

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 3 A**

*Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung von  
komplizierten intraabdominellen Infektionen bei  
pädiatrischen Patienten*

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

Stand: 12.08.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
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 .....	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
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.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Erreger auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems (NeoPäd) ..	18
Tabelle 3-2: Empfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der sekundären und tertiären Peritonitis bei Erwachsenen .....	24
Tabelle 3-3: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei IAI mit Verdacht auf resistente Erreger ...	26
Tabelle 3-4: Berücksichtigte ICD-10-Codes für die Ermittlung der Fälle mit intraabdominellen Infektionen .....	35
Tabelle 3-5: Anzahl der intraabdominellen Infektionen .....	35
Tabelle 3-6: Fälle der komplizierten intraabdominellen Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN.....	36
Tabelle 3-7: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit komplizierten intraabdominellen Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN für die Jahre 2021 und 2022 .....	37
Tabelle 3-8: Ermittlung der Anteile der Isolate, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potentiell wirksam ist .....	38
Tabelle 3-9: Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit komplizierten intraabdominellen Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden .....	38
Tabelle 3-10: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit komplizierten intraabdominellen Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden für die Jahre 2023-2027.....	39
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	40
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
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.....	54
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: Intravenöse Dosis von Zerbaxa® je nach Art der Infektion bei pädiatrischen Patienten (ab Geburt* bis unter 18 Jahren) mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)** > 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	62
Tabelle 3-22: Zubereitung von Zerbaxa® für pädiatrische Patienten (ab Geburt* bis unter 18 Jahren) aus 100 ml Stammlösung der 10 mg/ml Ceftolozan/5 mg/ml Tazobactam-Lösung .....	65
Tabelle 3-23: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	72
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	82

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien.....	20
Abbildung 2: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für die komplizierten intraabdominellen Infektionen .....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
2MRGN NeoPäd	Multiresistente Gram-negative Erreger von neonatologischen oder pädiatrischen Patienten mit Resistenz gegen zwei der vier Antibiotika-Gruppen
3GCR	Resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen
3MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegenüber drei der vier Antibiotika-Gruppen
4MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegenüber vier der vier Antibiotika-Gruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
ARPEC	Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ART	Antiinfektiva, Resistenz und Therapie
ARVIA	ARS und AVS-Integrierte Analyse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
CR	Carbapenem-resistent
CYP	Cytochrom-P450-Enzyme
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DAGT	Direkter Antiglobulintest (direct antiglobulin test)
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V.
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
DGKH	Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V.
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.
DRG	Diagnosis-Related Groups

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DTR	Difficult-to-treat resistance
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
E. coli	Escherichia coli
EG	Empfehlungsgrad
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EK	Einkaufspreis
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Erweitertes Spektrum gegen-Beta-Laktamasen (Extended Spectrum Beta-Lactamases)
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EURD	European Union reference dates
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HWI	Harnwegsinfektion
IAI	Intraabdominelle Infektion
ICD-10	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IU	International Unit
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KI	Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
Maldi-TOF	Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MorbiRSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NDM	Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase
OAT	Organische Anionen-Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
OXA	Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PD	Pharmakodynamik
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
PK	Pharmakokinetik
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (periodic safety update report)
PTA	Wahrscheinlichkeit der Zielerreichung (probability of target attainment)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen
S. aureus	Staphylococcus aureus
SGB	Sozialgesetzbuch
SIS	Surgical Infection Society
S. marcescens	Serratia marcescens
SMART	Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends
spp.	Species pluralis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (systemic inflammatory response syndrome)
VIM	Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase
VerfO	Verfahrensordnung
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

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

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

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Nicht zutreffend.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

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

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftolozan/Tazobactam. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5239/2022-01-20\\_AM-RL\\_Ceftolozan-Tazobactam\\_R-003.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5239/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003.pdf). [Zugriff am: 01.02.2022]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftolozan/Tazobactam. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8186/2022-01-20\\_AM-RL\\_Ceftolozan-Tazobactam\\_R-003\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8186/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003_TrG.pdf). [Zugriff am: 28.02.2022]

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen (IAI) bei pädiatrischen Patienten [1].

#### **Die komplizierte intraabdominelle Infektion**

Bei IAI handelt es sich um Infektionen des Bauchraumes. Ursächlich ist ein Eindringen von Bakterien in die Wand abdomineller Hohlräume. Da verschiedene Organe des Abdomens von der Infektion betroffen sein können, zählen eine Vielzahl infektiöser Prozesse zu den IAI, so z. B.: Appendizitis, Cholezystitis, Divertikulitis, sowie Perforationen des Magens und Darms. Die Infektion kann eine Abszessbildung oder eine Bauchfellentzündung (Peritonitis) zur Folge haben. In diesem Fall, wenn die Infektion das betroffene Organ also überschreitet, spricht man von einer komplizierten IAI [2, 3].

Die Peritonitis kann hierbei eingeteilt werden nach ihrer Ausbreitungsform (lokal vs. diffus) oder nach der Pathogenese der Peritonitis. Hierbei wird die primäre von der sekundären und tertiären Peritonitis unterschieden. Neben der Ätiologie unterscheiden sich diese auch im Erregerspektrum und der chirurgischen und antimikrobiellen Therapie substantiell voneinander. Dieser Differenzierung folgt auch die deutsche S2k-Leitlinie zur kalkulierten, parenteralen Antibiotika-Therapie intraabdomineller Infektionen („Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen“, AWMF-Registernummer 082-006) [3]. Eine deutsche Leitlinie speziell für die parenterale Antibiotika-Therapie bei IAI bei pädiatrischen Patienten existiert aktuell nicht.

Bei der primären (spontan bakteriellen) Peritonitis handelt es sich um eine lokale Infektion des Bauchfells, die keine Perforation des Magen-Darm-Trakts und keine Erkrankung eines intraabdominellen Organs impliziert [2]. Diese insgesamt sehr seltene Form der Peritonitis entsteht bei pädiatrischen Patienten meist aus einem singulären Keim der Darmflora über eine hämatogene Ausbreitung. Bei Mädchen ist dies auch über den Genitaltrakt möglich. Auch spielen Katheter für die Entstehung der primären Peritonitis eine besondere Rolle (z. B. Ableitung eines Hydrozephalus, Peritonealdialyse) [4]. Bei pädiatrischen Patienten tritt die primäre Peritonitis meist im Alter von 5-9 Jahren in Zusammenhang mit einem nephrotischen Syndrom, nach Splenektomien oder bei Vorhandensein von Hepatopathien mit Aszites auf [5].

Ursache der sekundären Peritonitis ist eine Infektion eines intraabdominellen Organs, wie Appendizitis, Divertikulitis, gastroduodenalen Ulkusperforationen oder Gallenwegsinfektionen, die zu einer Perforation des betroffenen Organs führen kann. Außerdem können sekundäre Peritonitiden durch abdominelle Traumata oder Folge postchirurgischer Infektionen nach intraabdominellen Eingriffen sein. Demzufolge kann die sekundäre Peritonitis sowohl ambulant als auch im Krankenhaus erworben sein [2, 3, 6]. Definitionsgemäß bedürfen sekundäre Peritonitiden stets einer chirurgischen Herdsanierung oder einer interventionellen Therapie [3]. Bei pädiatrischen Patienten steht die perforierte Appendizitis als Ursache an erster Stelle [4]. Auch Darmwandnekrosen oder Meckel-Divertikel spielen eine Rolle [4]. Die Appendizitis ist mit überwältigender Mehrheit die häufigste Ursache für pädiatrische komplizierte IAIs, mit einer jährlichen Inzidenzrate von 1-2 pro 10.000 Kinder zwischen der Geburt und 4 Jahren sowie 19-20 pro 10.000 Kinder unter 14 Jahren [7, 8]. Am häufigsten sind Mädchen zwischen dem 13. und 17. Lebensjahr betroffen [9].

Die tertiäre Peritonitis wird auch als rezurrente Peritonitis bezeichnet. Sie wird insbesondere durch im Krankenhaus erworbene multiresistente Erreger verursacht, kommt jedoch per se im Kindesalter selten vor [4]. Sie ist damit eine persistierende, wiederkehrende Infektion, bei der die chirurgische Herdsanierung einer sekundären Peritonitis nicht erfolgreich war oder kein chirurgisch sanierbarer Fokus besteht [3, 4, 6].

### **Krankheitsbild der komplizierten intraabdominellen Infektion**

Eine komplizierte IAI zeichnet sich durch abdominalen Schmerz aus, der sowohl akut als auch schleichend auftreten kann. Zu Beginn der Erkrankung ist der Schmerz oftmals stumpf und nur schwer zu lokalisieren (Schmerz im viszeralem Peritoneum). Mit der Zeit entwickelt sich daraus schließlich ein stetiger, starker und lokalisierter Schmerz (Schmerz im parietalen Peritoneum).

Ein verhärtetes Abdomen deutet zusätzlich auf eine Peritonitis hin. Das klinische Bild der Peritonitis unterscheidet sich je nach Alter, Ausprägung der Infektionsausbreitung sowie Art der Peritonitis. Während bei der primären Peritonitis die Symptome oft unspezifisch mit Nahrungsverweigerung, Übelkeit, Diarrhoe und/oder Fieber beginnen bevor der typische abdominelle Schmerz folgt, ist das Bild der sekundären Peritonitis von Beginn an eindrücklicher [4].

Neben Abszessen und Nahtinsuffizienzen mit Stuhlfisteln kann sich als weitere Komplikation der Peritonitis eine Sepsis entwickeln [10]. Ein verzögerter Therapiebeginn oder eine inadäquate Initialtherapie geht damit mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher, vor allem wenn sich aus ursprünglich lokalisierten Infektionen systemische Infektionen entwickeln, die nach neuer Definition als Sepsis bezeichnet werden.

Weiterhin kann eine komplizierte IAI ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) zur Folge haben [11]. Insbesondere bei Kleinkindern sowie Kindern mit atypischen klinischen Beschwerden kann die klinische Diagnose erschwert sein. Hier spielt die Sonographie des Abdomens eine essentielle Rolle in der Diagnosefindung [7].

Bei komplizierten IAI handelt es sich um schwerwiegende Infektionen, die potentiell tödlich verlaufen können [2]. Kinderspezifische Mortalitätsdaten über alle komplizierten IAI hinweg liegen leider nicht vor. Die Appendizitis ist die häufigste Ursache einer komplizierten IAI bei pädiatrischen Patienten mit >90 % [12]. Eine auf Daten der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik der Jahre 2010-2017 basierende Studie mit insgesamt mehr als 800.000 Patienten über alle Altersklassen hinweg zeigt im Jahr 2017 eine Krankenhausmortalität von 0,42 % für Patienten, die aufgrund einer Appendizitis operiert wurden, sowie von 3,4 % für Patienten mit kompliziertem klinischen Verlauf [13].

### **Erregerspektrum bei intraabdominellen Infektionen**

Neben der Identifikation des Infektionsherds und ggf. chirurgischen Sanierung spielt der Erregernachweis eine wesentliche Rolle. Für die gesicherte Diagnosestellung ist weiterhin ein mikroskopischer, kultureller oder nicht-kultureller Erregernachweis aus intraoperativ oder durch aseptische Drainagesysteme gewonnenem Sekret oder Gewebe entscheidend. Alternativ gilt die Diagnose ebenfalls als gesichert, wenn sich aus positiven Blutkulturen IAI typische Erreger nachweisen lassen [14, 15]. Im Rahmen der Verarbeitung der Proben wird zur Validierung zunächst eine Gramfärbung durchgeführt, bei welcher dann zwischen Gram-positiven und Gram-negativen Erregern separiert werden kann [16].

Eine Studie speziell zur Inzidenz und Suszeptibilität von Gram-negativen Erregern bei pädiatrischen Patienten (n=1.259) im Rahmen von komplizierten IAI in Europa von 2011-2014 in 16 europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, zeigte am häufigsten unter den Gram-negativen Erregern *Escherichia coli* (*E. coli*) (65 %), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (11 %), Klebsiellen (7 %) sowie Enterobacterales<sup>1</sup> (4 %) [18].

Bei der primären Peritonitis handelt es sich in der Regel um eine Monoinfektion, wobei sich *E. coli*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), Pneumokokken oder Beta-hämolyisierende Streptokokken am häufigsten nachweisen lassen [4].

Das Erregerspektrum ähnelt bei der sekundären Infektion der primären Peritonitis, wenn gleich Mischinfektionen dominieren. Häufig findet man sowohl aerobe (*E. coli*, Enterokokken) als auch anaerobe Erreger (z. B. Peptostreptokokken, *Bacterioides*-Spezies). Steht die Infektion im Zusammenhang mit einer Dialyse beherrschen *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) *P. aeruginosa* oder Enterobacterales die Peritonitis. Ebenso wird ein Auftreten von Enterokokken, Anaerobiern oder Pilzinfektionen beobachtet [5].

---

<sup>1</sup> 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 [17].

Bei der tertiären Peritonitis findet sich aufgrund der antibiotischen Vortherapie ein ähnliches Keimspektrum, wie bei der sekundären Peritonitis. Häufig sind multiresistente Erreger (MRE) ursächlich für eine Infektion, die eine resistenzgerechte Therapie benötigt [4].

Im Krankenhaus erworbene Krankheitserreger, die mit einem hohen Grad an Antibiotika-Resistenz verbunden sind, umfassen Stämme von *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), *Acinetobacter* und *Providencia species pluralis* (spp.). Darüber hinaus können arzneimittelresistente Pathogene wie ESBL-produzierende Enterobakterien (erweitertes Spektrum gegen-Beta-Laktamasen; Extended Spectrum Beta-Lactamases), Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken in komplizierten IAI vorkommen [19].

