

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 C

*Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der akuten
Pyelonephritis 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
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Erreger auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems (NeoPäd) ..	20
Tabelle 3-2: Kalkulierte antibakterielle Therapie	26
Tabelle 3-3: Auswahl von parenteralen Reserveantibiotika für die komplizierte Pyelonephritis.....	28
Tabelle 3-4: Auswahl von parenteralen Reserveantibiotika für die komplizierte Pyelonephritis, insbesondere mit MRE (Ausführungen zum Wirkmechanismus und Anwendungsempfehlungen laut Fachinformation)	29
Tabelle 3-5: Anzahl der akuten Pyelonephritis	38
Tabelle 3-6: Fälle der akuten Pyelonephritis durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN.....	39
Tabelle 3-7: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit akuter Pyelonephritis mit Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN für die Jahre 2021 und 2022.....	40
Tabelle 3-8: Ermittlung der Anteile der Isolate, gegen die Ceftolozan/Tazobactam potentiell wirksam ist	40
Tabelle 3-9: Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv mit akuter Pyelonephritis mit Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden	41
Tabelle 3-10: Erwartete Fallzahlen der GKV-Population für das Patientenkollektiv akute Pyelonephritis mit Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden für die Jahre 2023-2027	42
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	60
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	61
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 ²	66
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	69
Tabelle 3-23: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	76
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	86

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien.....	21
Abbildung 2: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für die akute Pyelonephritis	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
CTX-M-Enzym	Fähigkeit Cefotaxim zu hydrolisieren
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.
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure (dimercaptosuccinic acid)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)

Abkürzung	Bedeutung
DRG	Diagnosis-Related Groups
DTR	Difficult-to-treat resistance
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
E. cloacae	Enterobacter cloacae
E. coli	Escherichia coli
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
ICD-10	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10)
IU	International Unit
IfSG	Infektionsschutzgesetz
ITS	Intensivstationen
KI	Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance Systems
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
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
MHK	Minimale Hemmkonzentration

Abkürzung	Bedeutung
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
SGB	Sozialgesetzbuch
SHV	Sulfhydryl-variabel (Beta-Laktamase-Typ)
SMART	Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends
spp.	Species pluralis
TEM	Temoneira-Beta-Laktamase
VIM	Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten [1].

Die akute Pyelonephritis

Bei einer Pyelonephritis handelt es sich im Allgemeinen um eine bakterielle Infektion, die eine Entzündung der Nieren, inklusive des Nierengewebes und des -beckens verursacht und somit im oberen Harntrakt lokalisiert ist [2-4]. Grundsätzlich kann die Pyelonephritis zu den Harnwegsinfektionen (HWI) gezählt werden und akut, rezidivierend oder chronisch auftreten [2, 5]. Die akute Pyelonephritis stellt eine schwere Form der HWI dar [6]. Sie findet sich bei ca. 50 % der fieberhaften HWI [7].

Beim Auftreten einer akuten Pyelonephritis im Kindesalter, ist die Klassifizierung in eine unkomplizierte und komplizierte Form, sowie die Betrachtung der Altersklasse (älter oder jünger als drei Monate) bedeutend, da hierauf v. a. das Patientenmanagement beruht [7]. Liegen morphologische, funktionelle oder metabolische Anomalien wie Nieren- oder/und Harntraktfehlbildungen, urodynamisch relevante Harnabflussbehinderungen, Harnwegskonkremente, neuropathische Blasenfunktionsstörungen, Immundefizienz, Diabetes mellitus, Fremdkörper (z. B. transurethraler Katheter), Niereninsuffizienz oder der Zustand nach Nierentransplantation vor, so spricht man von einer komplizierten HWI [7].

Unabhängig von diesen komplizierenden Faktoren, gilt generell jede HWI im Säuglingsalter als komplizierte HWI, aufgrund des per se erhöhten Risikos dieser Altersklasse eine Urosepsis zu entwickeln. Weitere Risikofaktoren für eine Urosepsis sind neben dem Neugeborenen- und frühem Säuglingsalter, angeborene Harnwegsobstruktionen und das männliche Geschlecht [7].

Komplizierte HWI sind mit einem erhöhten Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf, dem Auftreten von Komplikationen oder initialem Therapieversagen verbunden [4, 8]. In bis zu 60 % sind komplizierte HWI im Kindesalter auf das Vorliegen angeborener Anomalien im Harntrakt oder im Bereich der Wirbelsäule zurückzuführen [9]. Erworbene Harnabflussstörungen wie bei Erwachsenen kommen bei Kindern hingegen kaum vor [7].

Insgesamt sind HWI bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu HWI bei erwachsenen Patienten mit einer signifikant höheren Morbidität und schwerwiegenderen Langzeitfolgen verbunden, einschließlich eingeschränkter Nierenfunktion und Progression zur terminalen Niereninsuffizienz [10].

