

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht über Beta-Laktamasen nach Ambler Klassifikation.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
CR	Carbapenem-resistent
CTX-M-Enzym	Fähigkeit Cefotaxim zu hydrolysieren (cefotaxime hydrolyzing capabilities)
ESBL	Erweitertes Spektrum gegen Beta-Laktamasen (Extended Spectrum Beta-Lactamases)
EU	Europäische Union
HAP	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IMP	Imipenem-hydrolysierende-(Carbapenemase)
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
MBL	Metallo-Beta-Laktamasen
NDM-1	Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase
OXA	Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SHV	Sulphydryl-variabel (Beta-Laktamase-Typ)
TEM	Temoneira-Beta-Laktamase
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (ventilator-associated pneumonia)
VIM	Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ceftolozan/Tazobactam
Handelsname:	Zerbaxa®
ATC-Code:	J01DI54

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN-11349622	EU/1/15/1032/001	1 g Cefotolozan/ 0,5 g Tazobactam	10 Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus

Zerbaxa[®] ist die Kombination aus dem Cephalosporin Cefotolozan und dem Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) Tazobactam. Cefotolozan gehört zur Gruppe der Cephalosporine. Cefotolozan wirkt bakterizid über die Bindung an wichtige Penicillin-bindende Proteine (PBP), was zu einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese und damit zum Zelltod führt [1].

Tazobactam ist ein strukturell mit den Penicillinen verwandtes Beta-Laktam, wirkt jedoch selbst nicht antibakteriell. Es ist ein Inhibitor zahlreicher molekularer Klasse A-Beta-Laktamasen, einschließlich sogenannter ESBL-Enzyme (Extended Spectrum Beta-Lactamases, erweitertes Spektrum gegen Beta-Laktamasen) vom Typ CTX-M-, SHV- und TEM-Enzymen [1].

Die Resistenz Gram-negativer Stäbchen gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika ist häufig bedingt durch die Expression von Beta-Laktamasen, die den Beta-Laktamring hydrolysieren können. Aufgrund der großen Diversität dieser Enzyme und ihrer hohen medizinischen Relevanz, gab es bereits seit den 1970er Jahren Bestrebungen hinzu einer Klassifikation der Beta-Laktamasen. Die von Ambler 1980 vorgeschlagene Klassifikation beruht auf der Primärstruktur, also der Ähnlichkeit der Aminosäuresequenz zwischen den einzelnen Beta-Laktamasen [2]. Diese Klassifikation umfasst insgesamt vier Klassen – A, B, C und D – und wird in Abbildung 1 dargestellt. Eine funktionelle Verwandtschaft besteht zwischen Enzymen der Ambler Klassen A, C und D, da bei diesen die katalytische Aktivität jeweils auf einem funktionellen Serin-Rest im aktiven Zentrum beruht. Ansonsten bestehen keinerlei signifikante strukturelle Gemeinsamkeiten zwischen den Enzymen dieser Ambler Klassen. Die Enzyme der Ambler Klasse B benötigen für ihre Funktion ein oder zwei Zink-Ionen, weshalb sie auch als Metallo-Beta-Laktamasen bezeichnet werden [3]. Leider lässt sich anhand der Ambler Klassifikation nicht verlässlich auf das Aktivitätsspektrum des einzelnen Enzyms schließen. So umfasst beispielsweise die umfangreichste Ambler Klasse A sowohl Enzyme, die Carbapeneme inaktivieren können (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase [KPC]), als auch Enzyme, die keine klinisch bedeutsame Aktivität gegenüber Carbapenemen haben (Temoneira-Beta-Laktamase [TEM-1], Sulfhydryl-variabel [SHV-1]). Das breiteste Aktivitätsspektrum besitzen die Enzyme der Ambler Klasse B, welche eine Aktivität gegenüber den meisten Beta-Laktamen, mit Ausnahme der Monobaktame, zeigen. Besonders Enzyme der CTX-M

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ESBL-Familie, Enzyme der KPC-Familie und Metallo-Beta-Laktamasen der VIM (Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase)-, IMP (Imipenem-hydrolysierende-[Carbapenemase])- und NDM-1 (Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase)-Familien werden insbesondere bei Enterobacterales¹ durch übertragbare extrachromosomale Elemente, sogenannte Plasmide, übertragen und haben sich so zu einem weltweiten Problem für die Resistenzbildung in diesen Erregern entwickelt [5].

