häufiges Wasserlassen, Harndrang, Flankenschmerzen, Druckempfindlichkeit im kostovertebralen Winkel unterhalb der zwölften Rippe, sowie suprapubischer Schmerz oberhalb des Schambeins und Fieber sein. Eine HWI gilt 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 [22]. Komplizierte HWI sind demnach mit einem erhöhten Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf, dem Auftreten von Komplikationen oder initialem Therapieversagen verbunden [20, 23].

Alle diese Infektionen gehen, insbesondere bei verzögertem Therapiebeginn oder inadäquater Initialtherapie, mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher, vor allem wenn sich aus ursprünglich lokalisierten Infektionen systemische Infektionen entwickeln, die nach neuer Definition als Sepsis bezeichnet werden. Daher sollen Patienten mit schweren Infektionen stets auf das Vorliegen einer Sepsis evaluiert werden, um diese frühzeitig zu erkennen und schwerwiegende Folgen zu verhindern bzw. abzuschwächen [22, 24, 25]. Die Sepsis gilt immer als lebensbedrohlicher Zustand, der von einer lokal begrenzten Infektion abzugrenzen ist und mit einer Letalität von bis zu 60 % verbunden ist.

Mikrobiologische Diagnostik

Fundamentale Grundlage für eine zielgerichtete, möglichst erregerspezifische Antibiotikum-Therapie ist die mikrobiologische Diagnostik. Die Entnahme von Probenmaterial ist bei der Verdachtsdiagnose auf Infektionen zur Fokussuche und dem Keimnachweis immer indiziert. Hierfür sollte möglichst vor Beginn der antibiotischen Therapie eine Probenentnahme erfolgen. Dies darf jedoch nicht zu Verzögerungen des Therapiebeginns führen, sodass die adäquate Probengewinnung im klinischen Alltag immer wieder eine große Herausforderung darstellt. Außerdem erfordert der zeitliche Bedarf der mikrobiellen Befundung besonders bei kritisch-kranken Patienten, initial eine kalkulierte Antibiotikatherapie. Die Auswahl des kalkulierten Antibiotikaregimes erfolgt auf Basis einer Abschätzung des individuellen Allgemeinzustands des Patienten und des Risikos für bestimmte Erreger, beispielsweise durch Anamnese und Screening-Maßnahmen bei Aufnahme ins Krankenhaus. Außerdem beruht die rationale Auswahl der kalkulierten Antibiotika-Therapie auf der Kenntnis des Erregerspektrums der jeweiligen Infektion, unter Berücksichtigung der lokalen, regionalen, nationalen und globalen Resistenzrate der jeweiligen Erreger.

Die Befundung durch das Labor erfolgt in Form des sogenannten Antibiogramms, in der Regel nach ca. 48 bis 72 Stunden. Bei Vorliegen des mikrobiellen Befunds sollte eine Re-Evaluation des Patienten stattfinden, die eine Beurteilung des klinischen Verlaufs, Ergebnisse der initialen mikrobiologischen Diagnostik, der radiologischen Verlaufsuntersuchung (bei HAP/ beatmungsassoziierter Pneumonie [ventilator-associated pneumonia, VAP]) und von Biomarkern umfasst [25]. Kann bis zum Zeitpunkt der Re-Evaluation ein ursächlicher Erreger identifiziert werden, sollte eine Umstellung auf eine gezielte Therapie, möglichst mit

verringerter therapeutischer Breite erfolgen (Deeskalationsstrategie) [22, 25, 26]. Eine erneute Probennahme unter einer begonnenen Antibiotika-Therapie, kann bei ausbleibendem klinischem Ansprechen auf die Therapie sinnvoll sein, um einen Erregerwechsel oder eine Pilzinfektion zu dokumentieren. Die Entnahme sollte dann jedoch unmittelbar vor der nächsten Antibiotika-Gabe erfolgen, damit die Antibiotika-Konzentrationen möglichst niedrig sind [27]. Für weitere Details verweisen wir auf den Abschnitt 3.4.5 des hier vorliegenden Dossiers zu ergänzenden Angaben an die Anforderungen an die Diagnostik.

Multiresistente Erreger

Infektionen durch MRE stellen eine weltweite, große Herausforderung dar. Insbesondere bei Gram-negativen Erregern konnte innerhalb der letzten 20 Jahre ein deutlicher Anstieg der Resistenzraten gegenüber den wichtigsten Antibiotika-Klassen, wie Kombinationen von Penicillinen mit 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 Verbrauchs parenteraler Antibiotika- auf Intensivstationen aus [6]. Diese besondere Relevanz gilt sowohl für den Krankenhausbereich insgesamt, wie auch für Häuser der Schwerpunkt- und Maximalversorgung [28]. Erreger mit Resistenzen gegenüber den 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 [29].

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 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) [30].

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

Antibiotika Gruppe	**Leitsubstanz**	**Enterobacterales**		**Pseudomonas aeruginosa**	
		3MRGN	**4MRGN**	**3MRGN**	**4MRGN**
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der vier Antibiotika-Gruppen wirksam S oder I)	R
Cephalosporine der Gruppe 3/4	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S oder I	R		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R

3MRGN: Multiresistente 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 [30]

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 [22, 30].

Während Carbapenem-resistente Enterobacterales immer als 4MRGN definiert sind, ist dies für Pseudomonas aeruginosa (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 [30, 31]. 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. Entscheidend für die Klassifikation als 4MRGN ist hierbei in erster Linie der Phänotyp und nicht unbedingt der zugrundeliegende Resistenzmechanismus.

Überblick über Resistenzmechanismen Gram-negativer Keime

Zumeist sind Resistenzen Gram-negativer Erreger bedingt durch die Aktivität von Beta-Laktamasen, Effluxpumpen, den Verlust oder die Mutation von Porinproteinen, sowie Veränderungen der Zielstruktur (siehe Abbildung 1) [32, 33].

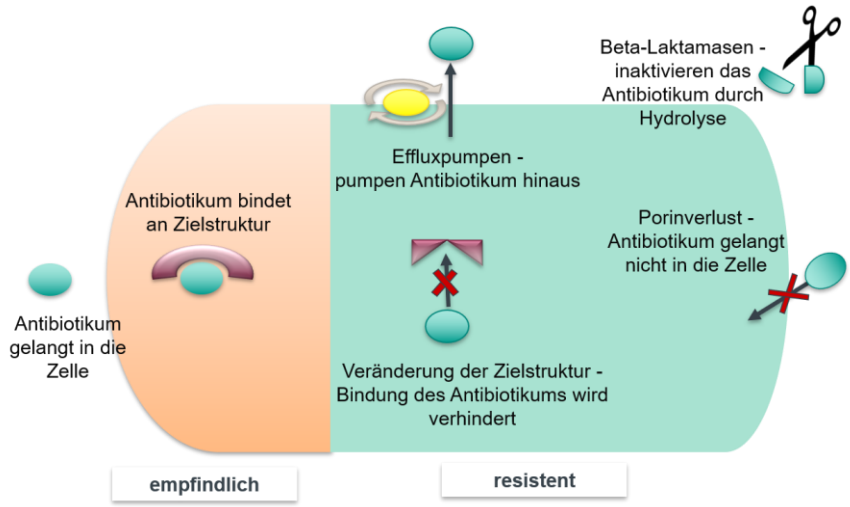

Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien

Quelle: Abbildung modifiziert von MSD nach [32]

Resistenzmechanismen bei Enterobacterales (Escherichia coli/Klebsiella pneumoniae)

Bei Erregern der Spezies E. coli und K. pneumoniae handelt es sich bei diesen Beta-Laktamasen in Deutschland zumeist um Enzyme mit erweitertem Spektrum gegen Beta-Laktamasen (Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBL) vom Typ Cefotaxim (CTX)-M. Seltener handelt es sich um Plasmid-kodierte oder überexprimierte chromosomal-kodierte Beta-Laktamasen der Ambler Klasse C (AmpC)-Enzyme. Letztere sind bei anderen Vertretern der Enterobacterales, die auch zu typischen Erregern der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie zählen, wie Serratia marcescens (S. marcescens) oder Enterobacter spp, deutlich häufiger. Teilweise sind ESBL-produzierende Erreger nach Ergebnis der in-vitro-Testung noch sensibel gegenüber Piperacillin/Tazobactam. Eine kürzlich publizierte prospektive, randomisierte Studie untersuchte den Stellenwert von Piperacillin/Tazobactam vs. Meropenem bei Patienten mit Blutstrominfektionen durch Erreger mit ESBL-Phänotyp (Ceftriaxon-Resistenz). Diese Studie konnte die Nichtunterlegenheit bezüglich des primären Studienendpunktes (30-Tage Letalität) von Piperacillin/Tazobactam vs. Meropenem nicht belegen. Dies unterstreicht den Stellenwert der Carbapeneme in der Therapie von Infektionen durch diese Erreger [34].

Treten ESBL- oder AmpC-Enzyme in Kombination mit einem Porinverlust auf, kann dies durch die verringerten Antibiotika-Konzentrationen auch zu einer Resistenz des Erregers gegen Carbapeneme führen. Außerdem können besonders potente Beta-Laktamasen, sogenannte Carbapenemasen, auch Carbapeneme hydrolysieren und diese so inaktivieren. Carbapenemase-bildende Enterobacterales tragen häufig zusätzlich auch Gene für ESBL- oder AmpC-Enzyme. Unabhängig von den zugrundeliegenden Resistenzmechanismen werden diese Carbapenem-resistenten Enterobacterales nach KRINKO-Klassifikation als 4MRGN bezeichnet. Oftmals beschränkt sich die Resistenz dieser Erreger hierbei nicht auf die vier Klassen der Leitantibiotika, sodass unter den 4MRGN auch sogenannte panresistente Keime zu finden sind [30, 35-37]. Carbapenem-resistente Enterobacterales sind in Deutschland mit 0,4 bis 1 % der Isolate eine absolute Rarität [22, 25].

Resistenzmechanismen von Pseudomonas aeruginosa

Erreger der Spezies P. aeruginosa sind intrinsisch gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent [37, 38]. Bei diesen findet man häufig eine Kombination mehrerer Resistenzmechanismen. Häufig handelt es sich um die erhöhte Expression von Effluxpumpen (MexAB-OprM, MexXY und MexCD-OprJ) und die Überexpression chromosomaler AmpC. Eine verstärkte Expression dieser Resistenzmechanismen, die auch unter Therapie hervorgerufen werden kann, sind häufig auch Basis für zusätzliche Resistenzen gegenüber Antibiotika, gegen die P. aeruginosa natürlicherweise sensibel ist. Des Weiteren können bereits Punktmutationen in den Porinproteinen (insbesondere Porinproteine vom Typ D [OprD]), die bspw. die bevorzugte Eintrittspforte für Carbapeneme darstellen, zu Resistenzen führen [37, 38]. Carbapenemase-bildende Isolate sind mit ca. 20 % unter den Carbapenem-resistenten P. aeruginosa vergleichsweise selten [8].