### **Mikrobiologische Diagnostik**

Im Rahmen der Verarbeitung der Proben wird zur Validierung zunächst eine Gramfärbung durchgeführt und das Material anschließend auf unterschiedlichen Kulturmedien, die ein Wachstum der zu erwartenden Erreger zulassen, ausgestrichen. Nach erfolgreicher Anzucht und erfolgreicher Vereinzelnung des Erregers erfolgt im Allgemeinen über eine in-vitro-Resistenztestung die Bestimmung, ob ein Erreger empfindlich oder resistent gegenüber verschiedenen Antiinfektiva ist. Die Befundung erfolgt durch die Erstellung eines Antibiogramms. Die Ergebnisse der Sensibilitätstestung können im Antibiogramm entweder in qualitativer oder quantitativer Form erfolgen. Bei der qualitativen Bestimmung wird angezeigt, ob bei dem jeweiligen Antibiotikum auf Basis der in-vitro-Testung davon auszugehen ist, die Infektion mit dem getesteten Erreger in vivo erfolgreich zu behandeln. Die Ausgabe erfolgt in diesem Fall in den Kategorien S (sensibel bei Standarddosierungsschema), I (sensibel bei erhöhter Exposition) und R (resistent) [20]. Ausschlaggebend für die Kategorisierung ist der individuelle klinische Grenzwert, der für das Antibiotikum gegen die jeweilige Erregerspezies als empfindlich gilt. Diese sogenannten clinical Breakpoints werden für Europa von dem European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) auf Basis von epidemiologischen Erregereigenschaften und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Daten aus klinischen Studien für das jeweilige Antibiotikum festgelegt [21]. Für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit erfolgt in vitro die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Dies ist diejenige Konzentration, bei der die Vermehrung des Erregers gerade noch inhibiert wird. Liegt die MHK unterhalb des Breakpoints, ist die in-vivo-Wirksamkeit des Antibiotikums zur Therapie der Infektion wahrscheinlich. Wenn die MHK dagegen oberhalb des Grenzwertes liegt, wird der jeweilige Erreger als resistent gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum gewertet. Für einige Antibiotika, für die bspw. unterschiedliche Dosierungsregime existieren, ist zusätzlich ein I-Bereich definiert. Der mit „I“ kategorisierte Erreger hat eine verringerte Sensibilität gegenüber dem Antibiotikum, sodass eine erfolgreiche Behandlung nur bei einer erhöhten Exposition, bspw. einer Erhöhung der Dosisstärke oder einer Verkürzung des Dosisintervalls, erwartet werden kann.

Die rein qualitative Ausgabe der Kategorien S, I und R kann im Antibiogramm durch die Angabe der MHK ergänzt sein. Diese quantitative Angabe kann Experten zusätzlich bei der Auswahl der adäquaten Behandlungsoption unterstützen [3, 16, 22].

Die mikrobiologische Diagnostik von der Probennahme bis zum Antibiogramm erfordert einen Zeitraum von zwei bis vier Tagen und ist in vielen Fällen nicht erfolgreich, da die Anzucht mancher Erreger anspruchsvoll ist oder das Wachstum der Erreger durch eine vorbestehende antimikrobielle Therapie der Patienten behindert wird. Neuere molekulare diagnostische Methoden, wie die Polymerase Chain Reaction (PCR), sind teilweise kulturunabhängig und ermöglichen potentiell einen schnelleren Erregernachweis. Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse (MALDI-TOF) wiederum erlaubt eine Erregeridentifikation innerhalb von Minuten, beruht jedoch auf der Analyse eines zuvor kulturell isolierten Pathogens [23].

Beide Methoden ersetzen bis dato die phänotypische Resistenztestung nicht, wodurch die zeitintensive kulturabhängige Erregeridentifikation und Resistenztestung unverändert erforderlich sind. Aufgrund des Zeitbedarfs der Erregerdiagnostik muss eine antimikrobielle Therapie initial vielfach ohne Kenntnis des Erregers ausgewählt werden, sodass besonders in der frühen Behandlungsphase die kalkulierte antimikrobielle Therapie der Regelfall ist [24].

### **Multiresistente Erreger**

Infektionen durch MRE stellen eine weltweite, große Herausforderung dar. Insbesondere bei Gram-negativen Erregern konnte innerhalb der letzten 20 Jahre ein deutlicher Anstieg der Resistenzraten gegenüber den wichtigsten Antibiotika-Klassen, wie Kombinationen von Penicillinen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (BLI), Cephalosporinen, Carbapenemen und Fluorchinolonen beobachtet werden.

Der Stellenwert dieser Antibiotika-Klassen für das deutsche Versorgungssystem wird u. a. anhand der in der Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (SARI)-Studie untersuchten Verbrauchszahlen deutlich, wengleich pädiatrische Intensivstationen in dieser Studie ausgeschlossen wurden. Penicillin/BLI-Kombinationen, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone machen mehr als die Hälfte (54 %) des gesamten parenteralen Antibiotika-Verbrauchs auf Intensivstationen aus [25].

Eine im Jahr 2012 weltweit angelegte Punktprävalenzstudie speziell zur Untersuchung der Verbrauchszahlen von Antibiotika bei pädiatrischen Patienten (Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children, ARPEC), an der u. a. 174 europäische Kliniken inkl. neun deutsche Kliniken beteiligt waren, zeigte, dass auch bei Kindern unter einem Monat Penicillin/BLI-Kombinationen und 3. Generations-Cephalosporine zu den Top 3 eingesetzten Antibiotika gehören. Bei Kindern > 3 Monate kommen insbesondere Aminoglykoside, Penicilline und Glykopeptide zum Einsatz [26].

Erreger mit Resistenzen gegenüber den vier zentralen Antibiotika-Klassen, Penicillin und BLI, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone, sind nicht nur hinsichtlich der eingeschränkten Therapieoptionen, sondern auch wegen der potentiellen Übertragbarkeit auf weitere Patienten eine Herausforderung für die Infektionskontrolle, bspw. durch Isolationsmaßnahmen. 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 [27].

Dieser zweifachen Herausforderung versucht die Klassifikation für multiresistente Gram-negative Erreger (MRGN) gerecht zu werden, die von der zum Robert Koch-Institut (RKI) gehörenden Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) entwickelt wurde. Auch anhand dieser Klassifikation wird die Bedeutung der vier oben genannten Antibiotika-Klassen deutlich. Zur Definition der Multiresistenz nach der MRGN-Klassifikation wurden Leitsubstanzen aus den vier genannten Antibiotika-Klassen definiert (Piperacillin, Cefotaxim/Ceftazidim/Cefepim, 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 [28].

Bei pädiatrischen Patienten liegt zusätzlich eine Sonderkonstellation vor, aufgrund dessen die KRINKO eine weitere Klassifikation speziell für neonatologische und pädiatrische Patienten entwickelt hat (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Erreger auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems (NeoPäd)

Antibiotika-Gruppe	Leitsubstanz	Enterobacterales/ Acinetobacter baumannii			Pseudomonas aeruginosa		
		2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN	2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN
Acylureido- penicilline	Piperacillin	R <sup>a</sup>	R	R	R <sup>a</sup>	Nur eine der vier Antibiotika- Gruppen sensibel	R
Cephalo- sporine der Gruppe 3/4	Cefotaxim oder Ceftazidim und/oder Cefepim <sup>b</sup>	R	R	R	R		R
Carbapeneme	Imipenem oder Meropenem	S	S	R	S		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S	R	R	S		R
<p>a: Auch als „intermediär“ sensibel ausgewiesene Isolate sind wie resistente Isolate („R“) zu bewerten  b: Neben Cefotaxim als Leitsubstanz für Pseudomonas aeruginosa  2MRGN NeoPäd: Multiresistente Gram-negative Erreger von neonatologischen oder pädiatrischen Patienten mit Resistenz gegen zwei der vier Antibiotika-Gruppen; 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; R: resistent oder intermediär empfindlich; S: sensibel  Quelle: adaptiert nach [28, 29]</p>							

Bedingt durch die potenziell toxischen Nebenwirkungen auf den unreifen Gelenkknorpel und der damit verbundenen eingeschränkten Zulassung im Bereich Pädiatrie ist der Einsatz von Fluorchinolonen bei pädiatrischen Patienten nur sehr limitiert möglich [30]. Diese begrenzte Verwendungsmöglichkeit führt dazu, dass bereits bei einem 2MRGN die Notwendigkeit bestehen kann, auf ein Carbapenem zurückzugreifen. So liegt bei einer Resistenz gegenüber

Piperacillin und 3./4. Generations-Cephalosporinen - aufgrund mangelnder Therapieoptionen - bereits eine besondere Keimsituation mit 2MRGN NeoPäd vor [29]. Der 2MRGN NeoPäd ist der in der stationären Pädiatrie und Neonatologie am häufigsten nachgewiesene Gram-negative Erreger [31].

Diese rein phänotypische Klassifikation der Erreger lässt allerdings keinen Rückschluss auf den jeweiligen Resistenzmechanismus zu und es lassen sich daher auch vor dem Hintergrund der Vielzahl an Resistenzmechanismen nur begrenzt 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 [3, 28].

Während Carbapenem-resistente (CR) Enterobacterales immer als 4MRGN definiert sind, ist dies für *P. aeruginosa* sowohl durch die Variabilität seiner Resistenzmechanismen, als auch 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 [28, 32]. Während sich für Enterobacterales aus der MRGN-Klassifikation die Wirksamkeit einer Therapie mit Carbapenemen ableiten lässt, ist die jeweilige therapeutische Entscheidung bei multiresistenten *P. aeruginosa* immer abhängig vom individuellen Phänotyp des Isolates.

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

Die Resistenzen und die eingeschränkte Zulassung einiger Medikamente im Bereich der besonders vulnerablen Population der pädiatrischen Patienten verdeutlichen nochmal eindrücklich die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Antibiotika mit gutem Sicherheitsprofil.

### **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) [33, 34].

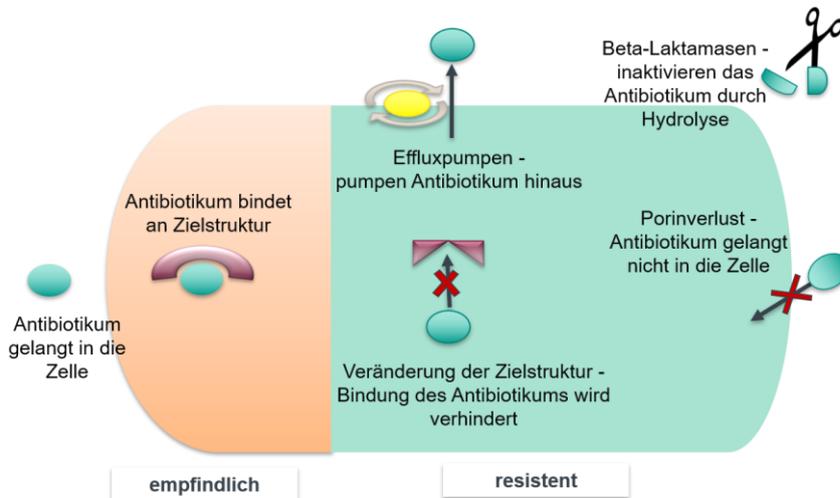


Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien

Quelle: Abbildung modifiziert von MSD [33]

### Resistenzmechanismen von *Pseudomonas aeruginosa*

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

### Prävalenz von Carbapenem-resistenten *Pseudomonas* in Deutschland

Gemäß der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)-Datenbankabfrage des RKI lagen die Resistenzraten in Deutschland für die Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 von *P. aeruginosa* bei 14,8 % gegenüber Imipenem, sowie 5,4 % gegenüber Meropenem [38]. Eine entsprechende Analyse speziell für pädiatrische Patienten in Deutschland ist nicht verfügbar.

Dies deckt sich mit den Zahlen der Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Surveillance-Studie zur Inzidenz und Suszeptibilität von Gram-negativen Erregern (n=1.259) bei pädiatrischen Patienten im Rahmen von komplizierten IAI. Insgesamt waren von 2011-2014 Zentren aus 16 europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, beteiligt. Es zeigte sich zwar eine höhere Anzahl an MRE sowie ESBL bei im Krankenhaus erworbenen Infektionen (14,1 % vs. 5,1 %), dennoch waren bei *P. aeruginosa* < 90 % der Erreger empfindlich gegenüber Imipenem, Cefepim, Ceftazidim, Piperacillin/Tazobactam, und

Amikacin. In Westeuropa (inkl. Deutschland) waren die Inzidenzen von MRE mit 29 von 822 am niedrigsten [18].

Spezielle Daten für abdominelle Infektionen aus Deutschland, auch über das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), liegen nicht vor.

Die vergleichsweise niedrigen Zahlen im europäischen Raum spiegeln annäherungsweise die anhand der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) hergeleitete Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland wider. Aktuell wird aufgrund der derzeit vorliegenden Patientenzahlen von geringen Resistenzraten bei Kindern und somit nur von einer geringen Anzahl von pädiatrischen Patienten im deutschen Versorgungsalltag ausgegangen. Dies unterstreicht den Stellenwert von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotika.

### **Antibiotika-Auswahl und Therapie in der klinischen Praxis**

Die Säulen der Therapie von komplizierten IAI umfassen operative oder perkutane Interventionen, sowie den Einsatz einer antimikrobiellen Therapie zur Fokuskontrolle der Infektion [39].

Die Surgical Infection Society (SIS) entwickelte zusammen mit der Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2010 eine Leitlinie zur Therapie von komplizierten IAI [40]. Ein entsprechendes Korrelat für die Pädiatrie in Deutschland existiert leider nicht. Aufgrund einer fehlenden nationalen Leitlinie speziell für pädiatrische Patienten wird in Ergänzung zu den Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) im Folgenden die deutsche PEG-Leitlinie für den parenteralen Einsatz einer antiinfektiven Therapie dargestellt (AWMF-Registernummer: 082-006). Es wird davon ausgegangen, dass die Leitlinie für die erwachsenen Patienten auch bei Kindern als Grundlage für die Therapieentscheidungen dient, mit entsprechenden Hinweisen bezüglich der Fachinformationen zur ggf. eingeschränkten Zulassung und entsprechender Dosierung. Demzufolge werden aufgrund mangelnder deutscher Therapierichtlinien für pädiatrische Patienten nachfolgend die Empfehlungen der Leitlinie für die adulten Patienten sowie die der internationalen SIS/IDSA-Leitlinie dargestellt.

Die Entscheidung für ein geeignetes Antibiotikum beruht neben der individuellen Abwägung des benötigten Wirksamkeitsspektrums, der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Multiresistenz und dem Sicherheitsprofil der einzusetzenden Substanz auf zahlreichen Faktoren. Speziell für pädiatrische Patienten sind in der aktuellen S2k-Leitlinie „Harnwegsinfektionen im Kindesalter - Diagnostik, Therapie und Prophylaxe“ (AWMF-Registernummer 166-004) entsprechende Faktoren aufgeführt, die sich auch auf das Anwendungsgebiet der IAI übertragen lassen [41]:

- Erwartetes Erregerspektrum und dessen übliche Antibiotika-Empfindlichkeit
- Individuelles Risiko des Patienten
- Schwere und Lokalisation der Infektion

- Alter des Patienten
- Regionale Resistenzsituation
- Individueller Bezug zu anderer geografischer Region mit unterschiedlichem regionalem Resistenzmuster
- Antiinfektive Vortherapie
- Pharmakodynamik und orale Bioverfügbarkeit (im Falle einer oralen Therapieoption)
- Konzentration bzw. Anreicherung im Nierenparenchym bzw. im Urin
- Erwartete Wirksamkeit der antibakteriellen Substanz
- Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten
- Epidemiologische Auswirkungen des Arzneimittel-Einsatzes

Die Auswahl des richtigen Antibiotikums zur Behandlung einer schwerwiegenden Infektion, wie der komplizierten IAI, ist eine komplexe Entscheidung. Die Entscheidung beruht zunächst auf einer Risikoabwägung bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von MRE sowie bezüglich des gesundheitlichen Grundzustands des Patienten und seinen Komorbiditäten [3, 42]. Neben der individuellen Abwägung des benötigten Wirksamkeitsspektrums und dem Sicherheitsprofil der einzusetzenden Substanz müssen bei der Auswahl eines Antibiotikums auch die lokale Resistenzsituation, potentielle Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung sowie ökonomische Aspekte der Therapie berücksichtigt werden [43, 44]. Demnach ist eine antibiotische Therapie stets eine patientenindividuelle Therapie, für welche die Leitlinien je nach Gefährdungsgrad des Patienten mehrere auf nationaler Ebene gleichwertige Empfehlungen geben [3].