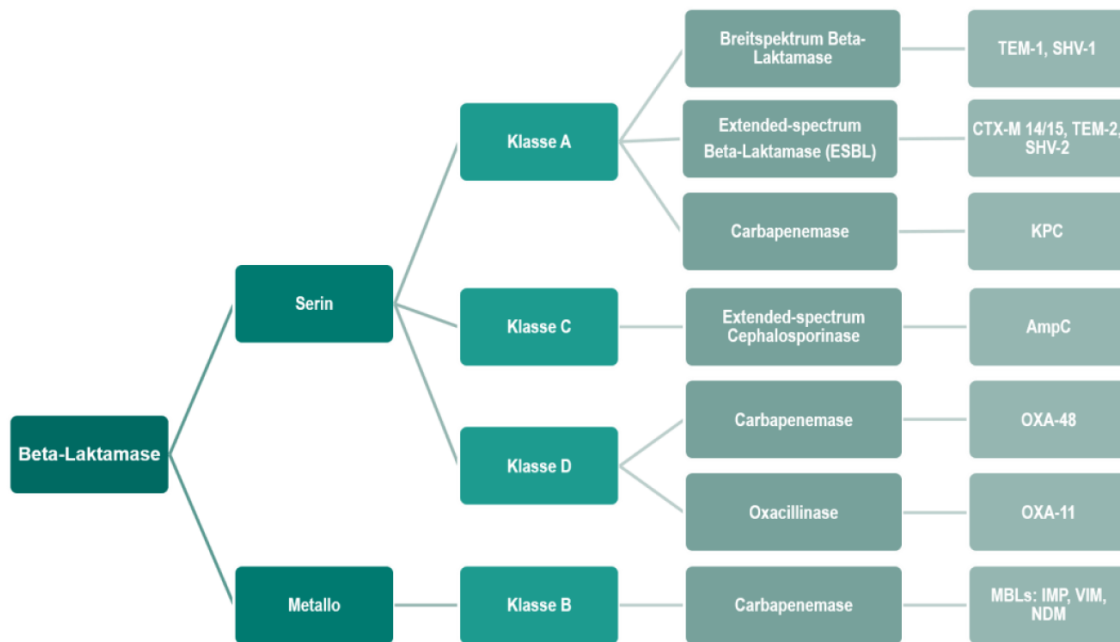


Abbildung 1: Übersicht über Beta-Laktamasen nach Ambler Klassifikation

Abbildung von MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) nach Informationen aus Ambler (1980), Bush (2010) und Pournaras (2010)

AmpC: Ambler Klasse C Beta-Laktamase; CTX-M-Enzym: Fähigkeit Cefotaxim zu hydrolysieren; ESBL: Erweitertes Spektrum gegen Beta-Laktamasen; IMP: Imipenem-hydrolysierende-(Carbapenemase); KPC: Klebsiella pneumoniae Carbapenemase; MBLs: Metallo-Beta-Laktamasen; NDM: Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase; OXA: Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase; SHV: Sulfhydryl-variabel (Beta-Laktamase-Typ); TEM: Temoniera-Beta-Laktamase; VIM: Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase

Quellen: [2, 5, 6]

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 [4].

Beta-Laktamasen lassen sich teilweise durch BLI hemmen, die an das Enzym binden und somit das Beta-Laktam-Antibiotikum vor der Hydrolyse schützen. Das Spektrum der ersten Generation von BLI beschränkt sich hierbei auf einige Enzyme der Klasse A [7-9].

Zerbaxa® ist das erste zugelassene Präparat, bei dem ein Wirkstoff aus der Gruppe der Cephalosporine mit einem BLI kombiniert wird. Cephalosporine gehören zur Klasse der Beta-Laktam-Antibiotika und bilden gemeinsam mit den Cephamycinen die Gruppe der Cepheme. Den gemeinsamen Grundkörper der Cephalosporine bildet die 7-Aminocephalosporansäure. An Position 7, sowie an Position 3 der Aminocephalosporansäure sind durch R1- bzw. R2-Substituenten Modifikationen des Grundgerüsts möglich [10].

Bei der Entwicklung von Ceftolozan stand – ausgehend von der Molekülstruktur des Ceftazidims – eine gezielte Erweiterung des Wirksamkeitsspektrums gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) im Fokus [11]. Hierbei waren die wichtigsten Ziele, die hohe Affinität des Ceftazidims gegenüber PBP beizubehalten und gleichzeitig eine erhöhte Permeabilität durch die äußere Membran, sowie eine erhöhte Stabilität gegenüber Ambler Klasse C (AmpC)-Beta-Laktamasen zu erreichen. Bezüglich der Stabilität von Ceftolozan gegenüber AmpC-Beta-Laktamasen erwiesen sich insbesondere sterisch anspruchsvolle R2-Substituenten an der 3-Position des Cephalosporin-Grundgerüsts als wirkungsvoll [11]. Eine weitere Gruppe von Beta-Laktam-Antibiotika mit hoher anti-pseudomoner Aktivität sind die Carbapeneme. Deren hohe Aktivität gegenüber diesen Erregern beruht höchstwahrscheinlich auf der guten Permeabilität dieser Wirkstoffe durch die äußere Zellmembran (Kryptizität). Die geringe Molekülgröße der Carbapeneme, sowie die Basizität des C-2 Substituenten ermöglichen hierbei insbesondere die Permeation durch Porine des Typs D2 in der Zellmembran von *P. aeruginosa* [12]. Diese Moleküleigenschaften der Carbapeneme wurden bei Ceftolozan durch die Präsenz basischer Gruppen innerhalb des R2-Substituenten an der 3-Position gezielt nachgeahmt. Während die Sensibilität von *P. aeruginosa*-Isolaten mit Mutationen im D2-Porin gegenüber Carbapenemen in der Regel bis hin zur klinischen Unwirksamkeit abnimmt, bleibt die Wirksamkeit von Ceftolozan gegenüber solchen Isolaten erhalten [13].