Pathogene der akuten Pyelonephritis

Die Entwicklung einer akuten Pyelonephritis ist in der Regel auf das Darmbakterium *Escherichia coli* (*E. coli*) zurückzuführen [2, 11]. Für die Ausbreitung des Erregers in die Nieren existieren zwei Möglichkeiten, entweder im Zuge einer hämatogenen Ausbreitung, d. h. über das Blut, oder durch das Aufsteigen einer unteren HWI (Zystitis) über die Harnleiter [2, 3, 12]. Bei der Mehrheit der Patienten ist die akute Pyelonephritis entsprechend auf eine aufsteigende HWI zurückzuführen, bei der sich die Erreger zunächst an das Deckgewebe der Harnröhre heften, um sich anschließend in der Blase über die Harnleiter bis hin zu den Nieren ausbreiten zu können [2, 3]. Somit sind die komplizierenden Faktoren, die eine komplizierte HWI charakterisieren, auch auf die akute Pyelonephritis übertragbar [8, 13].

Im Hinblick auf die Entstehung bzw. Pathogenese einer komplizierten HWI gilt die Adhäsion, d. h. die Anhaftungsfunktion von Bakterien an Wirtszellen, als Schlüsselereignis. Der Beginn einer komplizierten HWI zeichnet sich typischerweise anhand einer Kontamination rund um den Bereich der Harnröhre aus, die durch einen im Darm ansässigen uropathogenen Erreger ausgelöst wird. Es folgt die Kolonisation der Harnröhre, die anschließende Migration des Erregers in die Blase und zuletzt eine Vermehrung der Bakterien, die mit der Förderung epithelialer Schäden verbunden ist und im Anschluss auch eine Infektion der Nieren auslösen kann [14]. Eine hämatogene Entstehung einer HWI kommt insgesamt selten. Wenn dann wird diese bei der Entstehung von Pyelonephritiden im Früh- und Neugeborenen beobachtet [15].

Klinische Symptomatik

Das klinische Bild der akuten Pyelonephritis variiert aufgrund der heterogenen Patientengruppe von 0-18 Jahren je nach Altersklasse.

In der Neugeborenphase sind die klinischen Symptome einer HWI bei Kindern häufig unspezifisch. Trinkschwäche, Gewichtsverlust, Ikterus, grau-blasses Hautkolorit, sowie zentralnervöse Symptome und Berührungsempfindlichkeit können bei Neugeborenen einen Hinweis auf das Vorliegen einer Urosepsis oder einer Pyelonephritis geben. Hohes Fieber hingegen zeigt sich beim Neugeborenen eher selten [7, 16-18].

In der Säuglings- und Neugeborenenphase bleiben die Symptome unspezifisch. Hyperexzitabilität, Trinkunlust, reduzierte Aktivität, Erbrechen sowie häufig allein nur das Vorliegen von hohem Fieber erschweren die Diagnosefindung [7].

Bei älteren Kindern und Jugendlichen gleichen die Symptome der Pyelonephritis mit Fieber, Schüttelfrost und Flankenschmerzen, denen von Erwachsenen [7, 19]. Den klassischen Flankenschmerz im Rahmen einer Pyelonephritis können jüngere Kinder oft nur sehr ungenau als abdominellen Schmerz beschreiben [7, 19]. Erst nach dem 4.-5. Lebensjahr können Kinder einen lokalisierten Flankenschmerz äußern [15].

Komplikationen

Das Vorliegen einer akuten Pyelonephritis kann zu zahlreichen Komplikationen führen. Hierzu zählen z. B. Abszessbildungen an oder neben den Nieren, Keiminvasionen in die Blutbahn mit Urosepsis, Verschlüsse durch Blutgerinnsel in der Nierenvene (Nierenvenenthrombose), entzündliche Veränderungen einzelner oder mehrerer Nierenpapillen (Papillennekrose), Eiteransammlungen in den Hohlräumen der Nieren, v. a. dem Nierenbecken (Pyonephrose), akutes Nierenversagen oder der Übergang in eine emphysematöse Pyelonephritis [3, 12, 20]. Abszesse sowie Karbunkel kommen im Kindesalter jedoch nur selten vor [15]. Nierenvernarbungen stellen den signifikantesten Unterschied in der Krankheitspathophysiologie zwischen der erwachsenen und der pädiatrischen Population dar. Pädiatrische Patienten unter zwei Jahren, bei denen eine Pyelonephritis diagnostiziert wurde, sind aufgrund ihres Entwicklungsstadiums anfälliger für Nierenschäden und haben ein 33 %-iges Risiko für Nierenvernarbung [21]. Folgeerscheinungen im Zusammenhang mit Nierenvernarbung können Bluthochdruck, Proteinurie, Nierenschäden und chronisches Nierenversagen umfassen, was eine Dialysebehandlung im Erwachsenenalter erforderlich machen kann [22]. Auch in der Schwangerschaft können Parenchymnarben sowie rezidivierende HWI aus der Kindheit zu Beschwerden im Sinne einer Präeklampsie sowie einer Verschlechterung der vorbestehenden Nierenfunktionsstörung führen. Lebenslange Blutdruckkontrollen sowie eine adäquate Therapie spielen eine wesentliche Rolle zur Progression von Langzeitfolgen [7].