Aufgrund dieser Komplexität der Entscheidung sollte dem behandelnden Arzt ein Expertenteam für die rationale Antibiotika-Therapie, das sogenannten 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 „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (AWMF-Registernummer 092/001) zum rationalen Antibiotika-Einsatz auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des ABS-Teams basieren [43, 44]. Ergänzend zur S3-Leitlinie wurde gezielt eine S2k-Leitlinie „Antibiotic Stewardship - Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ (AWMF-Registernummer 048/15) für die Pädiatrie entwickelt [45].

Im Sinne eines ABS sollte allgemein bei pädiatrischen Patienten eine kalkulierte Antibiotika-Therapie nur bei akuten Fällen begonnen werden, bevor bzw. ohne dass die mikrobiologischen Testergebnisse in Form eines Antibiogramms vorliegen [46]. Während die Indikation zur Therapie täglich zu überprüfen ist, sollte nach 48-72 Stunden eine gezielte, routinemäßige Überprüfung der antibiotischen Therapie stattfinden [45]. Wenn möglich, soll zu diesem

Zeitpunkt in Anbetracht vorliegender mikrobiologischer Befunde und des klinischen Verlaufes eine Deeskalation der antibiotischen Therapie erfolgen. Deeskalation durch die Re-Evaluation ist für pädiatrische Patienten von großer Bedeutung, um Nebenwirkungen zu senken und Toxizitäten zu minimieren. Dies kann z. B. durch die Umstellung von einer Kombinationstherapie auf eine gezielte Monotherapie oder den Einsatz einer Therapie mit schmalerem Wirkspektrum geschehen [45].

Die zeitnahe Befundübermittlung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Modifikation der initial empirischen antimikrobiellen Therapie [47]. So kann z. B. bei v. a. Neugeborenen-Infektion und negativen Blutkulturen nach 48 Stunden die antimikrobielle Therapie meist vorzeitig beendet werden (oder zumindest zeitlich begrenzt werden), wenn entweder der anfängliche klinische Eindruck einer Infektion und/oder die Laborkonstellation und negative Kulturen den initialen Verdacht auf eine Infektion nicht bestätigt haben [48].

Genauere Angaben zu den Aufgaben des ABS-Teams und der Zusammenarbeit innerhalb der Kliniken sind dem Abschnitt 3.4.5 zu entnehmen.

Bei einem Hoch-Risiko-Patienten (z. B. beim Vorliegen einer im Krankenhaus erworbenen diffusen Peritonitis) muss der behandelnde Arzt/das ABS-Team bereits bei der Initialtherapie die höchstmögliche Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs ermöglichen [42]. Eine schnelle Heilung von Patienten mit komplizierten IAI ist dabei abhängig von einer erfolgreichen initialen antibiotischen Behandlung und erfordert somit eine Therapieoption mit geringem Risiko sowie einer hohen Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg [19, 49]. Liegt zusätzlich ein Verdacht auf MRE vor, bietet die Entscheidung zur Behandlung mit einem Carbapenem oder den neuen Cephalosporin-Inhibitor-Kombinationen, wie Ceftolozan/Tazobactam, aufgrund des Wirkspektrums die höchste Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg. Bei der Identifikation dieser kritischen Patienten sind sowohl die nationalen Leitlinien als auch lokale ABS-Maßnahmen entscheidend.

Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie für die parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen von 2019 (AWMF-Registernummer 082-006), erfolgt die Auswahl des Antibiotika-Regimes für Patienten mit sekundären und tertiären Peritonitiden anhand eines Stufensystems. Dieses unterteilt die Patienten in vier Stufen, wobei der Schweregrad der Erkrankung hinsichtlich der Ausbreitung der Entzündung, dem physischen Allgemeinzustand, sowie nach dem Risiko für Infektionen mit MRE eingeteilt werden (siehe Tabelle 3-2) [3].

Tabelle 3-2: Empfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der sekundären und tertiären Peritonitis bei Erwachsenen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung <sup>a</sup>	EG <sup>a</sup>
<b>Stufe 1:</b> Ambulant erworben Keine Perforation Minimale Peritonitis Kreislaufstabil Kein MRE-Risiko  Bsp.: Phlegmonöse Appendizitis	Enterobacterales Anaerobier Enterokokken	Cefuroxim + Metronidazol Cefotaxim + Metronidazol Ceftriaxon + Metronidazol Ciprofloxacin + Metronidazol Levofloxacin + Metronidazol Ampicillin/Sulbactam Amoxicillin/Clavulansäure Moxifloxacin	A A A A A A A A
<b>Stufe 2:</b> Ambulant erworben Frische Perforation Lokalisierte Peritonitis Kreislaufstabil Kein MRE-Risiko  Bsp.: Perforierte Cholezystitis	Enterobacterales Anaerobier Enterokokken	Cefuroxim + Metronidazol Cefotaxim + Metronidazol Ceftriaxon + Metronidazol Ciprofloxacin + Metronidazol Levofloxacin + Metronidazol Ampicillin/Sulbactam Amoxicillin/Clavulansäure Moxifloxacin	A A A A A A A A
<b>Stufe 3:</b> Ambulant erworben Ältere Perforation Diffuser Peritonitis Kreislaufstabil Individuelles MRE- Risiko  Bsp.: Frei perforierte Sigmadivertikulitis	Enterobacterales Anaerobier Enterokokken	Piperacillin/Tazobactam Ertapenem Tigecyclin Moxifloxacin Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	A A A A B
<b>Stufe 4:</b> Nosokomial (postoperativ/tertiär) diffuse Peritonitis Kreislaufinstabil Hohes MRE-Risiko  Bsp.: Nahtleckage nach Rektumresektion	Enterobacterales (inkl. ESBL- Bildner) Enterokokken (inkl. VRE) Anaerobier Pseudomonas spp. Staphylokokken (inkl. MRSA)	Tigecyclin <sup>b</sup> Meropenem (+ Linezolid) Imipenem (+ Linezolid) Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (+ Linezolid) Ceftazidim/Avibactam + Metronidazol (+ Linezolid) Fosfomycin (keine Monotherapie)	A A A B A B

a: Hinweis: Die dargestellten Empfehlungen entsprechen der Therapie bei erwachsenen Patienten. Bei pädiatrischen Patienten kann es aufgrund fehlender Zulassungen oder Unverträglichkeiten Abweichungen geben. Unterschiede im Keimspektrum bei pädiatrischem Patienten im Vergleich zu Erwachsenen (siehe Abschnitt 3.2.1) sind mit einzubeziehen.

b: Aufladungsdosis erforderlich, keine Monotherapie im septischen Schock

EG: Empfehlungsgrad; ESBL: Erweitertes Spektrum gegen-Beta-Laktamasen; MRE: Multiresistente Erreger; MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus; spp.: Species pluralis; VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken

Quelle: adaptiert aus [3]

Kreislaufstabile Patienten mit ambulant erworbenen, lokalisierten Peritonitiden ohne Risikofaktoren für MRE werden gemäß Stufe 1 (keine Perforation, minimale Peritonitis) oder Stufe 2 (frische Perforation, lokalisierte Peritonitis) therapiert. Bei diesen Formen der sekundären Peritonitis ist der Infektionsherd (Fokus) der Infektion klar definiert und gezielt, z. B. chirurgisch, behandelbar [3, 6]. Bei einer Therapie gemäß Stufe 1 und 2 werden Cephalosporine der Gruppe 2 und 3a, Fluorchinolone, jeweils in Kombination mit Metronidazol oder alternativ Aminopenicilline in Kombination mit einem BLI empfohlen [3, 6].

Handelt es sich um eine ambulant erworbene Peritonitis, allerdings mit älterer Perforation sowie diffuser, nicht länger lokalisierter Ausbreitung, bei weiterhin kreislaufstabilen Patienten, wird gemäß der Stufe 3 therapiert [3, 6]. Auch bei diesen Patienten ist das Erregerspektrum aus dem Gastrointestinaltrakt abgeleitet. Allerdings ist die Infektion erheblich schwerwiegender und es gilt, aufgrund der bereits länger bestehenden Infektion und potentieller Vorbehandlung, individuelle Risikofaktoren für das Vorhandensein von MRE zu berücksichtigen. Ein typisches Beispiel für dieses Krankheitsbild ist die frei perforierende Sigmadivertikulitis [3, 6]. Hierbei handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung mit Ausbildung von Abszessen oder einer diffusen Peritonitis, die oftmals eine chirurgische Eindämmung des Fokus erfordert [42, 50].

Kreislaufinstabile und damit Hoch-Risiko-Patienten mit im Krankenhaus erworbener diffuser (postoperativer bzw. tertiärer) Peritonitis sollten gemäß Stufe 4 therapiert werden [3, 6]. Die postoperative Peritonitis ist als infektiöse Komplikation eines operativen Eingriffes eine im Krankenhaus erworbene Form der sekundären Peritonitis. Bei der postoperativen Peritonitis liegt ein chirurgisch oder interventionell behandlungsbedürftiges Krankheitsbild vor. Die meisten Patienten sind zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits antimikrobiell vorbehandelt. Daher zeichnet sich die postoperative Peritonitis durch ein selektioniertes Erregerspektrum mit Enterokokken, Gram-negativen Erregern und Pilzen aus. Während *Pseudomonas* spp. und Carbapenemase-Bildner eher selten nachgewiesen werden, sollte mit verschiedenen MRE, wie beispielsweise ESBL-Bildnern oder Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) gerechnet werden. Bei der tertiären Peritonitis persistiert die Infektion der Abdominalhöhle ohne chirurgisch sanierbaren Fokus, nachdem zuvor die chirurgische Herdsanierung einer sekundären Peritonitis abgeschlossen worden ist. Die Patienten sind zumeist mit Breitbandantibiotika vorbehandelt [6].

Als häufige Erreger werden dabei Enterokokken inkl. VRE, Staphylokokken inkl. MRSA, Enterobacterales inkl. ESBL-Bildner *Pseudomonas* spp., Anaerobier, sowie *Candida* aufgeführt [2, 3, 6, 11]. Um kein Risiko bei der Behandlung einzugehen, wird gemäß Therapieempfehlungen häufig vorbeugend für eine tertiäre Peritonitis behandelt. Aufgrund der komplexen Mischinfektionen sollten Substanzen oder Kombinationen mit einem breiten Wirkspektrum eingesetzt werden. Für eine Therapie gemäß Empfehlungen der Stufe 4 sollten demnach Tigecyclin (ggf. in Kombination mit einer *Pseudomonas*-wirksamen Substanz), Piperacillin/Tazobactam, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ceftolozan/Tazobactam mit Metronidazol, Cefepim mit Metronidazol oder Ceftazidim/Avibactam mit Metronidazol (ggf. jeweils in Kombination mit Linezolid) eingesetzt werden [3, 6, 51].

Bei den von lebensbedrohlichen und schwer zu therapeutierenden Krankheitsbildern, die ein hohes Risiko für MRE haben, wie der nosokomialen diffusen Peritonitis (Stufe 4 der Therapieempfehlung), ist es notwendig, mit der Initialtherapie das zu erwartende Erregerspektrum möglichst vollständig zu erfassen. Die Antibiotika-Therapie solcher komplizierten IAI sollte dementsprechend unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Risikofaktoren für das Vorhandensein von MRE erfolgen:

- Postoperative Peritonitis
- Tertiäre Peritonitis
- Antibiotika-Vortherapie anderer Erkrankungen
- Verlegung aus Land/Region mit hoher Prävalenz resistenter Erreger
- Bekannte MRE-Kolonisation des Magen-Darm-Trakts
- (Medikamentöse) Immunsuppression
- Verlängerter Krankenhausaufenthalt/Intensivstationsaufenthalt [3].

Als kalkulierte Therapie der Wahl bei Verdacht auf ESBL-bildende Stämme sind gemäß der S2k-Leitlinie (Breitspektrum-)Carbapeneme, Fosfomycin (keine Monotherapie), Tigecyclin, Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam empfohlen (siehe Tabelle 3-3) [3, 51]. Besteht der Verdacht auf eine Infektion mit *Pseudomonas* spp., kommen gemäß S2k-Leitlinie Imipenem, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Gentamicin, Amikacin, Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam oder ein Polymyxin in Betracht. Der Einsatz von Ciprofloxacin und Levofloxacin sollte gemäß Leitlinie nur bei lokalen Empfindlichkeitsraten von > 90 % erfolgen [3, 6, 51]. Die Fluorchinolon-Resistenzrate für *P. aeruginosa* betrug gemäß RKI/ARS in den Jahren 2016-2020 gegenüber Levofloxacin 16,2-33,0 % sowie gegenüber Ciprofloxacin 11,9-15,3 % [38].