Es existiert keine internationale standardisierte Gruppeneinteilung der Cephalosporine. Durch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) werden die parenteralen Cephalosporine aktuell in fünf Gruppen eingeteilt. Dieser Einteilung liegt die antibakterielle Aktivität der jeweiligen Cephalosporine zugrunde. Hierbei ist die Aktivität der Cephalosporine von Gruppe 1 bis Gruppe 3 gegenüber Gram-negativen Erregern steigend, während die Aktivität von Cephalosporinen der Gruppe 1 gegenüber Gram-positiven Erregern am höchsten ist und bis Gruppe 3 abnimmt.

Ceftolozan wurde durch die PEG als Cephalosporin der Gruppe 3c eingestuft. Dies spiegelt die gezielten Weiterentwicklungen des Ceftazidim mit dem Ziel eines erweiterten Aktivitätsspektrums gegenüber Gram-negativen Erregern, insbesondere *P. aeruginosa*, wider.

Beschreibung der Wirksamkeit

Der Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam ist auf die Behandlung von Infektionen aufgrund der in Abschnitt 5.1 der Fachinformation aufgeführten Erreger beschränkt. Ceftolozan/Tazobactam weist klinische Wirksamkeit laut Fachinformation gegen die folgenden Erreger auf [1]:

- Enterobacter cloacae
- Escherichia coli
- Klebsiella oxytoca
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis
- Pseudomonas aeruginosa
- Streptococcus anginosus
- Streptococcus constellatus
- Streptococcus salivarius

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

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

Das Wirkspektrum von Ceftolozan/Tazobactam richtet sich somit explizit gegen den Carbapenem-resistenten (CR) P. aeruginosa und umfasst dabei einen der Gram-negativen Erreger, der laut Robert Koch-Institut (RKI) zur Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V entscheidend ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat der Einstufung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum gegen den P. aeruginosa, CR zugestimmt [14].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [1] Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten. ^b	nein	25.07.2022	A
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [1]	nein	25.07.2022	B
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1) [1]	nein	25.07.2022	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Bedeutung dieses Ergänzungssatzes ist für alle Anwendungsgebiete gültig.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Stand Juli 2022 entnommen, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156361/anx_156361_de.pdf.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [1] Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten. ^a	23.08.2019
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1]	18.09.2015
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1]	18.09.2015
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation) [1]	18.09.2015
a: Die Bedeutung dieses Ergänzungssatzes ist für alle Anwendungsgebiete gültig. HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Weitere Informationen wurden der jeweiligen Fachinformation bzw. den Angaben auf dem Community Register der Europäischen Kommission, weiterführender Primär- und Sekundärliteratur, sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zerbaxa[®]. Stand Juli. 2022.
2. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1980;289(1036):321-31.
3. Philippon A, Slama P, Deny P, Labia R. A Structure-Based Classification of Class A β -Lactamases, a Broadly Diverse Family of Enzymes. Clinical Microbiology Reviews. 2016;29(1):29-57.
4. 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.
5. Bush K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Curr Opin Microbiol. 2010;13(5):558-64.
6. Pournaras S, Poulou A, Voulgari E, Vrioni G, Kristo I, Tsakris A. Detection of the new metallo-beta-lactamase VIM-19 along with KPC-2, CMY-2 and CTX-M-15 in Klebsiella pneumoniae. J Antimicrob Chemother. 2010;65(8):1604-7.
7. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November. 2021.
8. Hexal AG. AmoxClav HEXAL[®] i. v. 500/100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand Dezember. 2017.
9. PFIZER PHARMA GmbH. Unacid 2.000 mg/ 1.000 mg; Stand Mai. 2021.
10. Brodt H-R, Stille W. Betalactam-Antibiotika Antibiotika-Therapie Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 12 Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2012.
11. Toda A, Ohki H, Yamanaka T, Murano K, Okuda S, Kawabata K, et al. Synthesis and SAR of novel parenteral anti-pseudomonal cephalosporins. Bioorganic Medicinal Chemistry Letters. 2008;18(17):4849-52.
12. Fung-Tomc JC, Huczko E, Banville J, Menard M, Kolek B, Gradelski E, et al. Structure-activity relationships of carbapenems that determine their dependence on porin protein

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- D2 for activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39(2):394-9.
13. Castanheira M, Mills JC, Farrell DJ, Jones RN. Mutation-Driven β -Lactam Resistance Mechanisms among Contemporary Ceftazidime-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from U.S. Hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(11):6844-50.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftolozan/Tazobactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5239/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003.pdf. [Zugriff am: 01.02.2022]