Goldstandard im Nachweis von Parenchymschäden ist der DMSA (Dimercaptobernsteinsäure)-Scan [23]. Bis zu 40 % der Patienten mit nachgewiesener Pyelonephritis im DMSA-Scan weisen Parenchymnarben auf. Dabei gelten das frühe Säuglings- und Kleinkindalter, Refluxbeschwerden, ein hoher Miktionsdruck, ein Pyelonephritis-Rezidiv, sowie ein vorhandener Parenchymdefekt als Risikofaktoren für Parenchymnarben. Auch eine späte Einleitung einer Therapie lässt das Risiko steigen und verdeutlicht die Relevanz einer frühen adäquaten Therapie zur Verhinderung von Narben. Insbesondere ein Rezidiv einer fieberhaften HWI lässt das Risiko drastisch ansteigen [7].

Insgesamt sind HWI bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu HWI bei erwachsenen Patienten mit einer signifikant höheren Morbidität und schwerwiegenden Langzeitfolgen verbunden, einschließlich eingeschränkter Nierenfunktion und Progression zur terminalen Niereninsuffizienz [10].

Erregerspektrum bei der akuten Pyelonephritis

Grundsätzlich umfasst das Erregerspektrum sowohl Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien, jedoch gehen ca. 80 % der ersten symptomatischen HWI auf eine Infektion mit Gram-negativen *E. coli* Stämmen zurück [15]. In allen pädiatrischen Altersgruppen ist *E. coli* die häufigste Ursache von HWI, gefolgt von *Klebsiella species pluralis* (spp.),

Proteus mirabilis, anderen Enterobacterales¹, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) und *Staphylococcus saprophyticus* [7, 25].

Lediglich bei jungen Säuglingen findet sich eine relativ hohe Inzidenz von Gram-positivem *Enterococcus faecalis* im Vergleich zur übrigen Kindheit. Der Anteil beläuft sich bei Mädchen auf bis zu 15 %, sowie bei männlichen jungen Säuglingen auf 20 % [7, 26, 27]. Eine geschlechterspezifische Häufung von Erregern zeigt sich ebenso bei *Proteus* spp. bei 33 % der Jungen zwischen 1-16 Jahren vor, sowie bei *Staphylococcus saprophyticus* bei 15-30 % der weiblichen Jugendlichen [7].

Neben alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten hinsichtlich des Erregerspektrums ergeben sich auch Unterschiede im Keimspektrum je nach Vorliegen komplizierender Faktoren. Bei komplizierten HWI ist vermehrt mit Non-*E. coli*-Stämmen, wie *Proteus* spp., *Klebsiella* sowie *P. aeruginosa* zu rechnen [7].

In einer Studienanalyse aus Deutschland über zehn Jahre (von 2009-2018) an einem Tertiär-Krankenhaus über die Inzidenz und Suszeptibilität gängiger Antibiotika gegenüber Erregern einer akuten Pyelonephritis (ICD-10-Code N10) bei 907 pädiatrischen Patienten zwischen 0-18 Jahren zeigte sich eine Inzidenz von *P. aeruginosa* von nur 4,2 % im Vergleich zu 60,8 % *E. coli*-Isolaten. 100 % der *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sowie *P. aeruginosa*-Isolate waren empfindlich gegenüber Meropenem [28]. Dies unterstreicht den Stellenwert von Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotika und die geringen erwarteten Patientenzahlen bei pädiatrischen Patienten.

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für multiresistente Erreger (MRE) ist dabei mit komplizierten HWI verbunden, was die Behandlung weiter erschweren und zu hohen Sterblichkeitsraten führen kann. Antibiotika-Resistenz bei pädiatrischen Patienten mit komplizierten HWI wird auf wiederkehrende Infektionen, mit Krankenhauseingriffen verbundene Instrumente und Exposition gegenüber mehreren Antibiotika-Zyklen zurückgeführt [29].

Auch Erreger von rezidivierenden HWI und Infektionen, die unter antibakterieller Infektionsprophylaxe (Durchbruchinfektionen) entstehen, erweisen sich oft als resistent gegenüber den eingesetzten Antibiotika [15]. Durchbruchinfektionen kommen dabei in 25 % der Patienten unter Prophylaxe vor [7, 30, 31].