Tabelle 3-3: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei IAI mit Verdacht auf resistente Erreger

Erreger	Antibiotikum <sup>a</sup>	Empfehlungsgrad <sup>a</sup>
ESBL-Bildner ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)	Tigecyclin	A
	Ceftolozan/Tazobactam	A
	Ceftazidim/Avibactam	A
	Imipenem	A
	Meropenem	A
	Ertapenem	A
	Fosfomycin (keine Monotherapie)	B

Erreger	Antibiotikum <sup>a</sup>	Empfehlungsgrad <sup>a</sup>
Pseudomonas spp.	Imipenem, Meropenem	A
	Piperacillin/Tazobactam	A
	Cefepim	A
	Gentamicin, Amikacin <sup>b</sup>	B
	Ciprofloxacin <sup>c</sup> , Levofloxacin	A
	Ceftolozan/Tazobactam	A
	Ceftazidim/Avibactam	B
<p>a: Hinweis: Die dargestellten Empfehlungen entsprechen der Therapie bei erwachsenen Patienten. Bei pädiatrischen Patienten kann es aufgrund fehlender Zulassungen oder Unverträglichkeiten Abweichungen geben. Unterschiede im Keimspektrum bei pädiatrischem Patienten im Vergleich zu Erwachsenen (siehe Abschnitt 3.2.1) sind mit einzubeziehen.</p> <p>b: keine Monotherapie</p> <p>c: Einsatz nur sinnvoll bei lokalen Empfindlichkeitsraten &gt; 90 %</p> <p>ESBL: Erweitertes Spektrum gegen-Beta-Laktamasen; E. coli: Escherichia coli; IAI: Intraabdominelle Infektionen; spp.: Species pluralis</p> <p>Quelle: adaptiert aus [3]</p>		

### ***Hinweise aus pädiatrischen Therapieempfehlungen:***

Die Empfehlungen der DGPI decken sich mit den Empfehlungen der PEG-Leitlinie bei der sekundären Peritonitis - je nach Risikofaktoren - bei unbekanntem Erreger Piperacillin/Tazobactam oder Ceftriaxon/Cefotaxim plus Metronidazol oder ein Carbapenem einzusetzen [5]. Die S2k-Leitlinie zur Therapie bakterieller Infektionen bei Neugeborenen (AWMF-Registernummer: 024/008) gibt keine spezifische kalkulierte Therapieempfehlungen für einen abdominalen Fokus [52]. Die sich derzeit in Überarbeitung befindende S2k-Leitlinie für „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode“ (AWMF-Registernummer: 024/025) empfiehlt - unabhängig von den Stufen einer Peritonitis - im Fall einer Sepsis mit intraabdominellen Infektionsfokus Cefotaxim, Ceftriaxon und Cefepim ggf. in Kombination mit Metronidazol. Alternativ kann einer Monotherapie aus Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem ohne zusätzliches Metronidazol erfolgen. Ferner wird auf die unzureichende Wirksamkeit von sowohl Ceftriaxon als auch Cefotaxim bei Nachweis von *P. aeruginosa* hingewiesen. Bei MRGN wird der Einsatz eines Carbapenems empfohlen [53]. Im Fall einer Carbapenemase-Bildung wird bei Kindern Amikacin oft als bestes Aminoglykosid bei 3MRGN (Stand 2015) gesehen [53-57]. Amikacin sollte jedoch als Reservemedikament nur gegen Gentamicin-resistente Keime eingesetzt werden. Auch Ciprofloxacin sollte aufgrund seiner Zulassungsbeschränkungen schweren Infektionen durch *P. aeruginosa* vorbehalten sein, bei denen keine Therapiealternative besteht [30, 58].

Meropenem wird auch für Kinder von 0-3 Monaten als etablierte Therapieoption gesehen, obwohl gemäß Fachinformation keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern < 3 Monaten für Meropenem vorliegen, da limitierte Daten zur Pharmakokinetik, die eine adäquate Dosisempfehlung nahelegt, existieren [59]. So wird beispielsweise Meropenem in der S2k-Leitlinie „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ (AWMF-Registernummer: 024/008) als gängiges weit verbreitetes Therapieregime beschrieben, wenngleich der Einsatz nur gezielt nach Antibiotogramm erfolgen sollte [52]. Somit wird Ceftolozan/Tazobactam allein aufgrund

seiner Zulassung bei Kindern ab Geburt nicht zwingend als eine Alternative gegenüber Meropenem für die Therapie eines *P. aeruginosa*/Enterobacterales mit Resistenz gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen (3GCR) in dieser Altersgruppe verstanden. In Anbetracht einer qualitätsgesicherten Anwendung und Einhaltung von ABS-Maßnahmen zur Vermeidung von zunehmender Resistenzen, wäre ein Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam bei einem 3GCR *P. aeruginosa*/Enterobacterales nicht zu rechtfertigen. Dies sollte einer Therapie von *P. aeruginosa*, CR Stämmen vorbehalten sein, bei denen der Einsatz eines Reserveantibiotikums unumgänglich ist.

Die DGPI empfiehlt für die Therapie von MRGN (letzte Aktualisierung 2018) im Sinne von Reservetherapeutika, Carbapeneme, Fluorchinolone, Colistin und Tigecyclin (> 8 Jahre, nicht wirksam gegen *P. aeruginosa*). Diese können ggf. in Kombination (gemäß Antibiogramm) zusammen mit Aminoglykosiden (v. a. Amikacin), Fosfomycin, Sulbactam oder Aztreonam angewendet werden. Dabei stellt Cefepim eine Alternative zu Carbapenemen bei Enterobacterales dar, die chromosomal kodierte AmpC-Beta-Laktamasen exprimieren. Fluorchinolone wie Ciprofloxacin oder Levofloxacin können gegeben werden, sofern eine entsprechende Überwachung und Aufklärung der Eltern über die Therapie gewährleistet ist und keine gleichwertige Therapiealternative besteht. Dies kann insbesondere bei durch *P. aeruginosa* oder bei durch MRGN Erreger bedingten Infektionen der Fall sein. Ceftolozan/Tazobactam wird von der DGPI als Medikament beschrieben, das hierbei bei „einigen“ multiresistenten Keimen noch wirken kann [30].

### **Fazit**

Aufgrund der fehlenden Leitlinien zu IAI bei pädiatrischen Patienten werden die dargelegten Therapieempfehlungen auf Basis der Leitlinien für erwachsene Patienten hergeleitet und mit Empfehlungen der Leitlinien für bakterielle Infektionen und Sepsis bei Kindern ergänzt.

Hinsichtlich der Therapieempfehlung ist immer das lokale Erregerspektrum und die lokale Resistenzsituation zu beachten. 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 [3]. 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 überhaupt nur Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Ceftazidim und Imipenem/Cilastatin in Frage. Die Auswahl des jeweiligen Antibiotikums erfolgt hierbei unter Berücksichtigung der Risikofaktoren stets patientenindividuell [3]. Im Falle einer Resistenz gegenüber diesen Substanzen, wie es beim „difficult-to-treat resistance“ (DTR)-*P. aeruginosa*, der den *P. aeruginosa*, CR mit einschließt, der Fall ist, müssen neuere Substanzen wie Ceftolozan/Tazobactam als mögliche Therapieoption in Betracht gezogen werden [60]. So

zeigte eine Studie an europäischen Krankenhäuser, darunter auch deutsche Kliniken, dass von 413 *P. aeruginosa* Erregern bei Kindern, u. a. aus IAI, 77 % der *P. aeruginosa*-Isolate sensibel gegenüber Meropenem und 93,2 % sensibel gegenüber Ceftolozan/Tazobactam waren (gemäß EUCAST Breakpoints) [61].

### **Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam**

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten IAI bei pädiatrischen Patienten [1].

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

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa* [1]

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

Ceftolozan/Tazobactam zeigt ebenfalls eine klinische Wirkung bei den Gram-positiven Erregern *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* und *Streptococcus salivarius*. Gram-positive Erreger spielen jedoch innerhalb des Anwendungsgebietes keine bedeutende Rolle, da der komplizierten IAI, wie bereits beschrieben, größtenteils Gram-negative Spezies mit immer häufiger auftretender Multiresistenz zugrunde liegen. Hinzu kommt, dass bei diesen Gram-positiven Erregern keine Notwendigkeit besteht, ein Reserveantibiotikum einzusetzen. Diese Erreger sind kein Bestandteil der nicht-abschließenden Liste des RKI zur Einstufung eines neuen Antibiotikums als Reserveantibiotikum [62].

Im Falle einer Multiresistenz der übrigen 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) [63]. Folgende Arten von Beta-Laktamasen können von Ceftolozan/Tazobactam hingegen nicht gehemmt werden: AmpC-Enzyme gebildet von Enterobacterales, Serin-basierte Carbapenemasen (z. B. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasen [KPC]), Metallo-Beta-Laktamasen (z. B. Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase [NDM]), sowie Ambler Klasse D-Beta-Laktamasen (Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase [OXA]-Carbapenemasen) [1].

Das Wirkspektrum von Ceftolozan/Tazobactam richtet sich somit explizit gegen den *P. aeruginosa*, CR und umfasst dabei einen der Gram-negativen Erreger, der laut RKI zur

Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V entscheidend ist. Der G-BA hat dabei der Einstufung von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum gegen den *P. aeruginosa*, CR zugestimmt [64].

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

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen gegenüber Antibiotika hat sich weltweit zu einem gravierenden Problem der öffentlichen Gesundheit entwickelt, da dadurch die Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten zunehmend erschwert wird. Die Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen bedarf eines umfassenden und übergreifenden Ansatzes. So hat zum Beispiel das Bundesministerium für Gesundheit im Jahr 2015 gemeinsam mit den Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft sowie Bildung und Forschung die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ erarbeitet. Unter dem formulierten Ziel Nummer 6 „Forschung und Entwicklung unterstützen“ wird unter anderem darauf hingewiesen, dass in national und international abgestimmten Initiativen die Forschung zur Entwicklung von Antiinfektiva gestärkt werden soll [65]. Laut dem veröffentlichten Abschlussbericht hat die Umsetzung der Strategie „DART 2020“ bereits zu einer Stärkung bestehender Strukturen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen geführt [66]. Aufgrund der Dringlichkeit der Thematik wird aktuell auch eine Folgestrategie „DART 2030“ erarbeitet.

Aufgrund der in den letzten 20 Jahren stark gestiegenen Rate an Antibiotika-resistenten Gram-negativen Erregern in der Gesamtbevölkerung ist eine breite Auswahl an noch wirksamen Antibiotika wünschenswert. Auch wenn die Anzahl an MRE in der Pädiatrie gemäß KISS-Register, im Vergleich zu der Anzahl an MRE bei Erwachsenen, noch gering sind [67], so zeigt

sich bereits in internationalen Studien bei pädiatrischen Patienten sowie den Daten des RKI zur Gesamtbevölkerung ein Trend zur Zunahme von MRE [68, 69].

Nur wenn eine breite Auswahl an Antibiotika zur Verfügung steht, lässt sich unter Berücksichtigung der Kriterien des ABS das richtige Antibiotikum für den jeweiligen Erreger individuell auswählen. Eine inadäquate kalkulierte Initialtherapie kann zu einer erhöhten Letalität führen [70]. Zudem haben Patienten mit einer Infektion aufgrund Gram-negativer Pathogene ein höheres Risiko, eine inadäquate Therapie zu bekommen, was wiederum zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führt. In einer adjudizierten Meta-Analyse wurde der Effekt einer angemessenen vs. einer nicht angemessenen initialen Therapie bei hospitalisierten Patienten mit einer Gram-negativen Infektion quantifiziert. So betrug das Odds Ratio (OR) bzgl. adjudizierter Gesamtsterblichkeit 0,43 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,23; 0,83]) [71]. Die hohe Rate an inadäquater Therapie ist wiederum assoziiert mit einer höheren Rate an Therapieversagen und einer längeren Krankenhausverweildauer. Eine unzureichende Therapie ist zudem mit einem gesteigerten Selektionsdruck und somit einer Ausbreitung von Resistenzen verbunden, weshalb es einen hohen medizinischen Bedarf für die Entwicklung neuer Strategien in diesem Bereich gibt [72].

Problematisch erweist sich in der Pädiatrie die Tatsache, dass viele Medikamente - darunter auch Reserveantibiotika - nicht für pädiatrische Patienten zugelassen sind. Es fehlen häufig Studien zur sicheren und wirksamen Anwendung über alle Altersklassen hinweg. Dies führt dazu, dass Medikamente als „off-Label Use“ oder ohne Zulassung eingesetzt werden. Eine deutsche Studie mit 140 Kindern zur Verordnung von Medikamenten in der Pädiatrie ergab bei einer gemeinsamen Betrachtung der Anteile von Medikamenten, die mittels „off-Label Use“ oder ohne Zulassung eingesetzt wurden, einen Anteil von 51 % auf infektiologischen Normalstationen, sowie einen Anteil von 79 % auf Intensivstationen [73].

Hier kommt bei pädiatrischen Patienten erschwerend hinzu, dass bestimmte Medikamente ein Nebenwirkungsprofil aufzeigen, das die Anwendung zusätzlich limitiert. So spielen beispielsweise Fluorchinolone grundsätzlich für die Behandlung der Harnwegsinfektionen (HWI) bei Erwachsenen eine bedeutende Rolle, da sie eine hohe Urinkonzentration aufweisen und mit ihrem breiten Wirkspektrum sowohl Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien abdecken [74]. Bei Kindern können diese nur in besonderen Fällen aufgrund von potenziellen Nebenwirkungen und nach Leitlinie nur nach mikrobiologischer Testung gegeben werden.

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

- *Pseudomonas aeruginosa*, CR

### **Ceftolozan/Tazobactam zur Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Ceftolozan/Tazobactam ist die Kombination aus dem neuen und Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem BLI Tazobactam [1]. Ceftolozan wirkt durch die Hemmung wichtiger bakterieller Penicillin-bindender Proteine (PBP) bakterizid, indem es die Quervernetzung der Zellwandbestandteile und somit die bakterielle Zellwandsynthese beeinträchtigt [63]. Die chemische Struktur von Ceftolozan ähnelt der des hoch Pseudomonas-aktiven Ceftazidims. Durch eine modifizierte Seitenkette mit Pyrazolring wird die Aktivität gegenüber *P. aeruginosa* jedoch maßgeblich gesteigert. Es resultiert eine Stabilität von Ceftolozan gegenüber häufigen *P. aeruginosa*-Resistenzmechanismen, einschließlich dem Verlust der äußeren Membranproteine (OprD), chromosomaler AmpC-Beta-Laktamasen und der Überregulation von Effluxpumpen (MexXY, MexAB), sodass Ceftolozan auch gegenüber der Mehrzahl multiresistenter *P. aeruginosa*-Stämme aktiv ist [63]. Das Wirkspektrum von Ceftolozan/Tazobactam richtet sich somit explizit gegen den *P. aeruginosa*, CR, welcher laut WHO höchste Priorität hat und vom RKI in die Liste zur Einordnung eines Medikaments als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1 SGB V aufgenommen wurde [62].

Ceftolozan/Tazobactam sollte entsprechend der Kriterien des ABS zur Behandlung von Infektionen mit MRE bzw. Infektionen mit ausgeprägten Risikofaktoren für MRE eingesetzt werden. Von besonderer Relevanz ist vorrangig *P. aeruginosa*, CR, für den die Therapieauswahl - im Vergleich zu 3GCR Enterobacterales, bei denen prinzipiell ein Carbapenem noch als Therapieoption zur Verfügung steht - noch stärker eingeschränkt ist [62].