Prävalenz von Carbapenemasen in Deutschland

Die umfangreichsten deutschen Daten zur Verteilung von Carbapenemase-produzierenden Bakterien als Ursache für jene Resistenz liefert das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger. Dieses bietet zur Abklärung des Verdachts auf Carbapenemasen bei Enterobacterales, Acinetobacter baumannii (A. baumannii) und Pseudomonas eine Detektion von Carbapenemasen an. Die häufigsten Spezies – nach Abzug der Duplikate – unter den Einsendungen waren P. aeruginosa (n = 1.778), K. pneumoniae (n = 1.261), E. coli (n = 726), Enterobacter cloacae (E. cloacae) (n = 560), A. baumannii (n = 346), Klebsiella aerogenes (K. aerogenes) (n = 435), Citrobacter freundii (C. freundii) (n = 243). Unter den Einsendungen war der Anteil der Carbapenemase-Produzenten mit 96,5 % bei A. baumannii am höchsten, bei P. aeruginosa nur bei 20,2 %. Bei den meisten Enterobacterales Spezies (mit Ausnahme von K. aerogenes [3,5 %]) lag der Anteil der Carbapenemase-Produzenten zwischen 35-60 %. Die Daten des NRZ zeigen hierbei ein für Deutschland vielfältiges Bild unterschiedlicher Carbapenemasen. Insgesamt konnten bei den untersuchten Enterobacterales 31 unterschiedliche Carbapenemasen nachgewiesen werden. Die häufigste unter den Enterobacterales nachgewiesene Carbapenemase war vom Typ Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase (OXA)-48, gefolgt von der Metallo-Beta-Laktamase vom Typ Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase (VIM)-1 und der Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC)-2 (siehe Abbildung 2).

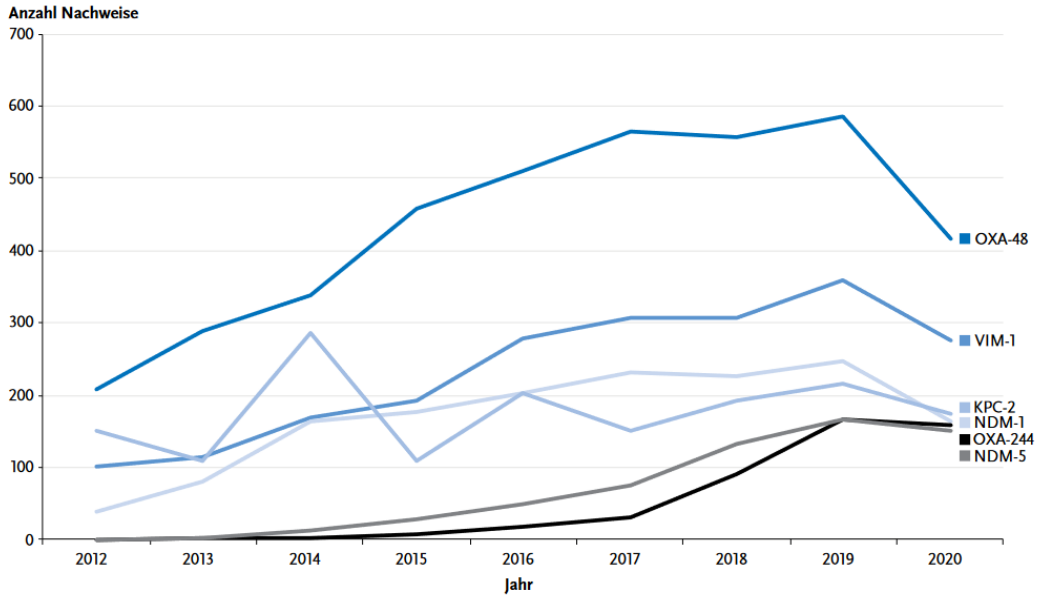

Abbildung 2: Carbapenemasen bei Enterobacterales im zeitlichen Verlauf 2012 bis 2020
KPC: Klebsiella pneumoniae Carbapenemase; NDM: Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase; OXA: Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase; VIM: Verona-Integron-Metallo-beta-Laktamase
Quelle: [8]

Insgesamt bewegt sich die Anzahl der KPC-2-Nachweise durch das NRZ auf einem sehr niedrigen Niveau mit einer Gesamtzahl von 173 (2020) bis 204 (2016). Enzyme vom Typ KPC-3 wurden 2020 in 77 Isolaten nachgewiesen. Zumeist ließen sich die KPC-Enzyme in Vertretern der Spezies K. pneumoniae finden. Allerdings wurden auch in Isolaten von E. coli und C. freundii KPC-2- und KPC-3-Enzyme nachgewiesen Bei den Pseudomonaden waren Carbapenemasen unter den eingesendeten Isolaten mit verringerter Carbapenem-Empfindlichkeit zwar selten, wenn sie nachgewiesen werden konnten, handelte es sich aber fast immer um Metallo-Beta-Laktamasen, zumeist vom Typ VIM-2 (n = 245) [8]. Bei Pseudomonaden führen häufig andere Resistenzmechanismen, wie eine verminderte Permeabilität für Antibiotika, Effluxpumpen, sowie AmpC-Beta-Laktamasen und Kombinationen dieser Mechanismen zu einer verringerten Sensibilität bzw. Resistenz gegenüber Carbapenemen [35]. Bei den eingesendeten Isolaten von A. baumannii wurden zumeist OXA-23 (n = 198), sowie OXA-72 (n = 94) nachgewiesen [8].

Antibiotika-Auswahl und Therapie in der klinischen Praxis

Die Wahl des richtigen Antibiotikums ist eine komplexe Entscheidung. Die Auswahl der jeweiligen kalkulierten Therapie beruht auf der Abschätzung des individuellen Risikos für bestimmte Erreger, sowie möglicherweise vorhandene Antibiotika-Resistenzen sowie einer Risikoabwägung bezüglich der Wahrscheinlichkeit auf MRE. Zusätzlich spielt der Allgemeinzustand des Patienten eine wichtige Rolle für die Auswahl des Antibiotikums und das dabei zu erwartende Sicherheitsprofil der einzusetzenden Substanz, sodass lebensbedrohliche Komplikationen wie Sepsis und sepsisassoziierte Organdysfunktion und die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung berücksichtigt werden müssen [22, 25]. Darüber

hinaus sind auch die lokale Resistenzsituation, potenzielle Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung, sowie auch ökonomische Aspekte der Therapie zu beachten [26, 39].

Aufgrund dieser Komplexität der Entscheidung sollte dem behandelnden Arzt ein Expertenteam für die rationale Antibiotika-Therapie, das sogenannte Antibiotic Stewardship (ABS) Team, unterstützend zur Verfügung stehen. Die Entscheidung, welche kalkulierte Therapie bzw. im Falle einer Re-Evaluation welche gezielte Therapie, angemessen ist und welches Antibiotikum mit welcher Dosierung und Therapiedauer eingesetzt werden soll, sollte laut S3-Leitlinie zum rationalen Antibiotika-Einsatz auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des ABS-Teams basieren [26, 39]. Genauere Angaben zu den Aufgaben des ABS Teams und der Zusammenarbeit innerhalb der Kliniken sind dem Abschnitt 3.4.5 zu entnehmen.

Die Wirksamkeit von Antibiotika ist sowohl vom Erregertypus wie auch der jeweiligen Carbapenemase abhängig. Aufgrund der Diversität der Carbapenemasen in Deutschland ist eine kalkulierte Vorhersage der Wirksamkeit dieser Substanzen auch auf Basis von phänotypischen Sensibilitätsdaten, wie sie in standardmäßigen Antibiogrammen zu finden sind, nicht möglich. Bei Verdacht auf Carbapenemase-produzierende Erreger ist für einen rationalen, gezielten Einsatz dieser Substanzen daher ein gut ausgestattetes mikrobiologisches Labor notwendig, welches in der Lage sein sollte, Carbapenemasen bspw. per Polymerase-Chain Reaction (PCR)-Testung nachzuweisen. Die rationale Auswahl des Therapeutikums sollte dann durch Konsultation mit Experten, wie dem ABS-Team erfolgen [26, 39].

Therapieoptionen, die zumindest in-vitro-Wirksamkeit versprechen, sind Colistin, Tigecyclin, einige Aminoglykoside, Fosfomycin, sowie Ceftazidim/Avibactam. Die deutschen Leitlinien empfehlen den Einsatz von Colistin in Kombinationstherapie. Die Wahl des Kombinationspartners sollte nach Rücksprache mit einem Mikrobiologen oder Infektiologen individuell unter Berücksichtigung von in-vitro-Testung und möglicher Nebenwirkungen erfolgen. Auf Basis limitierter klinischer Daten wird trotz Carbapenem-Resistenz eine Kombinationstherapie unter Einschluss von Carbapenemen, insbesondere bei relativ niedrigen Minimale Hemmkonzentration (MHK)-Werten (≤ 8 mg/l) diskutiert. In der S2k-Leitlinie wird die Kombination aus Colistin und Carbapenem (Empfehlungsgrad A) der Kombination von Colistin mit Tigecyclin und Fosfomycin (Empfehlungsgrad B) vorgezogen (siehe Tabelle 3-3, [22, 25]).

Tabelle 3-3: Therapieempfehlungen bei Carbapenem-resistenten Enterobacterales

Diagnose	Therapieempfehlung	Dosierung/Tag	Therapiedauer	EG
Pneumonie	Meropenem plus Colistin	3x 2 g Ladungsdosis: 9-12 Mio IE Erhaltungsdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h	7-14 Tage	A
	Colistin plus Tigecyclin ggf. plus Fosfomycin	Ladungsdosis: 9-12 Mio IE Erhaltungsdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h Anfangsdosis: 200 mg, danach 100 mg all 12 h 3x 8 g	7-14 Tage	B
Sepsis	Meropenem plus Colistin	3x 2 g Ladungsdosis: 9-12 Mio IE Erhaltungsdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h	7-10 Tage	A
	Colistin plus Fosfomycin ggf. plus Aminoglykosid	Ladungsdosis: 9-12 Mio IE Erhaltungsdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h 3x 8 g hochdosiert als Einmalgabe	7-10 Tage	B
Quelle: [22]				

Ein Einsatz von Ceftazidim/Avibactam wird nur in ausgewählten Fällen, nach Nachweis einer KPC-Carbapenemase empfohlen [22, 25]. Auch in Deutschland sind mehrere Fälle einer Resistenzentwicklung unter Therapie mit Ceftazidim/Avibactam bekannt und beschrieben [40]. Eine Therapieempfehlung für Wundinfektionen und Harnwegsinfektionen durch Carbapenem-resistente Erreger findet sich in der S2k-Leitlinie nur spezifisch für Infektionen durch A. baumannii. Diese ähneln aber den Empfehlungen für Pneumonie und Sepsis und bevorzugen eine Therapie mit Colistin (Empfehlungsgrad A), als Alternative wird Tigecyclin genannt (Empfehlungsgrad B) [22].

Die Empfehlungen zur Therapie von Infektionen durch CRE beruhen aufgrund eines Mangels an prospektiven, randomisierten multizentrischen Studien in der Regel auf Fallserien, Beobachtungsstudien, nicht randomisierten Vergleichsstudien und Expertenmeinungen. Die vorliegenden Daten konzentrieren sich hauptsächlich auf Erfahrungen mit Infektionen durch K. pneumoniae, deren Multiresistenz zumeist auf KPC-, OXA-48- und Metallo-Beta-Laktamasen beruhen [22].

Für neue Substanzen, wie Imipenem/Cilastatin/Relebactam liegen hingegen Daten aus randomisierten Studien zur Effizienz und Sicherheit im Vergleich zu Standardsubstanzen vor [41, 42]. Allerdings werden entsprechend der Leitlinien und nicht zuletzt durch ABS-Maßnahmen, diese neuen Substanzen - wie Imipenem/Cilastatin/Relebactam - im klinischen Alltag ausschließlich als gezielte Eskalation bei Versagen der oben genannten initialen Standardtherapeutika eingesetzt. Amerikanische Therapieempfehlungen von 8/2020 der Infectious Diseases Society of America (IDSA) integrieren Imipenem/Cilastatin/Relebactam bereits in die Auswahl an Therapiemöglichkeiten bei Gram-negativen resistenten Erregern. Hier wird Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei

CR Enterobacterales sowie DTR (difficult to treat) P. aeruginosa Erregern mit Carbapenem-Resistenz sowie KPC-Bildung aufgeführt [43].