Insbesondere bei im Krankenhaus erworbenen komplizierten HWI, die auch zu einer akuten Pyelonephritis führen können, ist mit Gram-negativen Problemkeimen zu rechnen, zu diesen Erregern zählt bspw. *P. aeruginosa* [32]. Aktuelle Referenzdaten aus deutschen Intensivstationen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance Systems (ITS-KISS)

¹ Im Dokument wird durchgängig von Enterobacterales gesprochen, auch für den Fall, dass die zitierte Primärquelle von Enterobacteriaceae spricht. Dies hat folgenden Hintergrund: 2016 wurden aus der ursprünglichen taxonomischen Familie Enterobacteriaceae mehrere Gattungen herausgelöst und neuen Familien zugeordnet. So gehören die Gattungen *Morganella* und *Proteus* nicht weiter zur Familie der Enterobacteriaceae, sondern zur neu gegründeten Familie Morganellaceae. Die ebenfalls neu gegründete Ordnung der Enterobacterales umfasst sowohl die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere taxonomische Familien. Korrekterweise wird Enterobacterales nun verwendet, um alle ursprünglichen Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae einzuschließen. Auch diejenigen, die seit der Reorganisation 2016 nicht mehr zur Familie der Enterobacteriaceae gehören [24].

(Berechnungszeitraum 2017-2020) zeigen bei katheterassoziierten HWI bei pädiatrischen Patienten eine Erregerverteilung von *E. coli* (39,5 %), *P. aeruginosa* (12,8 %), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae* [11,0 %]) und *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae* [10,1 %]) [33].

Im Krankenhaus erworbene Infektionen treten in der Pädiatrie besonders im Neugeborenen-/Frühgeborenenalter auf. Neben den auch bei erwachsenen geltenden Risikofaktoren für im Krankenhaus erworbene Infektionen wie Fremdkörper, Beatmung, Hyperalimentation oder onkologische oder immunsuppressive Therapie gelten in der Pädiatrie einige besondere Risikofaktoren [34]:

- Eingeschränkte Immunabwehrlage bei Neugeborenen und Frühgeborenen
- Unvollständiger Impfstatus
- Angeborene Immundefekte
- Enger körperlicher Kontakt zwischen Kindern in Gemeinschaftsräumen
- Spielgeräte
- Hohes Besuchsaufkommen
- Hohes Kontaminationsrisiko für Körperflüssigkeiten.

Diagnostik der akuten Pyelonephritis

Die Pathogenese der komplizierten HWI inkl. der akuten Pyelonephritis und insbesondere die potentiell drohende Urosepsis zeigen, wie essenziell eine schnelle Diagnose und damit auch eine zügige Infektionsbehandlung sind [35]. Zur Identifizierung und Bewertung einer HWI inkl. einer akuten Pyelonephritis sind im Allgemeinen drei Kriterien zu überprüfen und heranzuziehen. Hierzu zählen das Vorliegen klinischer Symptome, im Urin vorliegende Hinweise auf eine Entzündungsreaktion, wie bspw. eine hohe Menge an weißen Blutkörperchen (Leukozyturie) und der Nachweis von Bakterien in der Urinkultur [4, 36].

Je nach klinischem Kontext wird die Diagnostik um z. B. die Abnahme von Blutkulturen bei Fieber, sowie bildgebenden oder funktionsdiagnostischen Maßnahmen, wie der Sonographie der Nieren und Harnwege, der Computertomographie, der Refluxbestimmung, der Restharnbestimmung und dem Nachweis von Nierenparenchymschäden insbesondere bei Entzündungen im Rahmen einer Pyelonephritis erweitert [4, 23].

Urindiagnostische Verfahren

Die Art der Uringewinnung ist für die korrekte mikrobiologische Urininterpretation von großer Bedeutung. Während bei Kindern mit voller Blasenkontrolle der Urin über eine spontane Mittelstrahluringewinnung empfohlen wird, stehen insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern die Gewinnung von Urin über den Urinbeutel, „Clean-catch-Urin“ (Abwarten des spontanen Urins nach größerer Trinkmenge), transurethraler Einmalkatheterismus oder suprapubische Blasenpunktion mit unterschiedlicher Kontaminationsrate und Aussagekraft zur Verfügung.

Der Urin wird zunächst mittels Urinteststreifen auf Leukozyten sowie Nitrit untersucht, um die Wahrscheinlichkeit einer HWI einschätzen zu können. Auch wenn eine Leukozyturie einen Hinweis auf eine HWI liefert, zeigt sie eine geringe Spezifität. Auch die Testempfindlichkeit auf Nitrit ist bei Säuglingen gering, während bei Mädchen jenseits des Kleinkindalters die Wahrscheinlichkeit einer HWI bei 98 % bei Nachweis von Nitrit liegt. Ursächlich hierfür ist, dass die meisten uropathogenen Keime in der Lage sind, Nitrat zu Nitrit umzuwandeln [23].