### **Fazit**

Ceftolozan/Tazobactam kann durch die Kombination aus dem neuen und Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem BLI Tazobactam den bestehenden, hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit komplizierten IAI decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Anerkennung als Reserveantibiotikum aufgrund klinischer Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa*, CR [64]
- Nachweis von Wirksamkeit anhand von globaler Surveillance-Studie gegen *P. aeruginosa*, CR [61]

Insbesondere bei pädiatrischen Patienten, bei denen häufig eine Zulassung von in der Praxis dennoch angewendeten Medikamenten fehlt, sowie aufgrund von Nebenwirkungen der Einsatz von Medikamenten wie z. B. Ciprofloxacin limitiert ist, bietet die Verfügbarkeit und Zulassung von Ceftolozan/Tazobactam bereits für Kinder ab Geburt (definiert als Gestationsalter > 32 Wochen und  $\geq 7$  Tage nach der Geburt) bis unter 18 Jahren eine sichere Therapieoption.

### 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 der komplizierten intraabdominellen Infektionen anhand von Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank**

Die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der komplizierten IAI erfolgte anhand von Krankenkassendaten. Grundlage für die Analyse bildete die DADB der Gesundheitsforen. Die Datenbank beinhaltet Daten von insgesamt 16 Krankenkassen und umschließt ca. 3,5 Millionen Versicherte der GKV im Zeitraum 2013-2020. 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]). 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 [75]. Somit bildet die DADB eine geeignete Grundlage für Analysen und dementsprechend für die Herleitung der Inzidenz bzw. Prävalenz für Ceftolozan/Tazobactam im Anwendungsgebiet der komplizierten IAI.

In der von MSD angeforderten Analyse wurden pädiatrische vollversicherte Patienten, 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 und aufgrund der erwarteten geringen Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet, wurden die Daten für die Kalenderjahre 2017-2020 angefragt.

Die antibiotisch behandelten Infektionen im jeweiligen Anwendungsgebiet sind meist durch eine kurze Erkrankungsdauer bzw. Behandlungsdauer charakterisiert, sodass die Inzidenz der Fallzahlen direkt als Schätzer für die Prävalenz verwendet werden kann. Genaugenommen stellt das Ergebnis der Analyse damit nicht eine Schätzung der Inzidenz als Anzahl der im jeweiligen

Anwendungsgebiet erkrankten Patienten im jeweiligen Jahr dar, sondern vielmehr die Anzahl der in einem Jahr aufgetretenen Fälle. Die Anzahl der Fälle in der Stichprobe wurde abschließend mithilfe eines geschlechts- sowie altersbasierten Hochrechnungsfaktors auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet. Der jeweilige Hochrechnungsfaktor entspricht dem Quotienten aus der Anzahl der GKV-Versicherten und der Anzahl der Vollversicherten des Datensatzes der DADB in der jeweiligen Kategorie im jeweiligen Jahr.

Die Berechnung der Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam für die komplizierten IAI erfolgte in vier wesentlichen Schritten, die in Abbildung 2 dargestellt sind.



Abbildung 2: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für die komplizierten intraabdominellen Infektionen

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

Quelle: eigene Darstellung von MSD

### Schritt 1: Anzahl der Fälle mit intraabdominellen Infektionen

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

Tabelle 3-4: Berücksichtigte ICD-10-Codes für die Ermittlung der Fälle mit intraabdominellen Infektionen

ICD-10-Code	Bezeichnung
K35.2	Akute Appendizitis mit generalisierter Peritonitis
K35.30	Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis ohne Perforation oder Ruptur
K35.31	Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis mit Perforation oder Ruptur
K35.32	Akute Appendizitis mit Peritonealabszess
K57.0-	Divertikulose des Dünndarmes mit Perforation und Abszess
K57.2-	Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation und Abszess
K57.42	Divertikulitis sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung
K57.8-	Divertikulose des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation und Abszess
K63.1	Perforation des Darmes (nichttraumatisch)
K65.0	Akute Peritonitis
K80.0-	Gallenblasenstein mit akuter Cholezystitis
K80.40	Ohne Angabe einer Gallenwegsobstruktion
K81.0	Akute Cholezystitis
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10	

Im Jahr 2020 traten in der DADB Stichprobe 440 IAI bei pädiatrischen Patienten auf. Für die GKV-Population entspricht dies 9.858 Fällen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der intraabdominellen Infektionen

	2017	2018	2019	2020
Anzahl der pädiatrischen GKV-Versicherten	11.779.865	11.905.546	12.001.301	12.081.934
Anzahl pädiatrische Patienten DADB	529.352	538.085	539.685	530.880
Anzahl pädiatrische Patienten mit intraabdominellen Infektionen	410	430	445	440
Anzahl der pädiatrischen Patienten mit intraabdominellen Infektionen in der GKV	9.142 <sup>a</sup>	9.453 <sup>a</sup>	9.787 <sup>a</sup>	9.858 <sup>a</sup>
<p>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 Krankenversicherung  Quelle: [76]</p>				

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

Eine antibiotische Therapie erfolgt grundsätzlich erregerspezifisch. Da es sich bei Ceftolozan/Tazobactam um ein Reserveantibiotikum handelt, das erst zum Einsatz kommt, wenn aufgrund von Resistenzen die Therapiealternativen begrenzt sind, wurden in einem weiteren Schritt die Fälle der komplizierten IAI hinsichtlich dem genauen Erregervorliegen untersucht. Die Eingrenzung erfolgt dabei auf den Erreger *P. aeruginosa* mit Multiresistenz (4MRGN) (siehe Abschnitt 3.2.1), für den gemäß der nicht-abschließenden Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger des RKI unzureichende Therapiealternativen bestehen [62]. Eine Eingrenzung auf ausschließlich Infektionen mit 4MRGN Pseudomonaden erfolgte, da für Pseudomonaden der 3MRGN mindestens eine der vier Leitsubstanzen noch wirksam ist. Daher würden weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, wodurch ein Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam im Zusammenhang mit einer strengen Indikationsstellung nicht in Betracht kommt. Für die Enterobacterales, für die laut Fachinformation eine klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam besteht, stehen für die Vertreter mit 3MRGN Multiresistenz Therapiealternativen zur Verfügung (siehe Abschnitt 3.2.1). Enterobacterales der 4MRGN Klassifikation sind vom Wirkmechanismus von Ceftolozan/Tazobactam nicht umfasst, wodurch diese nicht in der Betrachtung berücksichtigt werden. Aufgrund des besonderen Wirkmechanismus ist die Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam somit vor allem bei Infektionen mit Pseudomonaden mit Multiresistenz 4MRGN häufig eine der wenigen verbleibenden Optionen.

Tabelle 3-6 zeigt die anhand des Datensatzes der DADB beobachteten Fälle und die darauf beruhende Annahme der Fälle von IAI durch multiresistente *P. aeruginosa*.

Tabelle 3-6: Fälle der komplizierten intraabdominellen Infektionen durch *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN

	2017	2018	2019	2020
Fälle von komplizierten intraabdominellen Infektionen bei pädiatrischen Patienten mit <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
Fälle von komplizierten intraabdominellen Infektionen bei pädiatrischen Patienten mit <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV	_ <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>	23 <sup>b</sup>	_ <sup>b</sup>
a: Fälle gemäß Datensatz der DADB b: Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten erfolgt basierend auf Hochrechnungsfaktoren, die Alter und Geschlecht der betroffenen Patienten berücksichtigen. 4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>P. aeruginosa</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Quelle: [76]				

Die Fallzahlen wurden in der DADB Stichprobe über den Zeitraum 2017-2020 beobachtet. Im Jahr 2019 trat in der DADB Stichprobe ein Fall einer komplizierten IAI durch *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN auf. Für die GKV-Population entspricht dies 23 Fällen (siehe Tabelle 3-6). Aufgrund der kleinen Patientenbasis sind die Fallzahlen mit Unsicherheiten behaftet.

### Schritt 3: Ermittlung der Fallzahlen für 2021-2022

Für die Jahre 2017-2020 wurde in der DADB Stichprobe nur ein Patient mit einer komplizierten IAI durch *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN erfasst. Die daraus errechnete Fallzahl von 23 Patienten für die GKV-Population wird als Grundlage für die Patientenzahlen ab dem Jahr 2021 herangezogen, auch wenn es sich hier vermutlich um eine Überschätzung handelt (siehe Tabelle 3-6).

Für pädiatrische Patienten mit komplizierten IAI mit *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN ergeben sich somit für das Jahr 2022 23 Fälle in der GKV-Population.

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

Erreger	GKV-Population	
	2021	2022
Komplizierte intraabdominelle Infektionen mit <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN	23	23
4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>P. aeruginosa</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Quelle: [76]		

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

Im jährlichen Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger werden die Anzahl und die Art der über das jeweilige Jahr deutschlandweit eingesandten multiresistenten Erreger-Isolate beschrieben. Eine Unterteilung in erwachsene und pädiatrische Patienten wird in der gezielten Aufarbeitung der Isolate nicht angegeben [37, 77-79]. Bei dem für Ceftolozan/Tazobactam relevanten Erreger *P. aeruginosa* stellte sich folgende Situation dar. Bei 360 (20,2 %) der 1.778 *P. aeruginosa*-Isolate wurde eine Carbapenemase festgestellt, am häufigsten die Metallo-Beta-Laktamase VIM-2 (Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase) [37], wobei Isolate mit Carbapenemasen nicht sensibel gegenüber Ceftolozan/Tazobactam sind. Im Umkehrschluss wird angenommen, dass es sich bei den übrigen 79,8 % um *P. aeruginosa*-Isolate mit einem anderen Resistenzmechanismus handelt, u. a. um AmpC-produzierende *P. aeruginosa*, gegen die wiederum Ceftolozan/Tazobactam wirksam ist (siehe Abschnitt 3.2.1). Um eventuelle Schwankungen zu berücksichtigen, werden die anhand der

jährlichen Berichte von 2017-2020 ermittelten Anteile der Isolate mit Carbapenemasen auf die im Schritt 3 bestimmten Fallzahlen übertragen (siehe Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9).

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

	Anteil der Isolate gegen die Ceftolozan/Tazobactam potentiell wirksam ist			
	2017	2018	2019	2020
P. aeruginosa	72,3 % <sup>a</sup>	75,1 %	81,2 %	79,8 %
a: Beispielhafte Herleitung: 1.532 Isolate/1.108 Isolate, 1.108 Isolate = 1.532 getestete Isolate - 424 Carbapenemase produzierende Isolate. Die Berechnung erfolgte analog für die weiteren in der Tabelle dargestellten Anteile. P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa Quellen: [37, 77-79]				

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

	2022	
	Min.	Max.
Komplizierte intraabdominelle Infektionen mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	23	
Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei 72,3-81,2 %	17	19
4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa Quelle: [76]		

Im Jahr 2022 werden 17-19 der komplizierten IAI durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN verursacht, gegen deren Resistenzmechanismus eine Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam potentiell wirksam ist.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Für Angaben bezüglich der Änderung von Prävalenz- und Inzidenzraten der komplizierten IAI bei pädiatrischen Patienten 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 [76].

Als Basis für die Herleitung der zu erwartenden Fallzahlen für das in der Zielpopulation relevante Patientenkollektiv für die Jahre 2023-2027 dienten die angenommenen Fallzahlen von 2022 mit Eingrenzung auf *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden (siehe Tabelle 3-10).

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

Jahr	GKV-Population	
	Min.	Max.
2023	17	19
2024	17	19
2025	17	19
2026	17	19
2027	17	19
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [76]		

### 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)	19-22 <sup>a</sup>	17-19
a: Berechnung auf Grundlage eines GKV-Anteils an der Gesamtbevölkerung von 88,12 % GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [80, 81]		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

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

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)	Pädiatrische Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.	17-19
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 Ceftolozan/Tazobactam, unter der Voraussetzung einer strengen Indikationsstellung, als Reserveantibiotikum bestätigt [64]. Der Zusatznutzen gilt für alle Patienten in der Zielpopulation als belegt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2**

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

Die Beschreibung der Resistenzsituation erfolgte auf Basis der Ergebnisse verschiedener Surveillance-Programme, einschließlich des SMART-Surveillance Programms mit deutscher Beteiligung [18], der ARS-Datenbankanalyse [69] und dem Surveillance-Programm des RKI [37] sowie der KISS-Datenbankabfrage [67] mit Fokus auf die deutsche Versorgungsstruktur.

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam, sowie der nicht-abschließenden Liste des RKI für MRE [62].

### **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 2013-2020. Die Analyse wurde von MSD in Auftrag gegeben. In die Analyse wurden die Jahre 2017-2020 und alle pädiatrischen Versicherten, die in diesem Zeitraum eine stationäre Entlassungshaupt- oder Nebendiagnose für komplizierte IAI 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 [76, 80, 81].

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 [76].

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zerbaxa®. Stand Juli. 2022.
2. Bodmann K-F. Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. *Der Chirurg*. 2010;81(1):38-49.
3. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf). [Zugriff am: 17.03.2022]
4. Metzelder ML, Ure BM. Peritonitis und Aszites. In: Hoffmann G., Lentze M., Spranger J., F. Z, (Hrsg.). *Pädiatrie*: Springer, Berlin, Heidelberg; 2014. S. 1152-4.
5. Hübner J, Rolle U. Kapitel 30: Abdominelle Infektionen. In: Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heininger U, Huppertz H-I, et al., (Hrsg.). *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 7. vollständig überarbeitete Auflage: Thieme; 2018.
6. Eckmann C. Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz. *Der Chirurg*. 2016;87(1):26-33.
7. Fasching G, Mayr J. Kapitel 17: Akute Appendizitis. In: Mayr J, Fasching G, (Hrsg.). *Akutes Abdomen im Kindes- und Jugendalter*. Springer Berlin, Heidelberg.2018. S. 179-92.
8. Téoule P, de Laffolie J, Rolle U, Reißfelder C. Acute Appendicitis in Childhood and Adulthood: An Everyday Clinical Challenge. *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(45):764-74.
9. Rolle U, Maneck M. Kapitel 10: Versorgungstrends, regionale Variation und Qualität der Versorgung bei Appendektomien. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra B-P, Schmacke N, (Hrsg.). *Versorgungs-Report 2015/2016*. Stuttgart: Schattauer.2016. S. 217-38.
10. Fitze G, Kruppa G. Chirurgische Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. In: von Schweinitz D, Ure B, (Hrsg.). *Kinderchirurgie: Springer Reference Medizin*,; 2019.
11. Weigelt JA. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2007;74(Suppl 4):S29–37.
12. Newman N, Wattad E, Greenberg D, Peled N, Cohen Z, Leibovitz E. Community-acquired complicated intra-abdominal infections in children hospitalized during 1995–2004 at a paediatric surgery department. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2009;41(10):720-6.
13. Stöß C, Nitsche U, Neumann PA, Kehl V, Wilhelm D, Busse R, et al. Akute Appendizitis: Trends in der chirurgischen Therapie. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021;118:244-9.
14. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen). 2016. Verfügbar unter: [https://www.nrz-hygiene.de/files/KISS-Definitionen/KISS\\_Definitionen\\_E-Book\\_Neuaufgabe\\_06\\_2017.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/files/KISS-Definitionen/KISS_Definitionen_E-Book_Neuaufgabe_06_2017.pdf). [Zugriff am: 09.08.2022]
15. 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.
16. Stock I. Kapitel 2: Allgemeine Infektiologie Bakterien, Viren, Wirkstoffe [Mikrobiologie für Pharmazeuten und Mediziner]. Eschborn: Govi-Verlag; 2009.