Das letzte Update der deutschen Leitlinien zur parenteralen Antibiotikatherapie (S2k Leitlinie) sowie der nosokomialen Pneumonie Therapie (S3 Leitlinie) fand jedoch zu einem Zeitpunkt statt, zu dem Imipenem/Cilastatin/Relebactam noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar war [22, 25].

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 zu erwarten. Zum Zeitpunkt der letzten Updates der Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen waren diese Substanzen zum Teil noch nicht zugelassen [22].

In Bezug auf Infektionen die durch einen 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. Auch wird hierin Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Option von KPC positiven Isolaten bei Carbapenem-resistenten Enterobacterales (CRE) empfohlen [43].

Fazit

Bei den in den Leitlinien dargelegten Therapieempfehlungen gilt es immer, das lokale Erregerspektrum und die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen. So unterliegt die Häufigkeit und somit auch das generelle Risiko für eine Infektion mit einzelnen Erregern und Resistenzen starken regionalen und lokalen Unterschieden, die es in der Substanzauswahl für die antibiotische Therapie zu berücksichtigen gilt [22, 25]. Neben der lokalen Erreger- und Resistenzepidemiologie haben vor allem die patientenindividuellen Risikofaktoren, wie bspw. antibiotische Vortherapien einen entscheidenden Einfluss auf das zu erwartende Erreger- und Resistenzspektrum und somit auf die Auswahl des einzusetzenden Antibiotikums. Um diesen individuellen und lokalen Herausforderungen gerecht zu werden, empfehlen die nationalen Leitlinien je nach Risikokonstellation mehrere möglichst gleichwertige Optionen. Für Patienten mit Risikofaktor(en) für MRE kommen als Therapieoptionen für die kalkulierte Initialtherapie Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Ceftazidim und Imipenem/Cilastatin in Frage. Carbapenem-resistente Enterobacterales sind in Deutschland mit 0,4-1 % der Isolate eine absolute Rarität [22, 25]. In diesen seltenen Fällen sind allerdings die Therapieoptionen äußerst limitiert, sodass von deutschen Leitlinien fast ausschließlich Colistin-basierte Kombinations-Regime empfohlen werden. Diese Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf Fallserien, Beobachtungsstudien und nicht-randomisierten Vergleichsstudien. Für neue Substanzen, wie Imipenem/Relebactam liegen hingegen Daten aus randomisierten Studien zur Effizienz und Sicherheit im Vergleich zu Standardsubstanzen vor. Allerdings werden entsprechend der

Leitlinien und nicht zuletzt durch ABS-Maßnahmen, auch diese Substanzen im klinischen Alltag fast ausschließlich als gezielte Eskalation bei Versagen der oben genannten initialen Therapeutika, im Rahmen patientenindividueller Therapieentscheidungen eine Rolle spielen.

Zielpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [1].

Imipenem/Cilastatin/Relebactam weist klinische Wirksamkeit entsprechend der Fachinformation gegen die folgenden aeroben Gram-negativen Mikroorganismen auf:

- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella pneumoniae
- Pseudomonas aeruginosa
- Serratia marcescens [1].

Gemäß der nicht abschließenden Liste von Carbapenem-resistenten (CR) multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V des RKI ist der Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam für die folgenden Erreger relevant [44]:

- Escherichia coli, CR
- Klebsiella spp., CR
- Pseudomonas aeruginosa, CR

Das Wirkspektrum von Imipenem/Cilastatin/Relebactam richtet sich somit explizit gegen drei der Gram-negativen Erreger, die laut RKI zur Einordnung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind.

Der Erreger Serratia marcescens, CR ist aktuell nicht Bestandteil der Liste von Carbapenem-resistenten multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern des RKI. Da dieser jedoch in der Pathogen-Priority Liste der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit höchster Priorität und hohem ungedecktem Bedarf aufgeführt ist, wird dieser in die Betrachtung aufgenommen. Die Beschränkung auf Serratia marcescens, CR erfolgt im Sinne des Reservestatus auf Erregern, bei denen die Therapiemöglichkeiten besonders limitiert sind [44, 45].

In der Zielpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam wird der Erreger Haemophilus influenzae, AmpR nicht berücksichtigt, da in der Erregerliste des RKI die Behandelbarkeit gemäß WHO-Pathogen-Priority Liste als „ausreichend“ klassifiziert wurde [1, 44, 45].

Die geringe Anzahl an in vitro-Isolaten von E. coli, CR und Klebsiella spp., CR in der Zulassungsstudie, spiegelt dabei die Situation der insgesamt in Deutschland nur sehr selten vorkommenden Carbapenemase - wie der KPC - als Ursache für eine Carbapenem-Resistenz wider. Hier wird auf die vorausgegangene ausführliche Beschreibung der epidemiologischen Zahlen aus dem RKI Bericht von 2021 verwiesen [8]. Ergänzende in-vitro Analysen wie die von Kresken 2021, zeigen ein ähnliches Bild. In einer Untersuchung von 298 E. coli sowie 268 K. pneumoniae Isolaten aus 10 deutschen Kliniken zeigte sich eine Carbapenem-Resistenz bei keinem der E. coli Isolate sowie in nur vier der K. pneumoniae Isolaten unabhängig vom Resistenzmechanismus [46].

Trotz der geringen Anzahl an Isolaten wird Imipenem/Cilastatin/Relebactam in internationalen Therapieempfehlungen als Option bei Nachweis von KPC positiven Isolaten empfohlen, aufgrund seiner in-vitro-Aktivität gegenüber CRE, der klinischen Erfahrung mit Imipenem-Cilastatin, und der Stabilität von Relebactam als Beta-Laktamase Inhibitor [43].

Ein Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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, 26]. Eine weitere Möglichkeit zur Sicherstellung eines zielgerichteten Einsatzes wäre die Einführung eines entsprechenden Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes zur Verwendung von Reserveantibiotika.

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 [47].

Die als "ESKAPE"-Pathogene bekannten Organismen (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa und Enterobacter-Arten) überwiegen in der Resistenz-Epidemie und sind zu einem bedeutenden Problem bei im Krankenhaus erworbenen Infektionen geworden [48, 49]. Die ESKAPE-Organismen sind für eine zunehmende Anzahl von Infektionsausbrüchen in Gesundheitseinrichtungen auf der ganzen Welt verantwortlich [50-59]. Aber auch in Deutschland stellen diese Erreger einen erheblichen Anteil dar [60, 61]. In den letzten zehn Jahren hatte das Auftreten mehrerer hochresistenter Gram-negativer Krankheitserreger, darunter Carbapenem-resistente P. aeruginosa und CRE (vorwiegend KPC), ein besonders besorgniserregendes und eskalierendes globales Gesundheitsproblem aufgeworfen [50, 62]. MRE schränken den Nutzen derzeit verfügbarer Antibiotika stark ein [48]. „Die Anzahl der Patienten, die in Deutschland infolge einer Infektion durch einen MRE sterben, dürfte zurzeit bei ca. 1.000-4.000 pro Jahr liegen – in Analogie zu den Schätzungen des CDC bzw. ECDC und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Inzidenz von MRE in Deutschland geringer ist als in den meisten anderen EU-Ländern und in den USA [60]“. Aufgrund des Fehlens wirksamer und tolerierbarer Antibiotika weisen Infektionen durch Gram-negative Carbapenem-resistente Organismen eine hohe Sterblichkeitsrate auf [63-65].

Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame) gehören in der klinischen Praxis zu den häufigsten verwendeten antimikrobiellen Substanzen. Die Produktion von Beta-Laktamasen ist der wichtigste Mechanismus Gram-negativer Bakterien zur Entwicklung von Resistenzen gegen diese Antibiotika-Klassen. Mit diesem Resistenzmechanismus können sie auch die klinisch wertvollen Carbapenemen sowie die neueren Antibiotika-Generationen wirkungslos machen.

In jüngerer Zeit wurde Colistin mit dem zunehmenden Auftreten signifikanter Carbapenem-resistenter Krankheitserreger weltweit, dem Mangel an zugelassenen Antibiotika gegen diese Infektionen sowie der begrenzten Anzahl von Antiinfektiva in der pharmazeutischen Entwicklung, als letztes Mittel zur Behandlung von Carbapenem-resistenten Infektionen wiederbelebt [66-71]. Polymyxine zeigen Nephrotoxizitätsraten von 43 % bis 60 % und weisen zusätzlich eine klinisch relevante Neurotoxizität auf [72, 73]. Nephrotoxizität scheint jedoch diejenige Nebenwirkung zu sein, die verschreibenden Ärzten am meisten Sorgen bereitet [74].

Doch selbst bei Behandlung mit Last-Resort-Therapien wie Colistin liegen die Sterblichkeitsraten bei kritisch kranken Patienten mit MRE, einschließlich Carbapenem-resistenten Pathogenen, zwischen 16 % und 60 % [75, 76]. Obwohl relativ selten, wird die Resistenz gegen Colistin immer häufiger [77]. Ohne Colistin bleiben nur sehr wenige Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit bakterieller Carbapenem-resistenter Infektion [78].

Es besteht also ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten, deren Einsatz sogar möglich ist, wenn Resistenzen gegenüber Carbapenemen

vorliegen. Folgende Erreger haben dabei sowohl für die WHO die höchste Priorität für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika, als auch werden sie vom RKI als Erreger gewertet, die zur Einordnung eines Medikaments als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V gelistet sind:

- Pseudomonas aeruginosa, CR
- Enterobacterales, CR[2] [44, 45]

In Deutschland sind Resistenzen gegen Carbapeneme bei vielen Erregern, mit Ausnahme von P. aeruginosa, eine absolute Rarität. Laut RKI Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) 2020 betrug die Carbapenem-Resistenz für E. coli 0 % bei Meropenem bzw. Imipenem, für K. pneumoniae 0,4 % bei Meropenem und 0,5 % bei Imipenem, die Meropenem-Resistenz für den A. baumannii Komplex 3,0 % und die Imipenem-Resistenz 3,3 % und die Imipenem-Resistenz für P. aeruginosa 14,8 % und die Meropenem-Resistenz 5,4 % [79].

Um diese Carbapenem-Resistenz zu überwinden, können BLI mit bestehenden Beta-Laktam-Antibiotika der neueren Generation kombiniert werden. BLI schützen Beta-Laktam-Antibiotika vor Hydrolyse durch die Beta-Laktamasen. Beta-Laktamasen lassen sich in vier Ambler-Klassen (A, B, C und D) einteilen, welche die funktionellen Eigenschaften der Enzyme widerspiegeln. Diese Unterschiede zwischen den Klassen, bestimmen auch die Aktivität der Inhibitoren gegen das jeweilige Enzym.