Besonders bei Risikopatienten, unklarer Symptomatik und dem Verdacht auf eine komplizierte HWI gilt die Urinuntersuchung, einschließlich einer Urinkultur mit Resistenztestung, als fundamentale diagnostische Maßnahme, bevor die Einleitung einer kalkulierten Antibiotika-Therapie erfolgt [4, 7, 8, 32, 37, 38].

Mikrobiologische Diagnostik

Bei einer akuten Pyelonephritis ist die Urinanalyse besonders relevant, da auf Basis der mikrobiellen Diagnose die initial kalkulierte Therapie auf eine gezielte Therapie des Erregers deeskaliert werden kann [32, 39, 40]. Die kalkulierte Antibiotika-Therapie muss aufgrund der Akutheit der Infektion bereits begonnen werden, bevor bzw. ohne dass die mikrobiologischen Testergebnisse in Form eines Antibiotogramms vorliegen [41]. Die Re-Evaluation einer solchen Therapie und damit die Umstellung der kalkulierten auf eine gezielte Antibiotika-Therapie kann daher frühestens nach dem Vorliegen der Kulturergebnisse bzw. des Antibiotogramms, d. h. nach 48 bis 72 Stunden erfolgen [41, 42].

Insbesondere in den jungen Kleinkindjahren ist eine mikrobiologische Untersuchung unverzichtbar, um das häufig untypische Erregerspektrum durch Non-E. coli-Keime zu erfassen und so unnötige weiterführende Diagnostik zu vermeiden [7].

Zur genauen Identifikation der zugrundeliegenden Erreger und dem damit einhergehenden adäquaten Antibiotika-Management ist die Umsetzung der weiteren mikrobiologischen Diagnostik in Form einer Urinkultur essentiell [3]. In der Regel wird dabei zunächst eine Gramfärbung durchgeführt, bei welcher zwischen Gram-positiven und Gram-negativen Erregern unterschieden werden kann [2, 43]. Neben der Identifizierung des genauen Infektionserregers bzw. der -erreger stellt auch die Bestimmung der Keimzahl (Quantifizierung) und damit das Keimwachstum einen wesentlichen Aspekt der Harnkultur dar [12, 44]. Die Bestimmung der spezifischen Keimzahl ist im Vergleich zum grundlegenden Nachweis eines Erregers diagnostisch jedoch weniger bedeutend [4].

Die Resistenztestung und damit die Bestimmung, ob ein Erreger empfindlich oder resistent gegenüber verschiedenen Antiinfektiva ist, wird im Allgemeinen über eine in-vitro-Resistenztestung durchgeführt. Die Befundung erfolgt durch die Erstellung eines Antibiotogramms. Die Ergebnisse der Sensibilitätstestung können im Antibiotogramm 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) [45]. Ausschlaggebend für die Kategorisierung ist der

individuelle klinische Grenzwert, der für das Antibiotikum gegen die jeweilige Erregerspezies als empfindlich gilt. Diese sogenannten clinical Breakpoints werden für Europa vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) auf Basis von epidemiologischen Erregereigenschaften und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Daten aus klinischen Studien für das jeweilige Antibiotikum festgelegt [46]. 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 [32, 43, 47].

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 [48].

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 [49].

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, wenngleich 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 [50].

Eine im Jahr 2012 weltweit angelegt 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 in Westeuropa bei Kindern ≥ 30 Tagen am häufigsten Kombinationen aus Sulfonamiden/Trimethoprim, gefolgt von Penicillin/BLI-Kombinationen vor 3. Generations-Cephalosporinen eingesetzt wurden. Bei Kindern ≥ 30 Tagen war der Verbrauch von Aminoglykosiden, Penicillin und Glykopeptiden am höchsten. Dabei waren bei Kindern > 1 Monat 5,6 % des Antibiotika-Verbrauchs auf eine HWI zurückzuführen. Die HWI gilt damit bei Kindern über einem Monat zu den zehn häufigsten Indikationen für eine antiinfektive Therapie. Bei Neugeborenen < 30 Tagen war die Sepsis - unabhängig vom Ursprung - mit 36,4 % die mit Abstand häufigste Indikation für eine antiinfektive Therapie. Bei Kindern > 30 Tagen sinkt die Sepsis als Ursache auf 9,0 % [51].

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 [52].

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 [53].

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 ^a	R	R	R ^a	Nur eine der vier Antibiotika- Gruppen sensibel	R
Cephalo- sporine der Gruppe 3/4	Cefotaxim oder Ceftazidim und/oder Cefepim ^b	R	R	R	R		R
Carbapeneme	Imipenem oder Meropenem	S	S	R	S		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S	R	R	S		R

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 [53, 54]

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 [55]. 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 [54]. Der 2MRGN NeoPäd ist der in der stationären Pädiatrie und Neonatologie am häufigsten nachgewiesene Gram-negative Erreger [56].

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 [32, 53].

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 [53, 57]. 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) [58, 59].