17. Adeolu M, Alnajjar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales'. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2016;66(12):5575-99.
18. Lob SH, Badal RE, Hackel MA, Sahm DF. Epidemiology and Antimicrobial Susceptibility of Gram-Negative Pathogens Causing Intra-abdominal Infections in Pediatric Patients in Europe—SMART 2011–2014. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(1):72-9.
19. Dupont H. The empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007;11(Suppl 1):1-6.
20. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). New definitions of S, I and R from 2019. 2021 [17.03.2022]; Verfügbar unter: <https://www.eucast.org/newsiandr/>.
21. Bywater R, Silley P, Simjee S. Antimicrobial breakpoints-definitions and conflicting requirements. *Vet Microbiol*. 2006;118(1-2):158-9.
22. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48 Suppl 1:5-16.
23. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 8: Mikrobiologie: Methoden der Probengewinnung Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 69-80.
24. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 17: Antimikrobielle Therapie: kalkulierte und gezielte Therapie Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 165-80.
25. 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.
26. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, on behalf of the Apg, et al. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(4):1106-17.
27. 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.
28. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2012;55:1311-54.
29. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 42: Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2013. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/42\\_13.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/42_13.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 01.07.2022]
30. Berner R. Kapitel 7: Antibiotika und antibakterielle Chemotherapeutika. In: Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heininger U, Huppertz H-I, et al., (Hrsg.). *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 7. vollständig überarbeitete Auflage: Thieme; 2018.
31. Zweigner J, Simon A. Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie Pädiatrie up2date: Thieme; 2017. S. 123-37.
32. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 9 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2019. (09.12.2019). Verfügbar unter:

- [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/09\\_19.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/09_19.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 17.03.2022]
33. Mulvey MR, Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009;180(4):408-15.
  34. Seifert H, Körber-Irrgang B, Kresken M, Göbel U, Swidsinski S, Rath PM, et al. In-vitro activity of ceftolozane/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae isolates recovered from hospitalized patients in Germany. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018;51(2):227-34.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/36_21.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 03.03.2022]
  38. Robert Koch-Institut. Antibiotika Resistenz Surveillance - Datenstand 21.03.2022. 2022 [21.03.2022]; Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>.
  39. Giancola SE, Mahoney MV, Bias TE, Hirsch EB. Critical evaluation of ceftolozane-tazobactam for complicated urinary tract and intra-abdominal infections. *Therapeutics and clinical risk management*. 2016;12:787-97.
  40. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-Abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surgical Infections*. 2010;11(1):79-109.
  41. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN), Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Version 1. 2021. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/166-0041\\_S2k\\_Harnwegsinfektionen\\_im\\_Kindesalter\\_2021-08\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-0041_S2k_Harnwegsinfektionen_im_Kindesalter_2021-08_1.pdf). [Zugriff am: 21.03.2022]
  42. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffl WL, Boermeester MA, et al. Management of intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017;12(22):1-31.
  43. de With K, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al. S3-Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus - Update 2018. 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-0011\\_S3\\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf). [Zugriff am: 17.03.2022]
  44. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18(4):638-56.
  45. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). S2k Leitlinie Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin - Version 1.12.2018. 2019. Verfügbar unter:

- [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/048-015l\\_S2k\\_Antibiotic-Stewardship-ABS-Konzeption-Umsetzung-stationaere-Kinder-Jugendmedizin\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-015l_S2k_Antibiotic-Stewardship-ABS-Konzeption-Umsetzung-stationaere-Kinder-Jugendmedizin_2019-06.pdf).  
[Zugriff am: 28.01.2022]
46. Füssle R. Principles of antimicrobial therapy [Prinzipien der Antibiotikatherapie]. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*. 2011;2011:896-910.
  47. Xu H, Cheng J, Yu Q, Li Q, Yi Q, Luo S, et al. Prognostic role of time to positivity of blood culture in children with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20(1):665.
  48. Stocker M, Ferrao E, Banya W, Cheong J, Macrae D, Furck A. Antibiotic surveillance on a paediatric intensive care unit: easy attainable strategy at low costs and resources. *BMC Pediatrics*. 2012;12(1):196.
  49. Peeters P, Ryan K, Karve S, Potter D, Baelen E, Rojas-Farreras S, et al. The impact of initial antibiotic treatment failure. *Infection and Drug Resistance*. 2019;12(k.A.):329-43.
  50. Leifeld L, Germer CT, Böhm S, Fumoulin FL, Häuser W, Kreis ME, et al. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit / Divertikulitis. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV); 2014.
  51. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surgical Infections*. 2017;18(1):1-76.
  52. Zemlin M, Berger A, Franz A, Gille C, Härtel C, Küster H, et al. S2k-Leitlinie Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. 2021. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-008l\\_S2k\\_Bakterielle\\_Infektionen\\_Neugeborene\\_2021-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-008l_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2021-03.pdf). [Zugriff am: 03.06.2022]
  53. Bosk A, Groll A, Hufnagel M, Lehrnbecher T, Pöschl J, Simon A, et al. S2k-Leitlinie 024-025 - Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode. 2015. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-025l\\_S2k\\_Sepsis\\_nach\\_Neonatalperiode\\_2016-04-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-025l_S2k_Sepsis_nach_Neonatalperiode_2016-04-abgelaufen.pdf). [Zugriff am: 03.02.2022]
  54. Badal RE, Bouchillon SK, Lob SH, Hackel MA, Hawser SP, Hoban DJ. Etiology, Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase Rates and Antimicrobial Susceptibility of Gram-negative Bacilli Causing Intra-abdominal Infections in Patients in General Pediatric and Pediatric Intensive Care Units—Global Data From The Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends 2008 to 2010. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32(6).
  55. Ciofi degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M, Luzzi I, García-Fernández A, Bertaina A, et al. An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14(1):494.
  56. Hoban DJ, Reinert RR, Bouchillon SK, Dowzicky MJ. Global in vitro activity of tigecycline and comparator agents: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial 2004–2013. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2015;14(1):27.
  57. Kaase M, Pfennigwerth N, Lange F, Anders A, Gatermann SG. Molecular epidemiology of VIM-1 producing *Escherichia coli* from Germany referred to the National Reference Laboratory. *International Journal of Medical Microbiology*. 2015;305(7):784-9.
  58. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Ciprobay® 200 mg. Stand Dezember. 2020.
  59. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Meronem®. Stand Mai. 2021.

60. Humphries RM, Hindler JA, Wong-Beringer A, Miller SA. Activity of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam against Beta-Lactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12).
61. Shortridge D, Duncan LR, Pfaller MA, Flamm RK. Activity of ceftolozane-tazobactam and comparators when tested against Gram-negative isolates collected from paediatric patients in the USA and Europe between 2012 and 2016 as part of a global surveillance programme. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2019;53(5):637-43.
62. 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](https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 10.08.2021]
63. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuk A, Schweizer F, et al. Ceftolozane/Tazobactam. *Drugs.* 2014;74(1):31-51.
64. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5239/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003.pdf). [Zugriff am: 01.02.2022]
65. 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](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf). [Zugriff am: 17.03.2022]
66. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung. DART 2020 - Abschlussbericht. 2020. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/D/DART\\_2020/BMG\\_DART\\_2020\\_Abschlussbericht\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Abschlussbericht_bf.pdf). [Zugriff am: 03.06.2022]
67. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System). 2022 [09.08.2022]; Verfügbar unter: <https://www.nrz-hygiene.de/kiss>.
68. Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA, et al. Multidrug- and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Children, United States, 1999–2012. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2017;6(4):352-9.
69. Robert-Koch Institut. Antibiotika Resistenz Surveillance - Datenbank. 2022 [29.06.2022]; Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/Main.aspx>.
70. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical Care Medicine.* 2014;42(8):1749-55.
71. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases.* 2015;15(k.A.):395.

72. Nugent R, Back E, Beith A. The Race Against Drug Resistance. 2010. Verfügbar unter: [https://www.cgdev.org/sites/default/files/1424207\\_file\\_CGD\\_DRWG\\_FINAL.pdf](https://www.cgdev.org/sites/default/files/1424207_file_CGD_DRWG_FINAL.pdf). [Zugriff am: 17.03.2022]
73. Knöppel C, Klinger O, Soergel M, Seyberth HW, Leonhardt A. Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2000;148(10):904-8.
74. Drago L, Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo MR. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2001;48(1):37-45.
75. 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](https://www.gesundheitsforen.net/portal/media/gesundheitsforen/analytik/20220119_DADB_Vorstellung.pdf). [Zugriff am: 24.02.2022]
76. MSD Sharp & Dohme GmbH. Herleitung der Zielpopulation - Zerbaxa® - pädiatrische Patienten. 2022.
77. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2018. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/28\\_18.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/28_18.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 03.03.2022]
78. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 31 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2019. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/31\\_19.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/31_19.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 03.03.2022]
79. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2020. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/29\\_20.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/29_20.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 03.03.2022]
80. 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](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf). [Zugriff am: 03.03.2022]
81. 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>.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ceftolozan/Tazobactam	Pädiatrische Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	20 mg/10 mg bis 1 g/0,5 g alle acht Stunden <sup>a</sup>	1 <sup>b</sup>	5-14 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Ceftolozan/Tazobactam wird in Abhängigkeit des Körpergewichts verabreicht: Minimaldosis 20 mg/kg Ceftolozan/10 mg/kg Tazobactam bis zu einer Höchstdosis von 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam.</p> <p>b: Es wird bei der Antibiotika-Behandlung von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Die Darstellung der Prävalenz erfolgt anhand von Fallzahlen anstatt von Patientenzahlen. Die angegebenen Informationen in dieser und in den darauffolgenden Tabellen beziehen sich daher nicht auf den einzelnen Patienten, sondern auf den einzelnen Fall.</p> <p>Quelle: [1]</p>				

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

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

### **Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels: Ceftolozan/Tazobactam**

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

Ceftolozan/Tazobactam wird bei komplizierten IAI in einer gewichtsabhängigen Dosierung von 20 mg/kg Ceftolozan/10 mg/kg Tazobactam bis zu einer Höchstdosis von 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam alle acht Stunden als intravenöse Infusion mit einer Infusionsdauer von einer Stunde 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)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ceftolozan/Tazobactam	Pädiatrische Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	20 mg/10 mg bis 1 g/0,5 g alle acht Stunden <sup>a</sup>	5-14 Tage
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Ceftolozan/Tazobactam wird in Abhängigkeit des Körpergewichts verabreicht: Minimaldosis 20 mg/kg Ceftolozan/10 mg/kg Tazobactam bis zu einer Höchstdosis von 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam.</p> <p>Quelle: [1]</p>			

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

Ceftolozan/Tazobactam wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt 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 Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ceftolozan/ Tazobactam	Pädiatrische Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	5-14 Tage	<u>Tagesdosis:</u> <b>90 mg/45 mg bis 3 g/1,5 g<sup>a</sup></b>  <u>Verbrauch:</u> 30 mg/15 mg bis 1 g/0,5 g alle acht Stunden  <u>1 g/0,5 g Pulver</u> = 1-3 Durchstechflaschen pro Tag	<u>1 g/0,5 g Pulver</u> 5 Tage: 5 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen  Jahresdurchschnittsverbrauch: 5 g/2,5 g bis 42 g/21 g
a: Ceftolozan/Tazobactam wird in Abhängigkeit des Körpergewichts verabreicht: Minimaldosis 20 mg/kg Ceftolozan/10 mg/kg Tazobactam bis zu einer Höchstdosis von 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam. Als Untergrenze wird für pädiatrische Patienten ein Körpergewicht von 1,5 kg angenommen. Quelle: [1]				

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

#### Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels:

##### Ceftolozan/Tazobactam

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

Die empfohlene Dosierung von Ceftolozan/Tazobactam beträgt 20 mg/kg Ceftolozan/10 mg/kg Tazobactam bis höchstens 1 g/0,5 g dreimal täglich. Für die minimale Dosierung wird ein Körpergewicht von 1,5 kg angenommen, sodass pro Gabe 30 mg/15 mg Ceftolozan/Tazobactam verabreicht werden. Da die Haltbarkeit der Lösung nach der Rekonstitution 24 Stunden beträgt, kann die gesamte minimale Tagesdosis von 90 mg/45 mg einer Durchstechflasche entnommen werden. Der maximale Verbrauch pro Gabe entspricht

einer Durchstechflasche à 1 g/0,5 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht damit einer bis drei Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g. Die Behandlungsdauer beträgt 5-14 Tage [1].

Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein minimaler Jahresdurchschnittsverbrauch von fünf Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g pro Fall. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein maximaler Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g pro Fall. Bei einer gewichtsabhängigen Dosierung von 30 mg/15 mg bis 1 g/0,5 g dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von 5-14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5 g/2,5 g bis 42 g/21 g Ceftolozan/Tazobactam bzw. von 5-42 Durchstechflaschen à 1 g/0,5 g pro Jahr.

Die Durchstechflaschen werden bei dem zu bewertenden Arzneimittel für die minimal zu verabreichende Dosis nicht komplett verbraucht und für diese Dosierung ergibt sich ein Verwurf. Für die maximal zu verabreichende Dosis des zu bewertenden Arzneimittels werden die Durchstechflaschen komplett verbraucht und es ergibt sich dementsprechend kein Verwurf.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ceftolozan/Tazobactam	PZN: 11349622 1.088,85 € <sup>a</sup> (Zerbaxa <sup>®</sup> 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat; 10 Stück)	1.088,85 € <sup>a</sup>
<p>a: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 %. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Stand der LAUER-TAXE: 15.05.2022</p>		

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

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

Die Angaben in Tabelle 3-16 entstammen der LAUER-TAXE mit Datum vom 15.05.2022. Da das zu bewertende Arzneimittel in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung findet, wurde für die Darstellung der Kosten der Klinik-Einkaufspreis (Klinik-EK) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt. Rabatte nach § 130 und § 130a wurden nicht berücksichtigt.

Der Klinik-EK beträgt 915,00 € für eine Packung von Zerbaxa<sup>®</sup> mit je zehn Stück 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (Stand 15.05.2022). Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer für eine Packung mit je zehn Stück 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates ergeben sich Kosten für die GKV von 1.088,85 €.

#### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und

der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ceftolozan/ Tazobactam	Pädiatrische Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [1]				

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Ceftolozan/Tazobactam	Pädiatrische Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [1]			

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

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

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Ceftolozan/Tazobactam	Pädiatrische Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	544,43 €- 4.573,17 €	-	-	544,43 €- 4.573,17 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: [2]					

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

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

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

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer gewichtsabhängigen Tagesdosis, ausgehend von einem Körpergewicht von 1,5 kg, von 90 mg/45 mg über fünf Behandlungstage beträgt 0,5 Packungen der 1 g/0,5 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von

1.088,85 € pro Packung der 1 g/0,5 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 0,5 Packungen ergeben sich Kosten von 544,43 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer maximalen Tagesdosis von 3 g/1,5 g über 14 Behandlungstage beträgt 4,2 Packungen der 1 g/0,5 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 1.088,85 € pro Packung der 1 g/0,5 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 4,2 Packungen ergeben sich Kosten von 4.573,17 € pro Fall pro Jahr.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

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

Da es unzureichend zugelassene Antibiotika gegen resistente Erreger bei Kindern gibt, und in der Praxis die bei den Erwachsenen wirkenden Antibiotika als „off-Label Use“ eingesetzt werden [4], ist eine Angabe über den Versorgungsanteil in Zusammenhang mit der Berechnung der Fallzahlen mit großer Unsicherheit verbunden.

### **Kontraindikationen**

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

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

### **Therapieabbrüche**

Bei der Wahl einer Therapie zur Behandlung einer komplizierten IAI wird zwischen kalkulierter und gezielter antibiotischer Therapie unterschieden. Da die mikrobiologische Auswertung zur Bestimmung des Erregers einige Zeit (mindestens 24 Stunden) in Anspruch nimmt, ist zum Zeitpunkt des Therapiebeginns der Erreger in der Regel noch nicht bekannt [5]. Somit wird im Regelfall mit einer kalkulierten Behandlung auf Basis des lokalen krankenhausspezifischen Erregerspektrums begonnen [6]. Bei Vorliegen des mikrobiellen Befunds - etwa 48 bis 72 Stunden nach Beginn der kalkulierten Therapie - sollte eine Re-Evaluation des Patienten stattfinden [6]. Kann bis zur Re-Evaluation der ursächliche Erreger identifiziert werden, sollte eine Umstellung auf eine gezielte Therapie, möglichst mit verringerter therapeutischer Breite erfolgen (Deeskalationsstrategie) [6, 7].

Bei Hoch-Risiko-Patienten bzw. bei Verdacht auf eine Infektion mit Pseudomonas, CR kann Ceftolozan/Tazobactam auch selten in der kalkulierten Therapie zum Einsatz kommen. Besonders bei pädiatrischen Patienten darf eine kalkulierte Antibiotika-Therapie jedoch nur bei akuten Fällen begonnen werden, bevor bzw. ohne dass die mikrobiologischen Testergebnisse in Form eines AntibioGRAMMS vorliegen [8]. Nach dem Vorliegen eines mikrobiellen Befunds kann die Therapie auf ein anderes Antibiotikum je nach Resistenz angepasst bzw. deeskaliert werden.

### **Patientenindividuelle Nutzenabwägung**

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

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

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Behandlungsdauer, den Therapiemodalitäten und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der gültigen Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam entnommen (Stand Juli 2022) [1].

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf den Preisangaben der LAUER-TAXE mit Stand 15.05.2022.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zerbaxa<sup>®</sup>. Stand Juli. 2022.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Kostendarstellung Zerbaxa<sup>®</sup> - pädiatrische Patienten. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach §

- 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftolozan/Tazobactam. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5239/2022-01-20\\_AM-RL\\_Ceftolozan-Tazobactam\\_R-003.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5239/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003.pdf). [Zugriff am: 01.02.2022]
4. Knöppel C, Klinger O, Soergel M, Seyberth HW, Leonhardt A. Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2000;148(10):904-8.
  5. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer K-P, Chakraborty T. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. Deutsches Ärzteblatt international. 2018;115(20-21):345-52.
  6. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf). [Zugriff am: 17.03.2022]
  7. 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.
  8. Füssle R. Principles of antimicrobial therapy [Prinzipien der Antibiotikatherapie]. Anästhesiologie & Intensivmedizin. 2011;2011:896-910.

### 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, der Produktinformation von Zerbaxa® sowie der aktuellen Fachinformation (Stand: Juli 2022) entnommen worden ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156361/anx\\_156361\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156361/anx_156361_de.pdf)) [1].

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

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

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

Das empfohlene intravenöse Dosierungsschema für pädiatrische Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ist nach Infektionstyp in Tabelle 3-21 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Intravenöse Dosis von Zerbaxa® je nach Art der Infektion bei pädiatrischen Patienten (ab Geburt\* bis unter 18 Jahren) mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)\*\* > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Art der Infektion	Dosis	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Komplizierte intraabdominale Infektion***	20 mg/kg Cefotolozan/10 mg/kg Tazobactam bis zu einer Höchstdosis von 1 g Cefotolozan/0,5 g Tazobactam****	Alle 8 Stunden	1 Stunde	5-14 Tage*****
<p>*Definiert als Gestationsalter &gt; 32 Wochen und ≥ 7 Tage nach der Geburt.  **Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate eGFR unter Verwendung der Bedside-Schwartz-Gleichung.  ***Bei Verdacht auf anaerobe Pathogene in Kombination mit Metronidazol zu verwenden.  ****Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 50 kg sollte die Höchstdosis von 1 g Cefotolozan/0,5 g Tazobactam nicht überschritten werden.  *****Die gesamte angegebene Behandlungsdauer kann Zerbaxa® intravenös, gefolgt von einer geeigneten oralen Therapie, umfassen.</p>				

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es liegen nicht ausreichend Informationen vor, um ein Dosierungsschema für pädiatrische Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion ( $eGFR \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oder einer terminalen Niereninsuffizienz zu empfehlen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

### Art der Anwendung

Zerbaxa<sup>®</sup> wird für alle Dosierungen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde angewendet.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung mit dem Arzneimittel**

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

### **Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

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

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

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Inkompatibilitäten

Siehe Abschnitt 6.2 der Fachinformation für Inkompatibilitäten.

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

#### Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung.

Siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Zubereitung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

#### *Zubereitung der Dosen*

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung für jede Durchstechflasche wird mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke pro Durchstechflasche rekonstituiert. Nach Rekonstitution sollte die Durchstechflasche vorsichtig geschwenkt werden, um das Pulver aufzulösen. Das dabei entstandene Volumen beträgt ca. 11,4 ml pro Durchstechflasche. Die resultierende Konzentration beträgt etwa 132 mg/ml (88 mg/ml Ceftolozan und 44 mg/ml Tazobactam) pro Durchstechflasche.

**VORSICHT: DIE REKONSTITUIERTE LÖSUNG DARF NICHT DIREKT INJIZIERT WERDEN.**

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

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

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

Anleitung zur Zubereitung der Dosis für Kinder und Jugendliche im INFUSIONSBEUTEL oder in der INFUSIONSSPRITZE:

**HINWEIS:** Das folgende Verfahren beschreibt die Schritte zur Zubereitung von 100 ml Stammlösung mit einer Endkonzentration von 10 mg/ml Ceftolozan/5 mg/ml Tazobactam. Das Volumen dieser beim pädiatrischen Patienten anzuwendenden Stammlösung leitet sich von der Berechnung der entsprechenden Dosis, basierend auf dem Gewicht und der Nierenfunktion des Patienten, ab (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Detaillierte Schritte und Berechnungen werden angegeben.

1. Zubereitung der Stammlösung (100 ml der 10 mg/ml Ceftolozan/5 mg/ml Tazobactam-Lösung): Entnehmen Sie den gesamten Inhalt (ca. 11,4 ml) der rekonstituierten Durchstechflasche mit einer Spritze und geben Sie ihn in einen Infusionsbeutel mit 89 ml 0,9 % Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke.

2. Bereiten Sie das erforderliche Volumen der Stammlösung für die Infusion vor:
- Berechnen Sie die entsprechende Menge an Zerbaxa® (in mg), um die erforderliche Dosis für den pädiatrischen Patienten bereitzustellen. Berechnen Sie auf der Grundlage dieser Dosis in mg das entsprechende Volumen der anzuwendenden 10 mg/ml Ceftolozan/5 mg/ml Tazobactam-Stammlösung. Beachten Sie Tabelle 3-22 unten, um die Berechnungen zu bestätigen. Beachten Sie, dass die Tabelle NICHT alle möglichen berechneten Dosen enthält, aber verwendet werden kann, um das ungefähre Volumen abzuschätzen und um die Berechnung zu verifizieren.
  - Überführen Sie das entsprechende berechnete Volumen der Stammlösung in einen ausreichend großen Infusionsbeutel oder eine Infusionsspritze. Die in Tabelle 3-22 gezeigten Werte sind Näherungswerte, und es ist möglicherweise notwendig, auf die nächstliegende Graduierungsmarkierung einer Spritze von geeigneter Größe für kleinere Volumina zu runden.

Tabelle 3-22: Zubereitung von Zerbaxa® für pädiatrische Patienten (ab Geburt\* bis unter 18 Jahren) aus 100 ml Stammlösung der 10 mg/ml Ceftolozan/5 mg/ml Tazobactam-Lösung

Zerbaxa Dosis (mg/kg)	Gewicht (kg)	Berechnete Menge an Ceftolozan (mg)	Berechnete Menge an Tazobactam (mg)	Volumen der beim Patienten anzuwendenden Stammlösung (ml)
20 mg/kg Ceftolozan/ 10 mg/kg Tazobactam**	> 50	1.000	500	100
	40	800	400	80
	30	600	300	60
	20	400	200	40
	15	300	150	30
	10	200	100	20
	5	100	50	10
	3	60	30	6
	1,5	30	15	3

\*Definiert als Gestationsalter > 32 Wochen und  $\geq 7$  Tage nach der Geburt  
 \*\*Bei Kindern mit einem Körpergewicht > 50 kg und einer eGFR > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sollte die Höchstdosis von 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam nicht überschritten werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## **Anforderung an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**

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

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

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

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

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

#### Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

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

#### Nicht-empfindliche Mikroorganismen

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

Ceftolozan/Tazobactam ist nicht wirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamase-Enzyme bilden, welche sowohl Ceftolozan abbauen können als auch nicht durch den Tazobactam-Bestandteil gehemmt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

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

#### Natriumgehalt

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

#### ***Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen (gemäß Abschnitt 5.2 der Fachinformation)***

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Ceftolozan/Tazobactam und der Tazobactam-Metabolit M1 werden über die Nieren ausgeschieden.

##### *Kinder und Jugendliche*

Zu Dosierungsempfehlungen für Zerbaxa<sup>®</sup> bei pädiatrischen Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Die Pharmakokinetik von Ceftolozan und Tazobactam bei pädiatrischen Patienten (unter 18 Jahren) wurde in einer Phase-I-Studie (bei nachgewiesener oder vermuteter Gram-negativer Infektion) und zwei Phase-II-Studien (bei komplizierten intraabdominellen Infektionen und bei komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis) untersucht. Die Daten dieser drei Studien wurden gepoolt und populationspharmakokinetische Modelle wurden verwendet, um sowohl pädiatrische individuelle Area Under the Curve (AUC) und  $C_{max}$  im Steady-State abzuschätzen als auch Simulationen zur Beurteilung der Pharmakokinetik (PK)/Pharmakodynamik (PD)-Wahrscheinlichkeit der Zielerreichung (probability of target attainment, PTA) durchzuführen.

Die individuelle AUC und  $C_{max}$  im Steady State für Ceftolozan und Tazobactam bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit komplizierten intraabdominellen Infektionen oder komplizierten Harnwegsinfektionen waren im Allgemeinen ähnlich wie bei Erwachsenen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Ceftolozan und

Tazobactam bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren vor. Die empfohlenen Dosierungsschemata bei diesen pädiatrischen Patienten basieren auf Simulationen, die unter Verwendung von populationspharmakokinetischen Modellen durchgeführt wurden. Zwischen pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren und älteren Kindern und Erwachsenen werden keine klinisch relevanten Unterschiede in der AUC und  $C_{\max}$  im Steady State erwartet.

Es lagen nicht ausreichend klinische pharmakokinetische Daten bei pädiatrischen Patienten mit einer  $eGFR \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  mit komplizierten intraabdominellen Infektionen oder komplizierten Harnwegsinfektionen vor, um ein Dosierungsschema für pädiatrische Patienten mit einer  $eGFR \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  zu empfehlen.

### **Anforderung an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen**

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

#### Nicht-empfindliche Mikroorganismen

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

#### Überdosierung

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

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

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

### **Anforderung an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

#### ***Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)***

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile;

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

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

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

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

Tazobactam ist ein Substrat für OAT (Organischer Anionen-Transporter) 1 und OAT3. In vitro führte Tazobactam zu einer Hemmung der humanen OAT1- und OAT3-Transporter mit  $IC_{50}$ -Werten von 118 bzw. 147  $\mu\text{g/ml}$ . Die gleichzeitige Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam mit dem OAT1- und OAT3-Substrat Furosemid im Rahmen einer klinischen Studie führte zu keinem signifikanten Anstieg der Furosemid-Plasmaexpositionen (der Quotient aus den geometrischen Mitteln betrug für  $C_{\text{max}}$  0,83 und für die AUC 0,87). Jedoch können Wirkstoffe, die zu einer Hemmung von OAT1 oder OAT3 führen (wie z. B. Probenecid), die Tazobactam-Plasmakonzentrationen erhöhen.

#### **Weitere Einschränkungen der Anwendung**

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

###### Schwangerschaft

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

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

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

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ceftolozan und Tazobactam in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Zerbaxa<sup>®</sup> zu unterbrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Zerbaxa<sup>®</sup> verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt B** der Produktinformation von Zerbaxa<sup>®</sup> entnommen worden: ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156361/anx\\_156361\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156361/anx_156361_de.pdf)).

Zerbaxa<sup>®</sup> ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt C** der Produktinformation von Zerbaxa<sup>®</sup> entnommen worden .

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt D** der Produktinformation von Zerbaxa<sup>®</sup> entnommen worden ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156361/anx\\_156361\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156361/anx_156361_de.pdf)).

### 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 Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

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

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Keine

Es wurden keine identifizierten und potentiellen Risiken für Zerbaxa<sup>®</sup> festgestellt. Daher sind nur die routinemäßigen Maßnahmen (Pharmakovigilanz-Aktivitäten) zur Risikominimierung erforderlich.