Die Kombination von Beta-Laktamen, inkl. der wichtigen Carbapeneme, mit neuartigen BLI ermöglichen es, die Wirksamkeit etablierter Wirkstoffe mit bekanntem Sicherheitsprofil auch gegen hochresistente Gram-negative Bakterien wiederherzustellen und bietet somit einen vielversprechenden Ansatz zur Eliminierung dieser Erreger. Die Therapie von durch Gram-negative Erreger verursachten Infektionen stellt folglich vor allem aufgrund der häufig auftretenden und sehr effizienten Entwicklung von Antibiotikaresistenzen eine Herausforderung dar.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Imipenem/Cilastatin/Relebactam (IMI/REL) ist die Kombination aus dem niedermolekularen BLI Relebactam und dem Carbapenem Imipenem zusammen mit dem Dehydropeptidase-I-Inhibitor Cilastatin (IMI).

Relebactam (REL) ist ein BLI der neuen Generation. Er ist ein Inhibitor von Enzymen der Ambler-Klassen A und C, wovon folgende Erreger betroffen sein können:

- AmpC produzierende P. aeruginosa und Enterobacterales und
- KPC-produzierende Enterobacterales

[2] Enterobacterales, CR enthält die für die Zielpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam relevanten Erreger K. pneumoniae, E. coli und S. marcescens.

REL wurde zur Anwendung in Kombination mit Beta-Laktam-Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit Gram-negativen Bakterien entwickelt, um die zunehmende Resistenz durch Beta-Laktamasen zu überwinden und die Wirksamkeit der Beta-Laktam Antibiotika-Klasse zu erhalten.

Cilastatin dient zur Hemmung des Nierenenzyms Dehydropeptidase-I, das Imipenem verstoffwechselt und inaktiviert. Dadurch steigt deutlich die Konzentration an antibakteriell wirkendem Imipenem im Körper, was dessen seltenere Einnahme begünstigt.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam sollte entsprechend der Kriterien des ABS zur Behandlung von Infektionen mit Carbapenem-resistenten Gram-negativen Erregern eingesetzt werden (Abschnitt 5.1. der Fachinformation [1]). Hier stellt Imipenem/Cilastatin/Relebactam eine wertvolle Behandlungsoption, dar. Hierbei handelt es sich um einen zwar in Deutschland noch seltenen, aber zunehmend häufiger im Krankenhaus auftretenden Erreger mit hohem Mortalitätsrisiko [63-65]. Gerade bei Hochrisiko-Patienten mit hohem Letalitätsrisiko, wie es bei Patienten mit KPC vorliegt, hängt das Überleben u. a. stark von der Verfügbarkeit einer sicheren Therapieoption ab [80].

Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam in MRE

Ein Einsatz von Reservesubstanzen, wie Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist nur in Ausnahmefällen, wie z. B. dem Versagen der initialen Therapie, zu erwarten. Hierbei wird es sich um gezielte, patientenindividuelle Therapien handeln basierend auf dem diagnostischen Nachweis einer Resistenz gegen Carbapeneme. Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist im Therapiealgorhythmus als Eskalationstherapie nach nachgewiesener Carbapenem-Resistenz noch hinter diesen Substanzen einzustufen. Daher wurden in-vitro- Wirksamkeitsdaten zu Imipenem/Cilastatin/Relebactam auf Basis deutscher Erregerisolate in dem gesonderten Studienprojekt durch Kresken erhoben. Hier wurden im Rahmen des Routinebetriebs an deutschen Krankenhäusern klinische Isolate gesammelt und in einem Zentrallabor auf die Empfindlichkeit gegenüber Imipenem/Cilastatin/Relebactam und der laut deutschen Leitlinien [22, 25] in den jeweiligen Anwendungsgebieten empfohlenen Antibiotika getestet [81]. Die Studie wurde an 10 über Deutschland verteilten Zentren durchgeführt.

Bei Betrachtung der Resistenzraten der Imipenem- und Meropenem-resistenten P. aeruginosa Isolate, zeigte sich gegenüber Imipenem/Cilastatin/Relebactam neben Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam und Colistin die niedrigste Resistenzrate unter den untersuchten Antibiotika. Gegenüber K. pneumoniae Isolaten mit Resistenzen gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen lagen die Resistenzraten zusammen mit Imipenem/Cilastatin und Ceftazidim/Avibactam am niedrigsten. Keines der E. coli Isolate mit Resistenzen gegenüber 3. Generations- Cephalosporinen war resistent gegenüber Imipenem/Cilastatin/Relebactam. In den fünf untersuchten Carbapenem-resistenten K. pneumoniae Isolaten, lag die Resistenzrate gegenüber Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei 60 % und war somit vergleichbar mit den anderen getesteten Antibiotika [81]. Auch hier gibt die geringe Anzahl an CR Enterobacterales die generell in Deutschland extrem niedrige Gesamtprävalenz CR-Enterobacterales wieder [44].

Daten zur klinischen Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam in MRE liegen aus der Motsch et al. publizierten randomisierten, doppelblinden, vergleichenden Phase-III- Studie RESTORE-IMI-I vor [41]. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam im Vergleich zu Colistin + Imipenem/Cilastatin bei Patienten mit Imipenem resistenter bakterieller Infektion untersucht.

Fazit

Imipenem/Cilastatin/Relebactam kann durch die Kombination aus Imipenem/Cilastatin und dem neuen BLI Relebactam den bestehenden, hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen aufgrund von Carbapenem-resistenten Infektionen decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Wirksamkeit gegen drei Carbepenem-resistente Gram-negative Erreger (E. coli, CR; Klebsiella spp., CR; P. aeruginosa, CR), die laut RKI zur Einordnung von Imipenem/Relebactam/Cilastatin als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind [44].
- Wirksamkeit gegen den Erreger S. marcescens, CR als einer der drei als kritisch eingestuften Erreger gemäß der WHO-Pathogen-Priority Liste

Imipenem/Cilastatin/Relebactam erfüllt die Kriterien des RKI und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum anerkannt [82].

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 Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen anhand von Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank

Aufgrund fehlender Literatur zu aktuellen nationalen Daten erfolgt die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei

Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen 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 [83]. Somit bildet die DADB eine geeignete Grundlage für Analysen und dementsprechend für die Herleitung der Inzidenz bzw. Prävalenz für Imipenem/Cilastatin/Relebactam im Anwendungsgebiet der Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen.

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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam für die Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen erfolgte in vier wesentlichen Schritten, die in Abbildung 3 dargestellt sind.

Abbildung 3: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen

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

Quelle: Eigene Darstellung von MSD

Schritt 1: Eingrenzung auf Erreger mit begrenzten Therapieoptionen

Grundlage der Analyse stellte die Anzahl der DADB-Versicherten im jeweiligen Berichtsjahr dar. Die Analyse untersucht wie häufig Infektionen mit aerobem Erreger mit Multiresistenz 4MRGN durch ICD-10 Kodierung erfasst wurden, da für diese Erreger nur noch begrenzte Therapieoptionen bestehen. 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 Infektionen mit Gram-negativen Erregern der begrenzten Therapieoption

ICD-10 Code	Bezeichnung
U81.40	Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN
U81.41	Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN
U81.42	Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN
U81.43	Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN
U81.44	Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN
U81.45	Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN
U81.46	Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN
U81.47	Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN
U81.48	Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN
U81.50	Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN

ICD-10 Code	Bezeichnung
U81.51	Acinetobacter-baumannii-Gruppe mit Multiresistenz 4MRGN
4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10	

Im Jahr 2020 traten in der DADB Stichprobe 192 Infektionen auf mit Erregern mit 4MRGN Resistenz. Für die GKV-Population entspricht dies 5.238 Fällen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern begrenzter Therapieoptionen

	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 Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen	218	255	233	192
Anzahl der erwachsenen Patienten mit Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen in der GKV	6.222[a]	6.930[a]	6.114[a]	5.238[a]
Hinweis: Die Berechnungen erfolgen mit nicht gerundeten Zahlen. 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: [84]				

Schritt 2: Eingrenzung 4MRGN Erreger selektiert nach klinischer Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam gemäß Fachinformation

Eine antibiotische Therapie erfolgt grundsätzlich erregerspezifisch In einem weiteren Schritt wurde somit eine Eingrenzung auf die Erreger vorgenommen, für die für Imipenem/Cilastatin/Relebactam gemäß Fachinformation eine klinische Wirksamkeit nachgewiesen wurde, und für die gemäß der nicht abschließenden Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger des RKI unzureichende Therapiealternativen bestehen [1, 44]. Die zugehörigen relevanten erregerspezifischen ICD-10 Codes sind in Tabelle 3-6 abgebildet.

Tabelle 3-6: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Fälle mit begrenzten Therapieoptionen mit relevanten 4MRGN Erregern

	2017	**2018**	**2019**	**2020**
U81.40 – E. coli mit Multiresistenz 4MRGN	44[a]	33[a]	28[a]	30[a]
Infektionen mit E. coli mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV	1.360[b]	1.002[b]	768[b]	899[b]
U81.41 – K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN	21[a]	39[a]	27[a]	26[a]
Infektionen mit K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV	693[b]	1.089[b]	704[b]	680[b]
U81.46 – S. marcescens mit Multiresistenz 4MRGN	3[a]	3[a]	5[a]	10[a]
Infektionen mit S. marcescens mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV	101[b]	91[b]	133[b]	274[b]
U81.50 – P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	111[a]	130[a]	120[a]	92[a]
Infektionen mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV	2.965[b]	3.403[b]	3.067[b]	2.463[b]

Hinweis: Die Berechnungen erfolgen mit nicht gerundeten Zahlen.

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; E. coli: Escherichia coli; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; S. marcescens: Serratia marcescens

Quelle: [84]

Im Jahr 2020 traten in der DADB Stichprobe 30 Infektionen durch E. coli mit Multiresistenz 4MRGN, 26 Infektionen durch K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN, 10 Infektionen durch S. marcescens mit Multiresistenz 4MRGN und 92 Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN auf. Für die GKV-Population entspricht dies jeweils 899, 680, 274 bzw. 2.463 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 erregerspezifischen Fallzahlen aus Schritt 2 (siehe Tabelle 3-4).

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 [85, 86]. Für Patienten mit einer Infektion mit E. coli mit Multiresistenz 4MRGN, K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN, S. marcescens mit Multiresistenz 4MRGN oder P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN ergeben dies somit für das Jahr 2022 4.106 Fälle in der GKV-Population.