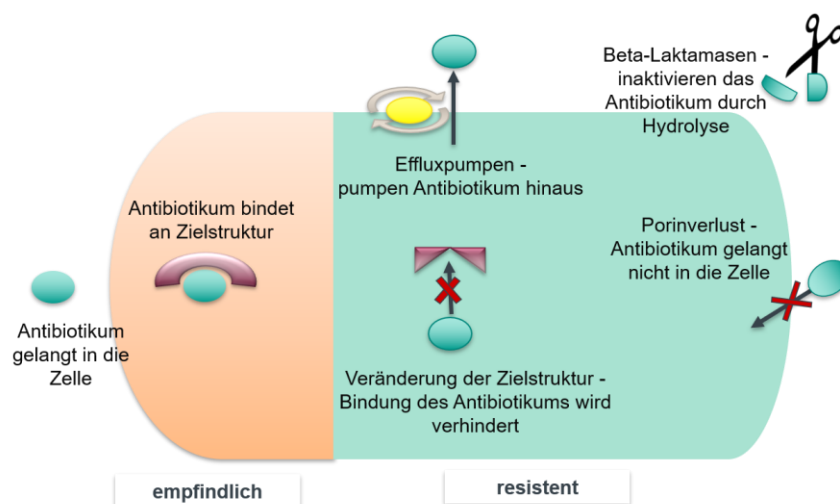


Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien

Quelle: Abbildung modifiziert von MSD [58]

Resistenzmechanismen von Pseudomonas aeruginosa

Erreger der Spezies *P. aeruginosa* sind intrinsisch gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent [60, 61]. Bei diesen findet man häufig eine Kombination mehrerer Resistenzmechanismen. Obwohl die meisten *P. aeruginosa* nach wie vor sensibel gegen Fluorchinolone sind, konnten bereits Resistenzraten zwischen fünf und zehn Prozent beobachtet werden [62]. Häufig handelt es sich auch um die erhöhte Expression von Effluxpumpen (MexAB-OprM, MexXY und MexCD-OprJ) und die Überexpression chromosomaler Ambler Klasse C Beta-Laktamase (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 beispielsweise die bevorzugte Eintrittspforte für Carbapeneme darstellen, zu Resistenzen führen [60, 61]. Carbapenemase-bildende Isolate sind mit ca. 20 % unter den *P. aeruginosa*, CR vergleichsweise selten [63].

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 [64]. Eine entsprechende Analyse speziell für pädiatrische Patienten in Deutschland ist nicht verfügbar.

Zwar existiert eine Analyse von Erregern mit entsprechender MRGN-Einteilung zu im Krankenhaus erworbenen katheterassoziierten HWI bei pädiatrischen Patienten auf der Intensivstation über das KISS (Berechnungszeitraum 2017-2020), dies entspricht jedoch nicht der gesamten pädiatrischen Population in Hinblick auf alle komplizierten HWI. Unter den Erregern wurde ein 2MRGN NeoPäd in zehn von insgesamt 109 Infektionen (9,2 %) sowie ein 3MRGN in neun von insgesamt 109 Infektionen (8,3 %) nachgewiesen. Den neun Infektionen mit 3MRGN Erregern lagen sieben Infektionen mit *E. coli* und jeweils eine Infektion mit *K. pneumoniae* bzw. *E. cloacae* zu Grunde. Unter den Infektionen mit *P. aeruginosa* (12,8 %) waren keine Erreger mit 3MRGN- oder 4MRGN-Resistenz [33].

Referenzdaten speziell für die Neonatologie ergaben eine 4MRGN-Gesamtprävalenz von 54 von 33.969 Patienten (0,16 gepoolter arithmetischer Mittelwert) [65].

Internationale Studien untersuchten speziell die Inzidenz von MRE und *P. aeruginosa*, CR Isolat bei pädiatrischen Patienten zwischen 1-17 Jahren in den Jahren 1999-2012. Unter den mehr als 15.000 Urin-Isolaten zeigten sich in 14,7 % *P. aeruginosa*, CR bzw. in 12,7 % MRE. Über alle untersuchten Infektionsquellen hinweg ergab sich eine Zunahme der *P. aeruginosa*, CR von 9,4 % im Jahr 1999 auf bis zu 20 % in 2012 [66].

In einer Studienanalyse aus Deutschland an einem Tertiär-Krankenhaus über zehn Jahre (von 2009-2018) über die Inzidenz und Suszeptibilität gängiger Antibiotika gegenüber Erregern einer akuten Pyelonephritis (ICD-10-Code N10) bei 907 pädiatrischen Patienten zwischen 0-18 Jahren zeigte sich eine Inzidenz von *P. aeruginosa* von nur 4,2 % im Vergleich zu 60,8 %

E. coli-Isolaten. Unter den gesammelten Isolaten waren 100 % der E. coli, Klebsiella, Proteus sowie P. aeruginosa-Isolate empfindlich gegenüber Meropenem [28].