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

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

##### Hinweise zur Anwendung

Zerbaxa® ist seit dem 25.07.2022 von der Europäischen Kommission zur Behandlung der komplizierten IAI bei pädiatrischen Patienten (ab Geburt bis unter 18 Jahren) zugelassen.

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

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

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

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

##### *Abgabe ausschließlich an Kliniken*

Zur strengen Überprüfung der zugrundeliegenden qualitätsgesicherten Maßnahmen wird Zerbaxa® von der MSD Sharp & Dohme GmbH in Deutschland ausschließlich an Krankenhaus- und krankenhausesversorgende 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 Klinik-Einkaufspreis und kein Apothekeneinkaufs- oder -verkaufspreis. Die Abgabe im ambulanten Sektor wird nicht beworben oder gefördert, wodurch ein rein stationärer Einsatz unter Berücksichtigung der folgenden qualitätsgesicherten Maßnahmen sichergestellt werden soll.

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

##### *Notwendige Maßnahmen, die nur in Kliniken vorhanden sind*

Zerbaxa® muss als eine einstündige Infusion alle acht Stunden intravenös appliziert werden (siehe Fachinformation [1]). Ein derartiges Dosierungsregime ist in der ambulanten Versorgung praktisch nicht durchführbar. Auch aus diesem Grund kommt Zerbaxa® ausschließlich für die Anwendung im stationären Bereich in Frage.

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

Ein Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum im Krankenhaus soll nur unter strenger Indikationsstellung bzw. deutlichen Restriktionen [7], unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sowie Empfehlungen der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (AWMF-Registernummer: 092/001), erfolgen; hierauf wird in Abschnitt 4.1. der Fachinformation verwiesen [1].

Darüber hinaus ergänzt die kinderspezifische S2k-Leitlinie „Antibiotic Stewardship Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ (AWMF-Registernummer 048/15 [8]), die anhand von internistischen und infektiologischen Fachgesellschaften erstellte S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (AWMF-Registernummer 092/001 [7]). Dabei werden personell- und strukturell-organisatorische Besonderheiten für die Pädiatrie spezifiziert [8]. Langfristig sollen diese Leitlinien dazu beitragen, die Qualität der Antibiotika-Verordnung im Rahmen der stationären Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu verbessern, die Patienten vor unerwünschten Effekten einer nicht indizierten oder nicht angemessenen Antibiotika-Therapie zu schützen und das Risiko der Selektion von bakteriellen Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen zu reduzieren.

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

Um die Entstehung von Resistenzen zu vermeiden und die Wirksamkeit von Zerbaxa<sup>®</sup> und anderen Antibiotika zu erhalten, sollte Zerbaxa<sup>®</sup> nur zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, wenn bekannt ist oder stark vermutet wird, dass diese von sensiblen Bakterien verursacht werden. Sobald die Ergebnisse einer mikrobiologischen Kultur und Informationen zur Sensibilität des Erregers verfügbar sind, sollten diese bei der Auswahl oder Änderung der antibakteriellen Therapie herangezogen werden.

Die Therapie mit Zerbaxa<sup>®</sup> erfordert somit engmaschige mikrobiologische Untersuchungen und Kontrollen, welche praktisch nur stationär möglich sind und auch dort den Einsatz stark reglementiert und einschränkt.

Dies wird in Deutschland in der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (AWMF-Registernummer: 092/001) aufgegriffen. Sie schlägt Kernstrategien vor, wie die Qualität der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich verbessert werden

kann. So empfiehlt die S3-Leitlinie als eine der Kernstrategien die Anwendung lokaler Behandlungsleitlinien/-pfade, Antiinfektiva-Hauslisten sowie spezieller Sonderrezept-, Freigaberegulungen bzw. Anwendungsbeschränkungen [7]. Diese wird durch die S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 048/15) aufgegriffen und hinsichtlich der Antibiotika-Therapie bei pädiatrischen Patienten spezifiziert [8].

Diese Leitlinien haben zur Folge, dass Ceftolozan/Tazobactam von den Fachgesellschaften in den bereits zugelassenen Anwendungsgebieten dezidiert als Reserveantibiotikum anerkannt wurde. Zudem wurde Ceftolozan/Tazobactam gemäß dem Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 als Reserveantibiotikum unter der Voraussetzung, dass eine strenge Indikationsstellung des Einsatzes sichergestellt ist, bestätigt [5, 9]. Aus Gründen des ABS sollte dabei immer abgewogen werden, inwieweit die Anwendung von breit wirksamen Antibiotika (z. B. Cephalosporine/BLI) notwendig ist [10-12].

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

#### *Anforderungen an die mikrobiologische Diagnostik (Resistenztestung)*

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 in der Pädiatrie*

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 S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 048/15) und S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer 092/001) zum rationalen Antibiotika-Einsatz auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des ABS-Teams basieren [7, 8].

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 ABS dient. Die Therapie mit Zerbaxa® erfordert somit eine engmaschige mikrobiologische Begleitung und Kontrolle, welche praktisch nur stationär möglich sind und auch dort den Einsatz stark reglementiert und einschränkt.

Diese Zusammenarbeit zwischen Klinik und Labor ist Grundlage für ein effektives ABS, dessen Entscheidungen im Wesentlichen auf einer systematischen mikrobiologischen Diagnostik und

epidemiologischen 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.

Ein ABS-Team für die Pädiatrie soll in Anlehnung an die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 048/15) im Kern aus einem pädiatrischen Infektiologen, mindestens einem Pädiater mit der Qualifikation „Antibiotika-beauftragter Arzt“, einem klinischen Pharmazeuten (Apotheker) mit ABS-Kenntnissen und einem klinischen Mikrobiologen bzw. klinisch erfahrenen Krankenhaushygieniker bestehen [8].

Eine entsprechende Qualitäts- und Qualifizierungsinitiative ist in deutschen Krankenhäusern unter Berücksichtigung von lokalen Resistenzsituationen im Infektionsschutzgesetz (IfSG, Juli 2011) gesetzlich verankert [13].

Dabei gilt es die Versorgungsqualität von Antibiotika zur Patientenversorgung zu verbessern, um beste klinische Behandlungsergebnisse bei minimierter Toxizität zu erreichen. Damit einhergehend sollen durch diese Optimierung der unkritische Einsatz von Antibiotika reduziert werden und somit die Ausbreitung antimikrobieller Resistenzen günstig beeinflusst sowie Kosten reduziert werden [7, 14]. Wichtige Aufgaben des ABS-Teams umfassen eine konsiliarische Tätigkeit, bspw. durch gemeinsame Visiten, die Erstellung lokaler Antibiotika-Leitlinien, aber auch Regelungen zur Freigabe von Reserveantibiotika. Zu den statistischen Aufgaben gehören die regelmäßige, mindestens jährliche Erhebung des Erregeraufkommens, lokaler Resistenzstatistiken, sowie der Antibiotika-Verbrauchsdaten. Somit nimmt das ABS-Team eine zentrale Rolle für die Antibiotika-Auswahl in der klinischen Praxis ein [7, 8].

Da es unzureichend zugelassene Antibiotika gegen resistente Erreger bei Kindern gibt, und in der Praxis die bei den Erwachsenen wirkenden Antibiotika als „off-Label Use“ eingesetzt werden [15], sind die Mitarbeiter des ABS in der Pädiatrie laut S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 048/15) zudem für die patienten- und fallbezogene Intervention besonders auf die Zusammenführung anamnestischer, klinischer, labor diagnostischer, bildgebender und mikrobiologischer Befunde und Statistik angewiesen, um eine adäquate Antibiotika-Therapie anzuwenden.

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 [16]. Auch epidemiologisch ist in Deutschland zu beobachten, dass mit der verstärkten Implementierung von ABS der Trend eines

zunehmenden Antibiotika-Verbrauchs, insbesondere bei den Carbapenemen, durchbrochen werden konnte. Ebenso ist bei wichtigen im Krankenhaus erworbenen Erregern, wie MRSA oder ESBL-Bildnern, zu beobachten, dass die Resistenzrate in den letzten Jahren sinkt oder zumindest nach starker Zunahme auf konstantem Niveau stagniert [7].

ABS-Maßnahmen sorgen somit für eine lokale Implementierung von Leitlinien und eine restriktive Anwendung von Reservesubstanzen. Auch ein Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam soll nur unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des ABS erfolgen, da in Abschnitt 4.1. der Fachinformation auf die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika verwiesen wird [1]

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

##### *Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS) und Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)*

Vor dem Hintergrund eines gesteigerten Bewusstseins für die Problematik zunehmender Antibiotika-Resistenzen und einem drohenden Verlust geeigneter Therapieoptionen für Infektionen hat die Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (Kommission ART) am RKI ein Positionspapier zu den Zielen von ABS sowie erforderliche strukturelle und personelle Voraussetzungen für Krankenhäuser verfasst. Das Positionspapier wurde gemeinsam erstellt mit dem Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA), der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (DGKH), der DGPI und der PEG [17].

Neben indikationsbezogenen Behandlungsempfehlungen für den restriktiven Einsatz sollte für eine qualitätsgesicherte Anwendung, die Verbrauchs- und Resistenz-Surveillance (§ 23 Absatz 4 IfSG) 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 Absatz 4 IfSG 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 Absatz 2 Nr. 2b IfSG die Aufgabe, Art und Umfang der zu erfassenden Daten

festzulegen [18]. Die Kennzahlen zur Darstellung des Antiinfektiva-Verbrauchs wurden für pädiatrische Patienten bisher noch nicht bestätigt [8, 19].

#### *Lokale hausinterne Antiinfektiva/Antibiotika-Listen*

Folgt man einer lokalen Implementierung von Leitlinien und einer restriktiven Anwendung von Reservesubstanzen, sollte mit Hilfe der ABS-Teams die Entwicklung von hausinternen Antiinfektiva/Antibiotika-Listen zudem gefördert werden. Diese enthält als Teil der Arzneimittelliste alle im jeweiligen Krankenhaus verfügbaren Antiinfektiva und unterteilt diese in empfohlene Standardsubstanzen, sowie Spezial- und Reservesubstanzen. Die Antiinfektiva-Liste ist damit Basis für die Restriktion von Reserveantibiotika und soll laut Leitlinie auch Hinweise zu Tagestherapiekosten, Empfehlungen zu leitliniengerechten Alternativen bis hin zu Freigaberegelungen enthalten [7, 8, 20].

#### *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 [10, 11].

### **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. Die S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 048/15) weist darauf hin, dass für die Überprüfung der Verordnungsqualität einer einzelnen Antiinfektiva-Therapie unter anderem patienten- und fallbezogene Erfassungen des Antiinfektiva-Verbrauchs erforderlich sind. Hierzu ist eine Verknüpfung der Antiinfektiva-Verbrauchsdaten mit den Patientenverwaltungs- und Abrechnungsdaten erforderlich [8]. 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 Kodierung 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 Antibiotika-Resistenzen 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 die Abschnitte 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) bzw. den Anhängen I und II der Produktinformation zur Zeit der Erstellung des Dossiers von Zerbaxa® entnommen. Zusätzlich wurde für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 die Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans sowie der EPAR verwendet.

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

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zerbaxa®. Stand Juli. 2022.
2. European Medicines Agency. Assessment report - Zerbaxa. 2015. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zerbaxa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zerbaxa-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriff am: 05.03.2022]
3. European Medicines Agency. Assessment report - Zerbaxa. 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zerbaxa-h-c-3772-ii-0020-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zerbaxa-h-c-3772-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 05.03.2022]
4. Merck Sharp & Dohme B.V. EU Risk Management Plan (RMP) for Ceftolozane/Tazobactam Powder for Concentrate for Solution for Infusion, Version 4.0. 2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftolozan/Tazobactam. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5239/2022-01-20\\_AM-RL\\_Ceftolozan-Tazobactam\\_R-003.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5239/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003.pdf). [Zugriff am: 01.02.2022]
6. MSD Sharp & Dohme GmbH. Anlage V - Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1a SGB V i.V.m. § 15 Verfo wegen Geringfügigkeit für Fertigarzneimittel & eidesstattliche Erklärung. 2015.
7. de With K, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al. S3-Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus - Update 2018. 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-)

- 0011\_S3\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus\_2020-02.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
8. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). S2k Leitlinie Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin - Version 1.12.2018. 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/048-0151\\_S2k\\_Antibiotic-Stewardship-ABS-Konzeption-Umsetzung-stationaere-Kinder-Jugendmedizin\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0151_S2k_Antibiotic-Stewardship-ABS-Konzeption-Umsetzung-stationaere-Kinder-Jugendmedizin_2019-06.pdf). [Zugriff am: 28.01.2022]
  9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftolozan/Tazobactam. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8186/2022-01-20\\_AM-RL\\_Ceftolozan-Tazobactam\\_R-003\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8186/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003_TrG.pdf). [Zugriff am: 28.02.2022]
  10. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/082-0061\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2019-08-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf). [Zugriff am: 17.03.2022]
  11. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V, der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. 2017. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-0131\\_S3\\_Nosokomiale\\_Pneumonie\\_Erwachsener\\_2017-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0131_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf). [Zugriff am: 17.03.2022]
  12. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten - Aktualisierung 2017. 2017. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-0441\\_S3\\_Harnwegsinfektionen\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0441_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf). [Zugriff am: 05.03.2022]
  13. Bundesministerium für Gesundheit. Qualitätssicherung im Krankenhausbereich. 2021 [16.03.2022]; Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/qualitaet-krankenhausversorgung.html>.
  14. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18(4):638-56.
  15. Knöppel C, Klinger O, Soergel M, Seyberth HW, Leonhardt A. Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2000;148(10):904-8.
  16. 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.
  17. 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

- Antiiinfektivaverordnung in Krankenhäusern. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2020;63(6):749-60.
18. 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.
  19. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes zur Erfassung des Antibiotika-Verbrauches in Kinderkliniken im Rahmen eines Antibiotic Stewardship Programmes. 2013. Verfügbar unter: [https://dgpi.de/wp-content/uploads/2013/12/Antibiotikaverbrauch\\_IC-Projekt\\_Stellungnahme\\_3Dez2013.pdf](https://dgpi.de/wp-content/uploads/2013/12/Antibiotikaverbrauch_IC-Projekt_Stellungnahme_3Dez2013.pdf). [Zugriff am: 29.06.2022]
  20. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Koksai I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. Clin Infect Dis. 2020;70(9):1799-808.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Keine		

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die aktuelle Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam mit Stand vom Juli 2022 führt keine notwendigen weiteren ärztlichen Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf [1]. Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen nur im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für den EBM ergeben.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.*

Nicht zutreffend.

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

EBM Stand 01/2022 [2]

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zerbaxa®. Stand Juli. 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs. Stand: Q1/2022. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 01.07.2022]