Tabelle 3-7: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv Infektionen mit E. coli mit Multiresistenz 4MRGN, K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN , S. marcescens mit Multiresistenz 4MRGN oder P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN für die Jahre 2021 und 2022

Erreger	**GKV-Population**	
	2021	**2022**
E. coli mit Multiresistenz 4MRGN[a]	675	507
K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN[b]	685	690
S. marcescens mit Multiresistenz 4MRGN[c]	315	362
P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN[d]	2.505	2.547
Gesamt	4.180	4.106

Hinweis: Die Berechnungen erfolgen mit nicht gerundeten Zahlen.

a: Ermittelte CAGR -24,87 %

b: Ermittelte CAGR 0,80 %

c: Ermittelte CAGR 14,78 %

d: Ermittelte CAGR 1,69 %

4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; E. coli: Escherichia coli; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; S. marcescens: Serratia marcescens

Quelle: [84]

Schritt 4: Eingrenzung auf 4MRGN Erreger, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden (inkl. der Carbapenemase KPC)

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 [8, 87-89]. Bei den für Imipenem/Cilastatin/Relebactam relevanten Erregern stellte sich für das Jahr 2020 folgende Situation dar. Von 726 getesteten E. coli-Isolaten erwiesen sich 460 Isolate als Carbapenemase-produzierend. Bei 25 dieser Isolate konnte KPC-2 und bei 9 Isolaten KPC-3 nachgewiesen werden. Bei 1.261 getesteten K. pneumoniae-Isolaten gehörten von den 533 Carbapenemase-produzierenden Isolaten 75 zu den KPC-2 und 60 zu den KPC-3 [8]. Für die nachfolgende

Berechnung wird davon ausgegangen, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam vorwiegend bei E. coli bzw. K. pneumoniae mit KPC (KPC-2 und KPC-3) sowie bei Infektionen mit nicht Carbapenemase-produzierenden Carbapenem-resistenten E. coli bzw. K. pneumoniae eingesetzt wird (siehe Modul 2). Bei 360 (20,2 %) der 1.778 P. aeruginosa-Isolaten wurde eine Carbapenemase festgestellt, am häufigsten die Metallo-Beta-Laktamase VIM-2 [8], wobei Isolate mit diesem Resistenzmechanismus nicht sensibel gegenüber Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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 Relebactam wirksam ist (siehe Abschnitt 3.2.1). Isolate des Erregers S. marcescens werden in den jährlichen Berichten des NRZ nicht beschrieben, sodass keine Aussage zum Anteil der Carbapenemase produzierenden Isolate getroffen werden kann. Es wird die Annahme getroffen, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei 100 % der Infektionen mit S. marcescens wirksam ist, auch wenn es sich hierbei um eine Überschätzung handelt. Um eventuelle Schwankungen zu berücksichtigen, werden die anhand der jährlichen Berichte von 2017-2020 ermittelten Anteile der für Imipenem/Cilastatin/Relebactam relevanten Erreger 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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam potentiell wirksam ist

	Anteil der Isolate gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam potentiell wirksam ist			
	2017	2018	2019[a]	2020
E. coli	48,5 %[b]	48,4 %	38,9 %	41,3 %
K. pneumoniae	58,5 %	60,0 %	56,9 %	68,4 %
S. marcescens[c]	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
P. aeruginosa	72,5 %	75,1 %	81,4 %	79,8 %

a: Da in der Aufschlüsselung der Carbapenemasen für das Jahr 2019 abweichend zu den anderen Jahresberichten keine Angaben für KPC-3 enthalten sind, werden die Angaben für nachfolgende Berechnungen nicht berücksichtigt [8, 87-89].

b: Beispielhafte Herleitung: 596 Isolate/289 Isolate, 289 Isolate = 596 getestete Isolate - 328 Carbapenemase produzierende Isolate + 16 Isolate mit KPC-2 + 5 Isolate mit KPC-3. Die Berechnung erfolgte analog für die weiteren in der Tabelle dargestellten Anteile.

c: Für S. marcescens liegen keine Angaben zum Anteil der Carbapenemasen-produzierenden Isolate vor. Deswegen wird von einem Anteil von 100 % ausgegangen.

E. coli: Escherichia coli; KPC: Klebsiella pneumoniae Carbapenemase; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; S. marcescens: Serratia marcescens

Tabelle 3-9: Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit Infektionen mit 4MRGN Erregern, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden

	2022	
	Min.	**Max.**
Infektionen mit E. coli mit Multiresistenz 4MRGN	507	
Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei 41,3-48,5 %[a]	210	246
Infektionen mit K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN	690	
Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei 58,5-68,4 %[a]	404	472
Infektionen mit S. marcescens mit Multiresistenz 4MRGN	362	
Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei 100 %	362	362
Infektionen mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	2.547	
Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei 72,5-79,8 %[a]	1.845	2.031
Erwachsene Patienten in der GKV mit Infektionen mit 4MRGN Erregern, deren Resistenzmechanismus durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt ist	**2.821**	**3.111**

Hinweis: Die Berechnungen erfolgen mit nicht gerundeten Zahlen.

a: Angabe des minimalen und maximalen Anteils der Isolate gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam potentiell wirksam ist

4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; E. coli: Escherichia coli; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; S. marcescens: Serratia marcescens

Quelle: [84]

Im Jahr 2022 werden 2.821-3.111 Infektionen durch Erreger mit Multiresistenz 4MRGN verursacht, gegen deren Resistenzmechanismus eine Behandlung mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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 Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen 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 [84].

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

Tabelle 3-10: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit Infektionen mit 4MRGN Erregern, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden für die Jahre 2023 bis 2027

Jahr	**GKV-Population**	
	Min.	**Max.**
2023	2.857	3.143
2024	2.915	3.198
2025	2.993	3.274
2026	3.088	3.370
2027	3.202	3.484
Hinweis: Die Berechnungen erfolgen mit nicht gerundeten Zahlen. GKV: Gesetzliche Krankenkasse Quelle: [84]		

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)**
Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)	3.201-3.530[a,b]	2.821-3.111[b]
a: Berechnung auf Grundlage eines GKV-Anteils an der Gesamtbevölkerung von 88,12 % b: Es ist davon auszugehen, dass in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete A und B ebenfalls Patienten mit begrenzten Therapieoptionen enthalten sind und sich die Populationen überschneiden. 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 Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen bei Erwachsenen 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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam für das Anwendungsgebiet der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen bei Erwachsenen ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Die in Tabelle 3-11 angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation entspricht der Fallzahl der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen bei Erwachsenen, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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**
Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)	Erwachsene mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.	2.821-3.111[a]
a: Es ist davon auszugehen, dass in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete A und B ebenfalls Patienten mit begrenzten Therapieoptionen enthalten sind und sich die Populationen überschneiden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, VerfO: Verfahrensordnung			

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

Mit dem Beschluss vom 20.01.2022 hat der G-BA die Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum bestätigt [90]. Somit gilt der Zusatznutzen 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

Die Beschreibung der Resistenzsituation erfolgte auf Basis der Ergebnisse verschiedener Surveillance-Programme, einschließlich der PEG-Resistenzstudie 2016 [13] und dem Surveillance-Programm des RKI [8, 79, 87-89] mit Fokus auf die deutsche Versorgungsstruktur.

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam [1].

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 Infektionen mit aeroben Erreger mit Multiresistenz 4MRGN 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 [84-86].

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 [84].

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 Recarbrio® 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November. 2020.
2. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med. 2010;362(19):1804-13.
3. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales'. International journal of systematic and evolutionary microbiology. 2016;66(12):5575-99.
4. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. Korean J Intern Med. 2012;27(2):128-42.
5. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B. PEG-Resistenzstudie: Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. aus dem Jahre 2013. [Abschlussbericht – Teilprojekt H]. 2016. (04.02.2020). Verfügbar unter: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/Abschlussbericht_PEG_Resistenzstzudie_2013_Teilprojekt_H.pdf. [Zugriff am: 21.10.2021]
6. 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.
7. Robert Koch-Institut. Antibiotika Resistenz Surveillance. 2020; Verfügbar unter: https://ars.rki.de/.
8. 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]
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data. Executive summary. 2021. Verfügbar unter: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Surveillance-antimicrobial-resistance-in-Europe-2020.pdf. [Zugriff am: 10.02.2022]
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. 2019. Verfügbar unter: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf. [Zugriff am: 21.10.2021]
11. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, Amin AN. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. Microb Drug Resist. 2016;22(5):412-31.
12. Akova M, Daikos GL, Tzouvelekis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect. 2012;18(5):439-48.
13. 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]
14. Ewig S, Philipou S. Kapitel 3: Pathologie der nosokomialen Pneumonie Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 15-21.
15. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016. Pneumologie. 2016;70(3):151-200.
16. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. The Lancet Infectious diseases. 2010;10(4):279-87.
17. Bodmann K-F. Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. Der Chirurg. 2010;81(1):38-49.
18. Thalhammer F, Grisold, Hörmann C, Krafft P, Krause R, Lass-Flörl C, et al. Consensus Statement Intraabdominelle Infektionen. Österreichische ÄrzteZeitung. 2011;2011(Supplementum):1-8.
19. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, Eckmann C, Eggimann P, Guirao X, et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. Intensive Care Med. 2016;42(8):1234-47.
20. 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/053-001l_Brennen%20Wasserlassen_Langversion_29-08-18.pdf. [Zugriff am: 04.02.2020]
21. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber K, Weidner W. Harnwegsinfektionen. Aktuelle Urologie. 2014;45(2):135-45; quiz 46.
22. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
23. Sester U. Harnwegsinfektionen. Der Nephrologe. 2012;7(4):289-97.
24. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
25. 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]

26. 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]
27. Weißgerber P. Mikrobiologische Diagnostik und Infektiologie. In: Schulz-Stübner S, (Hrsg.). Repetitorium Krankenhaushygiene, hygienebeauftragter Arzt und ABS-beauftragter Arzt. Springer, Berlin, Heidelberg 2017.
28. Robert Koch-Institut. Antibiotika Verbrauch Surveillance. 2022 [17.03.2022]; Verfügbar unter: https://avs.rki.de/.
29. 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.
30. 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.
31. 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]
32. 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.
33. 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.
34. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. Journal of the American Medical Association. 2018;320(10):984-94.
35. Mischnik A, Kaase M, Lübbert C, Seifert H, Kern WV. Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2015;140(03):172-6.
36. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiology Spectrum. 2016;4(2):1-37.
37. 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.
38. 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.
39. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clinical Microbiology Reviews. 2005;18(4):638-56.

40. Göttig S, Frank D, Mungo E, Nolte A, Hogardt M, Besier S, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in KPC-3-producing Klebsiella pneumoniae in vivo. J Antimicrob Chemother. 2019;74(11):3211-6.
41. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Koksal 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.
42. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). Clin Infect Dis. 2021;73(11):e4539-e48.
43. 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 (DTR P. 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]
44. 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]
45. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. Verfügbar unter: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. [Zugriff am: 02.03.2022]
46. Kresken M., Wohlfarth E, Wichelhaus TA, Pfennigwerth N, Gatermann SG, Seifert H, et al. Multidrug resistance in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa and susceptibility to four last resort antimicrobials. 2021.
47. 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]
48. 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.
49. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. J Infect Dis. 2008;197(8):1079-81.
50. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(1):1-12.
51. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, et al. Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within

ST384 and ST388 Klebsiella pneumoniae clones in Spain. J Antimicrob Chemother. 2010;65(8):1608-14.
52. Giani T, D'Andrea MM, Pecile P, Borgianni L, Nicoletti P, Tonelli F, et al. Emergence in Italy of Klebsiella pneumoniae sequence type 258 producing KPC-3 Carbapenemase. J Clin Microbiol. 2009;47(11):3793-4.
53. Haller S, Kramer R, Becker K, Bohnert JA, Eckmanns T, Hans JB, et al. Extensively drug-resistant Klebsiella pneumoniae ST307 outbreak, north-eastern Germany, June to October 2019. Euro Surveill. 2019;24(50).
54. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis. 2010;10(9):597-602.
55. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis. 2009;9(4):228-36.
56. Osterblad M, Kirveskari J, Koskela S, Tissari P, Vuorenoja K, Hakanen AJ, et al. First isolations of KPC-2-carrying ST258 Klebsiella pneumoniae strains in Finland, June and August 2009. Euro Surveill. 2009;14(40).
57. Roche C, Cotter M, N OC, Crowley B. First identification of class A carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in the Republic of Ireland. Euro Surveill. 2009;14(13).
58. Toth A, Damjanova I, Puskas E, Janvari L, Farkas M, Dobak A, et al. Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae ST258 clone in Hungary. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29(7):765-9.
59. Wendt C, Schutt S, Dalpke AH, Konrad M, Mieth M, Trierweiler-Hauke B, et al. First outbreak of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing K. pneumoniae in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29(5):563-70.
60. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H, et al. Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern – Häufigkeit und Sterblichkeit. Dtsch Med Wochenschr. 2016;141(06):421-6.
61. Maechler F, Peña Diaz LA, Schröder C, Geffers C, Behnke M, Gastmeier P. Prevalence of carbapenem-resistant organisms and other Gram-negative MDRO in German ICUs: first results from the national nosocomial infection surveillance system (KISS). Infection. 2015;43(2):163-8.
62. Chopra I, Schofield C, Everett M, O'Neill A, Miller K, Wilcox M, et al. Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. Lancet Infect Dis. 2008;8(2):133-9.
63. Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, Bartels M, et al. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing Klebsiella pneumoniae is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. Infection. 2014;42(2):309-16.
64. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis. Open Forum Infectious Diseases. 2018;5(7).
65. Ramos-Castañeda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldaña-Campos JC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC Klebsiella pneumoniae infections. J Infect. 2018;76(5):438-48.

66. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Int J Antimicrob Agents. 2010;35(3):297-300.
67. Hachem RY, Chemaly RF, Ahmar CA, Jiang Y, Boktour MR, Rjaili GA, et al. Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in cancer patients. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(6):1905-11.
68. Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, Akrout M, Ketata W, Chelly H, et al. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. Int J Antimicrob Agents. 2006;28(4):366-9.
69. Montero M, Horcajada JP, Sorli L, Alvarez-Lerma F, Grau S, Riu M, et al. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections. Infection. 2009;37(5):461-5.
70. Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowers M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. J Antimicrob Chemother. 2010;65(5):1019-27.
71. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejia B, Cobo J, Fortun J, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. J Infect. 2008;56(3):185-90.
72. Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V, Haynes LJ, Calfee DP, Yin MT. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. J Infect. 2012;65(1):80-7.
73. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. Clin Infect Dis. 2011;53(9):879-84.
74. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. Curr Opin Infect Dis. 2009;22(6):535-43.
75. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. Crit Care. 2003;7(5):R78-83.
76. Reina R, Estenssoro E, Sáenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, et al. Safety and efficacy of colistin in Acinetobacter and Pseudomonas infections: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2005;31(8):1058-65.
77. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(8):917-34.
78. Lübbert C. Epidemiologie und Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) in Deutschland. Arzneiverordnung in der Praxis. 2016;Band 43(Heft 2):80-91.
79. Robert Koch-Institut. Antibiotika Resistenz Surveillance - Datenstand 21.03.2022. 2022 [21.03.2022]; Verfügbar unter: https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx.
80. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med. 1996;22(5):387-94.
81. Kresken M. Comparative in vitro activity of imipenem-relebactam against Gram-negative pathogens recovered from hospitalized patients in Germany. 2020.
82. 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 – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar

unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004.pdf. [Zugriff am: 09.02.2022]
83. 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]
84. MSD Sharp & Dohme GmbH. Herleitung der Zielpopulation - Recarbrio®. 2022.
85. 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]
86. 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.
87. 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]
88. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 31 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Heallth. 2019. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/31_19.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.03.2022]
89. 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]
90. 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 – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.02.2022]

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 3.2.5). 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)[a]	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[b]**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)[c]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Erwachsene mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	0,5 g/0,5 g/ 0,25 g alle sechs Stunden	1[a]	5-14 Tage
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: 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. Quelle: [1]				

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: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-13 für Imipenem/Cilastatin/Relebactam entsprechen der Empfehlung der Fachinformation [1].

Imipenem/Cilastatin/Relebactam wird bei Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen, in einer Dosierung von 0,5 g/0,5 g/0,25 g alle sechs Stunden als intravenöse Infusion mit einer Infusionsdauer von 30 Minuten verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt 5-14 Tage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der

Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)[a]	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[b]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Imipenem/Cilastatin/ Relebactam	Erwachsene mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	0,5 g/0,5 g/0,25 g alle sechs Stunden	5-14 Tage
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. Quelle: [1]			

Anzahl der Behandlungstage pro Fall pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Imipenem/Cilastatin/Relebactam wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt 5-14 Tage [1]. Bei bakteriellen Infektionen mit Antibiotika-Behandlung wird von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Daher beschränkt sich die Anzahl der Behandlungen pro Fall pro Jahr auf eine Behandlung.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[b]**	**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)[c]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Erwachsene mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	5-14 Tage	**2 g/2 g/1 g Tagesdosis** 0,5 g/0,5 g/0,25 g alle sechs Stunden: 0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 4 Durchstechflaschen pro Tag	0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver 5 Tage: 20 Durchstechflaschen 14 Tage: 56 Durchstechflaschen Jahresdurchschnitts-verbrauch: 10 g/10 g/5 g bis 28 g/28 g/14 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: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

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

Die empfohlene Dosierung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam beträgt 0,5 g/0,5 g/0,25 g viermal täglich. Der Verbrauch pro Gabe entspricht einer Durchstechflasche à 0,5 g/0,5 g/0,25 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht vier Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 g. Die Behandlungsdauer beträgt 5-14 Tage [1].

Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 20 Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 g pro Fall. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 56 Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 g

pro Fall. Bei einer Dosierung von 0,5 g/0,5 g/0,25 g viermal täglich und einer Behandlungsdauer von 5-14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 10 g/10 g/5 g bis 28 g/28 g/14 g Imipenem/Cilastatin/Relebactam bzw. von 20 bis 56 Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 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[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Imipenem/Cilastatin/ Relebactam	PZN: 16836373 7.065,63 €[a] (Recarbrio® 0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat; 25 Stück)	7.065,63 €[a]
a: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 %. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Stand der LAUER-TAXE: 01.03.2022		

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

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

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 5.937,50 € für eine Packung von Recarbrio® mit je 25 Stück 0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Stand 01.03.2022). Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer für eine Packung mit je 25 Stück 0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates ergeben sich Kosten für die GKV von 7.065,63 €.

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 Abschnitt3.2.5). 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**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Imipenem/Cilastatin/ Relebactam	Erwachsene mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	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: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Die Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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 von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern 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**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Imipenem/Cilastatin/Relebactam	Erwachsene mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [1]			

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

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 Vergleichs-therapie)	**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**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Erwachsene mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	5.652,50 €- 15.827,00 €	-	-	5.652,50 €- 15.827,00 €
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: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 2 g/2 g/1 g über fünf Behandlungstage beträgt 0,8 Packungen der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem

GKV-relevanten Preis von 7.065,63 € pro Packung der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 0,8 Packungen ergeben sich Kosten von 5.652,50 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer Tagesdosis von 2 g/2 g/1 g über 14 Behandlungstage beträgt 2,24 Packungen der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 7.065,63 € pro Packung der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2,24 Packungen ergeben sich Kosten von 15.827,00 € 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.

Versorgungskontext

Mit dem Beschluss vom 20.01.2022 hat der G-BA die Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum bestätigt [3].

Als Reserveantibiotikum wird Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei potenziell schwerwiegenden Infektionen angewendet und kommt daher ausschließlich im stationären Bereich zum Einsatz, wenn aufgrund von Resistenzen die Therapiealternativen begrenzt sind. Unter Berücksichtigung der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam trifft dies auf Infektionen mit den folgenden Erregern, wie in 3.2.3 dargestellt, zu:

- Escherichia coli, CR
- Klebsiella pneumoniae, CR
- Pseudomonas aeruginosa, CR
- Serratia marcescens, CR

Bei Vorliegen von CR Enterobacterales und nicht bekanntem Resistenzmechanismus ist zu erwarten, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam nicht kalkuliert eingesetzt wird, aufgrund der auch 2019 in Deutschland gemäß RKI-Bericht am häufigsten vorkommenden Carbapenemase

Oxa-48 (n=599). Dies lässt erwarten, dass Therapieoptionen wie Ceftazidim/Avibactam als auch Cefiderocol in der kalkulierten Therapie bevorzugt werden, aufgrund ihrer Wirksamkeit gegenüber Oxa-48 und KPC [4-6].

Imipenem/Cilastatin/Relebactam hingegen bietet aufgrund dessen schmäleren Wirkspektrums eine gezielte Therapieoption gegenüber Erregern mit Nachweis von KPC [7]. Trotz der geringen Anzahl an Isolaten wird Imipenem/Cilastatin/Relebactam in internationalen Therapieempfehlungen als Option bei Nachweis von KPC positiven Isolaten empfohlen, aufgrund seiner in vitro Aktivität gegenüber CRE, der klinischen Erfahrung mit Imipenem-Cilastatin und der Stabilität von Relebactam als BLI [7].

Aufgrund der klinischen Erfahrung der Ärzte in den vergangenen Jahren mit Ceftolozan/Tazobactam, als auch Ceftazidim/Avibactam, ist davon auszugehen, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam trotz seiner hohen Wirksamkeit bei Carbapenem-resistenten Pseudomonaden daher primär bei multiresistenten KPC bedingten CRE und P. aeruginosa eingesetzt werden wird. Diese wiederum sind – wie bereits in den vorausgehenden Abschnitten ausführlich beschrieben – in Deutschland eine Rarität. Eine KPC-assoziierte Carbapenemresistenz kam 2020 bei P. aeruginosa gar nicht, und bei Enterobacterales 173 mal über alle Erkrankungen mit Carbapenem-Resistenz hinweg vor [8].

Verbrauchszahlen des AVS Antiinfektiva-Report des RKI liegen aufgrund dessen, dass Recarbrio® erst seit 2021 in Deutschland erhältlich ist, nicht vor.

Seit der Einführung von Recarbrio® im Juni 2021 wurden bis Januar 2022 142 Zähleinheiten verbraucht [9] Unter der Annahme, dass eine Zähleinheit einer Infusion entspricht, wurden in diesem Zeitraum ca. 4 Fälle mit Recarbrio® mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 9 Tagen behandelt. Als Behandlungsdauer wurde die durchschnittliche Behandlungsdauer der Restore-Imi-2 Studie angenommen [10].

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder bei Überempfindlichkeit gegen andere Carbapenem-Antibiotika und bei schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Monobaktame) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) kontraindiziert. Aufgrund dieser Kontraindikationen ist jedoch nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Therapieabbrüche

Bei der Wahl einer Therapie zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen 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 [11]. Somit wird im Regelfall mit

einer kalkulierten Behandlung auf Basis des lokalen krankenhausspezifischen Erregerspektrums begonnen [12]. Bei Vorliegen des mikrobiellen Befunds – etwa 48 bis 72 Stunden nach Beginn der kalkulierten Therapie – sollte eine Re-Evaluation des Patienten stattfinden [12]. Kann bis zur Re-Evaluation der ursächliche Erreger identifiziert werden, sollte eine Umstellung auf eine gezielte Therapie, möglichst mit verringerter therapeutischer Breite erfolgen (Deeskalationsstrategie) [12-14]. Selbst bei Hochrisikopatienten bzw. bei Verdacht auf eine Infektion mit multiresistenten Enterobacterales, ist ein Einsatz Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei nicht bekanntem Resistenzmechanismus unwahrscheinlich.

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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam entnommen (Stand November 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 Recarbrio® 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November. 2020.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Kostendarstellung Recarbrio®. 2022.
3. 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 – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.02.2022]
4. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Zavicefta® 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Oktober. 2021.
5. SHIONOGI. Fachinformation Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand April. 2020.
6. 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]
7. 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 (DTR P. 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]

8. 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]
9. IQVIA™ DKM® (Deutscher Krankenhaus Markt). Recarbrio. 2022.
10. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). Clin Infect Dis. 2021;73(11):e4539-e48.
11. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer K-P, Chakraborty T. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. Deutsches Ärzteblatt international. 2018;115(20-21):345-52.
12. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V, der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
13. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Journal of the American Medical Association. 2016;315(8):801-10.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Recarbrio sollte zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Organismen bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen nur nach Beratung durch einen auf dem Gebiet der Infektiologie erfahrenen Facharzt angewendet werden.