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

Beim Vorliegen einer akuten Pyelonephritis ist die Wahl der optimalen kalkulierten Therapie für viele Ärzte eine große Herausforderung [67]. 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 gemäß S2k-Leitlinie „Harnwegsinfektionen im Kindesalter - Diagnostik, Therapie und Prophylaxe“ (AWMF-Registernummer: 166-004) auf zahlreichen Faktoren [7]:

- 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

Aufgrund dieser Komplexität der Entscheidung sollte dem behandelnden Arzt ein Expertenteam für die rationale Antibiotika-Therapie, das sogenannte Antibiotic Stewardship (ABS)-Team, unterstützend zur Verfügung stehen. Die Entscheidung, welche kalkulierte Therapie, bzw. im Falle einer Re-Evaluation, welche gezielte Therapie angemessen ist und

welches Antibiotikum mit welcher Dosierung und Therapiedauer eingesetzt werden soll, sollte laut S3-Leitlinie „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 [68, 69]. Ergänzend zur S3-Leitlinie wurde gezielt eine S2k-Leitlinie „Antibiotic Stewardship - Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ (AWMF-Registernummer: 048/14) für die Pädiatrie entwickelt [70].

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 [41]. Während die Indikation zur Therapie täglich zu überprüfen ist, sollte nach 48-72 Stunden eine gezielte, routinemäßige Überprüfung der antibiotischen Therapie stattfinden [70]. 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 schmalereem Wirkspektrum geschehen [70].

Die zeitnahe Befundübermittlung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Modifikation der initial empirischen antimikrobiellen Therapie [71]. 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 [72].

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

Bei Patienten mit Infektionen mit ausgeprägten Risikofaktoren für MRE und intensivmedizinischer, klinischer Versorgung ist die höchstmögliche Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Therapiedurchführung das primäre Ziel des behandelnden Arztes/des ABS-Teams [68]. Für die Behandlung der akuten Pyelonephritis bedeutet dies zunächst, dass schwere systemische Begleiterscheinungen, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen, gelindert und die kalkulierte parenterale Initialtherapie entsprechend zeitnah begonnen werden sollte [3, 11, 35]. Um den Therapieerfolg und das bestmögliche Management insbesondere auch von Patienten mit akuter Pyelonephritis sicherstellen zu können, ist die Wahl einer effektiven kalkulierten antimikrobiellen Therapie fundamental [67]. Idealerweise wird ein Präparat eingesetzt, welches geringe nephrotoxische Wirkung hat [3, 20].

Bei der akuten Pyelonephritis ist eine Antibiotika-Therapie angezeigt, die so früh wie möglich beginnen sollte [40, 67, 73]. Bei Vorliegen einer unkomplizierten Pyelonephritis kann bei älteren Säuglingen und Kindern eine orale Therapie unter bestimmten Voraussetzungen eine gleichwertige Therapieoption sein [15]. Dabei müssen für die Wahl der geeigneten

Applikationsart Faktoren wie das Erregerspektrum, der klinische Zustand, die Zulassungsbestimmungen der Therapie, das Alter des Kindes sowie komplizierende Faktoren berücksichtigt werden. Während Säuglinge - insbesondere aufgrund ihres erhöhten Risikos, eine Bakteriämie und Urosepsis zu entwickeln - in den ersten drei Monaten stets einer primär parenteralen Therapie bedürfen, hängt die geeignete Applikationsform bei Kindern > 3 Monaten von den oben genannten Faktoren ab. Je nach Möglichkeit sollte eine orale Medikation bevorzugt werden [7, 74-77].

Als Indikationen für eine parenterale Therapie gelten [7]:

- Früh- und Neugeborene
- Säuglinge in den ersten drei Lebensmonaten
- Verdacht auf Urosepsis
- Nahrungs-bzw. Flüssigkeitsverweigerung
- Erbrechen, Durchfall
- Non-Compliance
- Pyelonephritis bei hochgradiger Harntransportstörung bei Pyonephrose
- Nierenabszess, Nierenkarbunkel, Xanthogranulomatöse Nephritis

Besteht der Verdacht einer Urosepsis, sollte die initiale parenterale Antibiotika-Therapie so früh wie möglich nach Abnahme entsprechender Proben für Urin- und Blutkulturen initiiert werden [32]. Denn der Zeitpunkt des Therapiebeginns hat einen erheblichen Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf [13, 32, 40, 73].

Spezifische Therapie der Pyelonephritis

Die Behandlung mit Antibiotika hat die Hauptziele, neben der Beseitigung der Symptome, infektionsassoziierte Komplikationen wie Nierenabszesse oder Urolithiasis zu verhindern. Insbesondere das Risiko einer Narbenbildung bei der Therapie der Pyelonephritis soll durch eine frühzeitige antibakterielle Therapie verhindert werden [7].