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

Dosierung

Tabelle 3-21 stellt die empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 90 ml/min dar (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Tabelle 3-21: Empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 90 ml/min[1,2]

Art der Infektion	**Dosis von Recarbrio® (Imipenem/Cilastatin/ Relebactam)**	**Anwendungs-häufigkeit**	**Infusions-dauer**	**Behandlungs-dauer**
Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen[2]	500 mg/500 mg/250 mg	Alle 6 Stunden	30 min	Dauer entsprechend des Infektionsortes[3]
1 Gemäß Cockcroft-Gault-Formel. 2 Für Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (complicated intra-abdominal infections [cIAI]) oder komplizierten Harnwegsinfektionen (complicated urinary tract infections,[cUTI]), einschließlich Pyelonephritis, mit einer CrCl > 150 ml/min ist die empfohlene Dosierung von Recarbrio® möglicherweise nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). 3 z. B. beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bei cIAI und cUTI 5 bis 10 Tage; die Behandlung kann bis zu 14 Tage andauern.				

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer CrCl < 90 ml/min ist eine Dosisreduktion von Recarbrio® erforderlich, angegeben in Tabelle 3-22. Bei Patienten mit schwankender Nierenfunktion ist die CrCl zu überwachen.

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Recarbrio® bei peritonealdialyse-pflichtigen Patienten zu empfehlen.

Tabelle 3-22: Empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 90 ml/min

Geschätzte Kreatinin-Clearance (ml/min)*	**Empfohlene Dosierung von Recarbrio® (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg)†**
< 90 bis ≥ 60	400/400/200
< 60 bis ≥ 30	300/300/150
< 30 bis ≥ 15	200/200/100
Terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease, ESRD) mit Hämodialysepflicht‡	200/200/100
* CrCl berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel. † Intravenöse Anwendung über 30 Minuten alle 6 Stunden. ‡ Gabe im Anschluss an die Hämodialyse. Während der Hämodialyse werden Imipenem, Cilastatin und Relebactam aus dem Blutkreislauf entfernt.	

Geschätzte Kreatinin-Clearance (ml/min)*	**Empfohlene Dosierung von Recarbrio® (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg)†**
Recarbrio® ist als Kombinationspräparat in einer Einzeldosis-Durchstechflasche erhältlich; die Dosierung der einzelnen Wirkstoffe wird bei der Zubereitung gleichermaßen angepasst (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).	

Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min sollten Recarbrio® nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird. Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Recarbrio® bei peritoneal-dialysepflichtigen Patienten zu empfehlen.

Patienten mit CrCl ≥ 150 ml/min

Basierend auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen ist die empfohlene Dosis von Recarbrio® für Patienten mit einer CrCl von ≥ 90 ml/min möglicherweise nicht ausreichend für die Behandlung der Patienten mit HAP oder VAP und einer CrCl > 250 ml/min oder Patienten mit cIAI oder cUTI und einer CrCl > 150 ml/min. Für diese Patienten sollte eine Anwendung alternativer Behandlungsstrategien in Betracht gezogen werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bis jetzt noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Recarbrio® wird intravenös als Infusion über eine Dauer von 30 Minuten angewendet.

Recarbrio® muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert werden (siehe Abschnitte 6.2, 6.3 und 6.6 der Fachinformation).

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

Trockenes Pulver

30 Monate.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Verdünnte Lösungen sind unmittelbar zu verwenden. Die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Rekonstitution und dem Ende der intravenösen Infusion sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind hinsichtlich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Durchstechflaschen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Recarbrio® ist als trockenes Pulver in Durchstechflaschen als Einzeldosis erhältlich und muss vor der intravenösen Anwendung unter Einhaltung aseptischer Bedingungen, wie unten beschrieben, rekonstituiert und verdünnt werden:

- Zur Zubereitung der Infusionslösung ist der Inhalt der Durchstechflasche in 100 ml eines geeigneten Lösungsmittels in einem Infusionsbeutel zu überführen (siehe Abschnitte 6.2 und 6.3 der Fachinformation): 9 mg/ml (0,9 %-ige) Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke. In Ausnahmefällen, wenn die 9 mg/ml (0,9 %-ige) Natriumchlorid-Lösung aus medizinischen Gründen nicht geeignet ist, kann stattdessen 50 mg/ml (5 %-ige) Glucose-Lösung für Injektionszwecke angewendet werden.
- Es sind 20 ml (2 × 10 ml) Lösungsmittel aus dem geeigneten Infusionsbeutel zu entnehmen und der Inhalt der Durchstechflasche mit 10 ml des Lösungsmittels zu rekonstituieren. Die rekonstituierte Suspension darf nicht direkt als intravenöse Infusion angewendet werden.
- Die Durchstechflasche nach der Rekonstitution gut schütteln und die hierdurch entstandene Suspension zu den übrigen 80 ml im Infusionsbeutel hinzugeben.

- Weitere 10 ml des Lösungsmittels in die Durchstechflasche geben und diese gut schütteln, um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche überführt wird; die hierdurch entstandene Suspension erneut in die Infusionslösung im Infusionsbeutel überführen, bevor diese angewendet wird. Die entstandene Mischung ist so lange zu schütteln, bis die Lösung klar ist.
- Rekonstituierte Lösungen von Recarbrio® sind farblos bis gelb. Abweichungen innerhalb dieses Farbspektrums haben keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit des Arzneimittels.
- Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist, wie in Tabelle 3-23 dargelegt, eine gemäß der Kreatininclearance des Patienten verminderte Dosis von Recarbrio® anzuwenden. Hierfür sind 100 ml Infusionslösung, wie oben beschrieben, zuzubereiten. Es ist das erforderliche Volumen (ml) der vorbereiteten Infusionslösung für die jeweils geeignete Dosis von Recarbrio®, wie in Tabelle 3-23 beschrieben, auszuwählen.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen zu prüfen, sofern Lösung und Behältnis dies zulassen. Bei Verfärbungen oder sichtbaren Partikeln ist das Arzneimittel zu verwerfen.

Tabelle 3-23: Zubereitung der Dosen von Recarbrio®

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Dosierung von Recarbrio® (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg)**	**Volumen (ml) der zubereiteten Lösung, das zu entnehmen und zu verwerfen ist**	**Volumen (ml) der Infusionslösung, das final für die Dosierung benötigt wird**
≥ 90	500/500/250	n. z.	100
< 90 bis ≥ 60	400/400/200	20	80
< 60 bis ≥ 30	300/300/150	40	60
< 30 bis ≥ 15 oder bei dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (ESRD)	200/200/100	60	40

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf außer mit den unter Abschnitt „Kompatible Arzneimittel“ aufgeführten nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Inkompatible Arzneimittel

Recarbrio® Infusionslösung ist physikalisch nicht kompatibel mit Propofol in 5 %-iger Dextrose- bzw. Glucose- oder 0,9 %-iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke.

Kompatible Arzneimittel

Die physikalische Kompatibilität von Recarbrio® mit ausgewählten injizierbaren Arzneimitteln wurde für zwei häufig erhältliche Lösungsmittel bei einem Y-Infusionsbesteck untersucht. Die kompatiblen Arzneimittel sind zusammen mit dem zugehörigen kompatiblen Lösungsmittel (d. h. 5 %-ige Glucose-Lösung für Injektionszwecke oder 0,9 %-ige Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke) unten aufgelistet. Recarbrio® ist nicht zusammen mit anderen als den unten aufgelisteten Arzneimitteln über denselben Infusionsschlauch (oder dieselbe Kanüle) anzuwenden, da keine Kompatibilitätsdaten zur Verfügung stehen. Zur Bestätigung der Kompatibilität der zeitgleichen gemeinsamen Anwendung beachten Sie bitte die jeweilige Fachinformation des/der zusammen angewendeten Arzneimittel(s). Dieses Arzneimittel darf nur mit den unten genannten Arzneimitteln kombiniert werden.

Liste der kompatiblen injizierbaren Arzneimittel zur Anwendung mit 5 %-iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke oder mit 0,9 %-iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke als Lösungsmittel

- Dexmedetomidin
- Dopamin
- Adrenalin (Epinephrin)
- Fentanyl
- Heparin
- Midazolam
- Noradrenalin (Norepinephrin)
- Phenylephrin

Kompatible Infusionsbeutel und kompatible Infusionsbesteckmaterialien

Recarbrio® ist kompatibel mit den folgenden Infusionsbeuteln und Infusionsbesteckmaterialien. Infusionsbeutel oder Infusionsbesteckmaterialien, die nicht unten aufgelistet sind, sind nicht zu verwenden.

Infusionsbeutelmaterialien

Polyvinylchlorid (PVC) und Polyolefin (Polypropylen und Polyethylen)

Infusionsbesteckmaterialien (samt Schläuchen)

PVC + Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) und polyethylenbeschichtetes (PE-beschichtetes) PVC

Anforderung an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende (anaphylaktische) Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei Patienten unter Therapie mit Beta-Laktam-Antibiotika beschrieben worden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der Fachinformation).

Diese Reaktionen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Menschen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anamnestisch bekannten multiplen Allergenen auf. Vor Therapiebeginn mit Recarbrio® sind frühere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbapeneme, Penicilline, Cephalosporine, andere Beta-Laktam-Antibiotika und andere Allergene sorgfältig abzufragen.

Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)

Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde unter Recarbrio® berichtet. Der Schweregrad der CDAD kann von einer leichten Diarrhö bis zu einer tödlich verlaufenden Kolitis reichen. Eine CDAD ist bei allen Patienten in Betracht zu ziehen, wenn bei ihnen Diarrhö während oder nach der Anwendung von Recarbrio® auftritt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da ein Auftreten der CDAD mehr als zwei Monate nach der Anwendung von Antibiotika berichtet wurde.

Antiglobulintest (Coombs-Test)-Serokonversion

Während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam kann ein direkter oder indirekter Antiglobulintest (Coombs-Test) positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Orale Antikoagulanzien

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antibiotika mit Warfarin kann dessen blutgerinnungshemmende Wirkung verstärkt werden. Es wird empfohlen, dass die International Normalised Ratio (INR) während und kurz nach der gemeinsamen Anwendung von Antibiotika mit oralen Antikoagulanzien entsprechend überwacht werden soll.

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwankender Nierenfunktion ist die CrCl zu überwachen.

Leberfunktion

Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Recarbrio® aufgrund des Risikos einer Lebertoxizität (wie Erhöhung der Transaminasen, Leberversagen und fulminante Hepatitis) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankung: Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung sollte während der Behandlung mit Recarbrio® die Leberfunktion überwacht werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Zentralnervensystem (ZNS)

Über zentralnervöse Nebenwirkungen wie Krampfanfälle, Verwirrtheitszustände und myoklonische Aktivität wurde unter der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin (Bestandteile von Recarbrio®) berichtet, insbesondere wenn die empfohlenen Dosierungen von Imipenem überschritten wurden. Diese Nebenwirkungen wurden am häufigsten bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen (z. B. mit Hirnläsionen oder anamnestisch bekannten Krampfanfällen) und/oder mit einer eingeschränkten Nierenfunktion beschrieben.

Erhöhtes Krampfanfall-Potenzial aufgrund der Wechselwirkungen mit Valproinsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Recarbrio® und Valproinsäure/Divalproex-Natrium wird nicht empfohlen. Bei Patienten, deren Krampfanfälle unter Valproinsäure oder Divalproex-Natrium gut kontrolliert sind, sollten andere Antibiotika als Carbapeneme für die Therapie von Infektionen erwogen werden. Wenn die Anwendung von Recarbrio® erforderlich ist, sollte eine zusätzliche Behandlung mit Antikonvulsiva in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Anforderung an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Bei Auftreten einer allergischen Reaktion auf Recarbrio® muss die Behandlung mit Recarbrio® sofort abgebrochen werden. Bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen müssen sofort geeignete Notfallmaßnahmen ergriffen werden.

Nicht-empfindliche Erreger

Die Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam führt möglicherweise zur Überwucherung nicht-empfindlicher Bakterien, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erfordern kann.

Im Falle einer Überdosierung ist Recarbrio® abzusetzen; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen und allgemeine unterstützende Behandlungsmaßnahmen sollten eingeleitet werden. Imipenem, Cilastatin und Relebactam können durch Hämodialyse entfernt werden. Es liegen keine klinischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mittels Hämodialyse vor.

Bei einer vermuteten oder bestätigten CDAD ist das Absetzen der Behandlung mit Recarbrio® und die Anwendung einer spezifischen Behandlung gegen C. difficile in Betracht zu ziehen. Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sollten nicht angewendet werden.

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 Carbapenem-Antibiotika.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Monobaktame) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Patienten unter natriumarmer Diät

Dieses Arzneimittel enthält 37,5 mg Natrium (1,6 mmol) pro Durchstechflasche, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

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

Ganciclovir

Generalisierte Krampfanfälle sind bei Patienten berichtet worden, die Ganciclovir zeitgleich mit Imipenem/Cilastatin, Bestandteile von Recarbrio®, erhalten haben. Ganciclovir sollte nicht gleichzeitig mit Recarbrio® angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt die damit verbundenen Risiken.

Valproinsäure

Fallberichte aus der Literatur haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbapenemen einschließlich Imipenem/Cilastatin (Bestandteile von Recarbrio®), bei Patienten unter Valproinsäure oder Divalproex-Natrium zu einer Verminderung der Valproinsäurekonzentration führt. Die Valproinsäurekonzentration kann infolge dieser Wechselwirkung unter den therapeutischen Bereich fallen, wodurch sich das Risiko für Krampfanfälle erhöht. Zwar ist der Mechanismus dieser Wechselwirkung unbekannt, jedoch deuten Daten aus *In-vitro*-Studien und Tier-Studien darauf hin, dass Carbapeneme die Hydrolyse des Valproinsäure-Glukuronidmetaboliten (VPA-g) zurück zu Valproinsäure hemmen und so die Valproinsäure-Serumkonzentration verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Recarbrio® und Valproinsäure/Divalproex-Natrium wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Orale Antikoagulanzien

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antibiotika mit Warfarin kann dessen blutgerinnungshemmende Wirkung verstärkt werden. Es wird empfohlen, dass die International Normalised Ratio (INR) während und kurz nach der gemeinsamen Anwendung von Antibiotika mit oralen Antikoagulanzien entsprechend überwacht werden soll.

Klinische Arzneimittelwechselwirkungsstudien

Eine klinische Studie zur Untersuchung der Arzneimittelwechselwirkungen zeigte, dass die Expositionen von Imipenem und Relebactam bei zeitgleicher Anwendung von Recarbrio® mit dem prototypischen OAT-Inhibitor Probenecid nicht klinisch signifikant erhöht waren. Dies deutet darauf hin, dass es keine klinisch bedeutsamen OAT-vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen gibt. Die gleichzeitige Anwendung von Imipenem/Cilastatin und Probenecid führte zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels und der Halbwertszeit von Cilastatin, jedoch in keinem klinisch relevanten Ausmaß. Somit kann Recarbrio® gemeinsam mit OAT-Inhibitoren verabreicht werden.

Einschränkungen der klinischen Daten

Immungeschwächte Patienten, einschließlich derer mit Neutropenie, waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Patienten mit begrenzten Therapieoptionen

Die Anwendung von Recarbrio® zur Behandlung von Patienten mit Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen beruht auf der Erfahrung mit Imipenem/Cilastatin, pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen für Imipenem/Cilastatin/Relebactam und den limitierten Daten aus einer randomisierten klinischen Studie, in der 21 auswertbare Patienten mit Recarbrio® und 10 auswertbare Patienten mit Colistin und Imipenem/Cilastatin, aufgrund von Infektionen durch Imipenem-unempfindlichen Erregern, behandelt wurden.

Weitere Einschränkungen der Anwendung

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

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Imipenem, Cilastatin oder Relebactam bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien zu Imipenem/Cilastatin haben eine Reproduktionstoxizität bei Affen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien zu Relebactam ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Recarbrio® sollte nur während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Foetus rechtfertigt.

Stillzeit

Imipenem und Cilastatin gehen in kleinen Mengen in die Muttermilch über.

Es ist unbekannt, ob Relebactam in die Muttermilch des Menschen übergeht. Verfügbare Daten in Tierexperimenten haben gezeigt, dass Relebactam bei Ratten in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss entschieden werden, ob das Stillen beendet oder die Therapie mit Recarbrio® abgebrochen wird. Hierbei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der therapeutische Nutzen für die Mutter abzuwägen.

Fertilität

Es sind keine Daten bei Menschen zu den potenziellen Auswirkungen von Imipenem/Cilastatin oder Relebactam Behandlungen auf die weibliche oder männliche Fertilität verfügbar. Tierexperimentelle Studien zeigen keine gesundheitsschädlichen Wirkungen von Imipenem/Cilastatin oder Relebactam auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Recarbrio® hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Zentralnervöse Nebenwirkungen, wie z. B Krämpfe, Verwirrtheitszustände und myoklonische Aktivität, wurden während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin, Bestandteile von Recarbrio®, berichtet; besonders wenn die empfohlenen Dosierungen von Imipenem überschritten wurden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Daher ist beim Fahren oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

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 Recarbrio® entnommen worden (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_de.pdf).

Recarbrio® ist ein Arzneimittel, das der eingeschränkten Verschreibungspflicht unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

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 (PSUR- EMEA/H/C/PSUSA/00010830/202107, 2022) 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 Recarbrio® 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 Recarbrio® 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 3-24, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR), veröffentlicht sind, wurden keine Risiken genannt [2-4].

Tabelle 3-24: 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 Recarbrio® 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.

Informationen am Anfang der Fachinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen

sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.

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

Recarbrio® ist seit dem 13.02.2020 von der Europäischen Kommission bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen 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 Recarbrio® (Wirkstoffe: Imipenem/Cilastatin/Relebactam) unter folgenden Link zur Verfügung: (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/recarbrio).

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V und 5. Kapitel § 15a Verfahrensordnung (VerfO) ist Recarbrio® mit dem Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 der Status als Reserveantibiotikum bescheinigt wurden [5]. Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten Vorgaben der Fachinformation zur Anwendung hinaus ergeben 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 Recarbrio® 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.

Notwendige Maßnahmen, die nur in Kliniken vorhanden sind

Neben dem ausschließlichen Verkauf des Produktes an Kliniken erlauben zudem die logistisch notwendigen Maßnahmen für eine 4 mal tägliche parenterale Therapie von Imipenem/Cilastatin/Relebactam über einen jeweiligen Zeitraum von 30 min kaum eine ambulante Anwendung [6]. Das Risiko, mit einem MRE kolonisiert zu sein, ist bei multimorbiden Patienten mit Vorerkrankungen, antimikrobiellen Vortherapien, sowie vorausgegangen Krankenhausaufenthalten meist erhöht [7]. Sollte es zu einer bakteriellen Infektion mit einem MRE kommen, so ist eine Versorgung des Patienten mit Risikofaktoren für eine Kolonisation mit einem MRE häufig - aufgrund des oft primär eingeschränkten Gesundheitszustands - im Krankenhaus angezeigt.

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

Um die Entstehung von Resistenzen zu vermeiden und die Wirksamkeit von Recarbrio® und anderen Antibiotika zu erhalten, unterliegt der Einsatz von Reserveantibiotika im Krankenhaus entsprechend den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zur angemessenen Anwendung von Antibiotika, den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“, und damit deutlichen Restriktionen [8].

Auch ein Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam soll nur unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung der o. g. Einschränkungen erfolgen, denn in Abschnitt 4.1. der Fachinformation wird auf die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika verwiesen [6].

Recarbrio® soll nur zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, wenn bekannt ist oder stark vermutet wird, dass diese von Imipenem/Cilastatin/Relebactam sensiblen Bakterien verursacht werden, bei denen keine andere Therapieoption außerhalb der Reserveantibiotika besteht bzw. andere Antibiotika kontraindiziert sind oder zu potentiell schweren Komplikationen führen. 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 [6].

Zur weiteren Anforderung an den klinischen Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam in MRE.

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

Abschnitt 4.2 der Fachinformation weist ausdrücklich darauf hin, dass zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Organismen bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen Recarbrio® nur nach Beratung durch einen auf dem Gebiet der Infektiologie erfahrenen Facharzt angewendet werden soll [6].

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 [8, 9].

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 Recarbrio® 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 [8]. Eine entsprechende Qualitäts- und Qualifizierungsinitiative ist in deutschen Krankenhäusern unter Berücksichtigung von lokalen Resistenzsituationen im Infektionsschutzgesetz gesetzlich verankert [10].

Dabei gilt es die Verordnungsqualität 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 [8, 9]. 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 [8].

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 [11]. 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-resistentem 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 [8].

ABS-Maßnahmen sorgen somit für eine lokale Implementierung von Leitlinien und eine restriktive Anwendung von Reservesubstanzen. Auch ein Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam soll nur unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des ABS erfolgen, denn in Abschnitt 4.1. der Fachinformation wird auf die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika verwiesen [6].

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 Positionspaper 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) [12].

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 [13].

Lokale hausinterne Antiinfektiva-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 [8, 14].

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 [7, 15].

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 Recarbrio® entnommen. Zusätzlich wurde für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 die Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plan sowie der EPAR verwendet.

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

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Recarbrio®. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 24.02.2022]
2. European Medicines Agency. Assessment report - Recarbrio. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/recarbrio-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 28.02.2022]
3. European Medicines Agency. Assessment report - Recarbrio. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/recarbrio-h-c-4808-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 28.02.2022]
4. European Medicines Agency. Summary of risk management plan for Recarbrio (imipenem and cilastatin and relebactam). 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/recarbrio-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. [Zugriff am: 28.02.2022]
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 – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004.pdf. [Zugriff am: 09.02.2022]
6. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Recarbrio® 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November. 2020.
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/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
8. 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]
9. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clinical Microbiology Reviews. 2005;18(4):638-56.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Qualitätssicherung im Krankenhausbereich. 2021 [16.03.2022]; Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/qualitaet-krankenhausversorgung.html.
11. 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.
12. Abele-Horn M, de With K, Seifert J, Eckmanns T, Schmidt N, Fellhauer M, et al. Strukturelle und personelle Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivaverordnung in Krankenhäusern. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2020;63(6):749-60.
13. 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.
14. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Koksal 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.

15. 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]

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 3-25 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 3-25 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 3-25: 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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam mit Stand von November 2021 führt keine notwendige weiteren ärztlichen Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf [1]. Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird, 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 3-25, 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 3-25 bei.

Nicht zutreffend.

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

EBM Stand 01/2022 [2]

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Recarbrio® 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November. 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]