Komplizierte HWI sowie Pyelonephritis mit hochgradiger Harntransportstörung bei Pyonephrose stellen eine Indikation zur parenteralen Therapie dar.

Die S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 166-004) unterscheidet dabei zwischen:

- Pyelonephritis bei Kindern ≤ 3 Monaten
- Pyelonephritis bei Kindern > 3 Monaten
 - Unkompliziert vs.
 - Kompliziert

Die S2k-Leitlinie empfiehlt für eine stationäre kalkulierte parenterale Initialtherapie der akuten Pyelonephritis bei Neugeborenen und Säuglingen ≤ 3 Monaten ein Aminoglykosid (z. B. Tobramycin/Gentamicin) oder Cephalosporine der Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) oder der Gruppe 3b (Ceftazidim). Gegenüber *P. aeruginosa* bietet allenfalls Ceftazidim eine Therapieoption, Aminoglykoside sowie Cephalosporine sollten jeweils in Kombination mit Ampicillin gegeben werden aufgrund der Häufigkeit von Infektionen mit Enterokokken in diesem Alter. Es wird eine gesamte Therapiedauer von 7-14 Tagen empfohlen (siehe Tabelle 3-2) [7].

Über drei Monaten empfiehlt die S2k-Leitlinie entweder peroral ein Cephalosporin der Gruppe 3 oder Amoxicillin/Clavulansäure einzusetzen. Für eine parenterale Therapie wird ebenso ein Cephalosporin der Gruppe 3 vorgeschlagen oder ein Aminoglykosid + Ampicillin bzw. alternativ Ampicillin/Sulbactam. Nach Erhalt des Antibiotogramms kann auf eine perorale Therapie umgestellt werden. Die Therapiedauer sollte sowohl für die perorale als auch beginnend parenterale Therapie insgesamt 7(-10) Tage dauern (siehe Tabelle 3-2) [7].

Die Entscheidung, ob eine parenterale oder orale Therapie bei unkomplizierter Pyelonephritis gewählt wird, sollte von dem behandelnden Arzt nach Abwägung aller Faktoren (wie Compliance, klinisches Bild, organisatorische Aspekte) getroffen werden. Die Indikation zur parenteralen Therapie ist bei Vorliegen eines septischen Krankheitsbildes oder der Gefahr einer Nichteinhaltung einer oralen Medikation gegeben. Im Regelfall ist die parenterale Therapie der oralen Therapie bei komplizierter Pyelonephritis vorzuziehen [7].

Die Therapie der komplizierten Pyelonephritis bei Säuglingen > 3 Monaten sieht eine parenterale Therapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3 oder einem Aminoglykosid jeweils zusammen mit je einem Ampicillin vor. Alternativ kann Piperacillin/Tazobactam (Anwendungseinschränkung bei Patienten < 2 Jahren) allein gegeben werden. Nach Erhalt des Antibiotogramms kann auf eine perorale Therapie umgestellt werden. Die Therapiedauer sollte insgesamt 10-14 Tage betragen (siehe Tabelle 3-2) [7].

Tabelle 3-2: Kalkulierte antibakterielle Therapie

Therapievorschlag	Applikation	Gesamte Therapiedauer
Vorschlag zur kalkulierten Therapie der Pyelonephritis im Neugeborenen- und Säuglingsalter ≤ 3 Monaten		
Aminoglykosid + Ampicillin oder Cephalosporin der Gruppe 3c + Ampicillin	parenteral bis mindestens zwei Tage nach Entfieberung, dann orale Therapie gemäß Antibiogramm	mindestens 7-14 Tage

Therapievorschlag	Applikation	Gesamte Therapiedauer
Vorschlag zur kalkulierten antibakteriellen Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei Säuglingen > 3 Monaten und Kindern		
Cephalosporin Gruppe 3 oder Amoxicillin/Clavulansäure	peroral	7 (-10) Tage
Aminoglykosid + Ampicillin oder Ampicillin/Sulbactam oder Cephalosporin Gruppe 3	initial parenteral, anschließend perorale Therapie nach Vorliegen des Antibiotogramms	7 (-10) Tage
Kalkulierte antibakterielle Therapie, e der komplizierten Pyelonephritis bei Säuglingen > 3 Monaten und Kindern		
Aminoglykosid + Ampicillin oder Piperacillin/Tazobactam oder Cephalosporin Gruppe 3 + Ampicillin	parenteral bis mindestens zwei Tage nach Entfieberung, dann orale Therapie nach Antibiogramm	10 (-14) Tage
a: Die Wahl der einen oder anderen Kombinationsbehandlung ist unter anderem von der lokalen Resistenzlage abhängig zu machen. Die Kombination mit Ampicillin wird unter anderem wegen der häufigeren Enterokokken-Infektionen im frühen Säuglingsalter empfohlen. b: z. B. Tobramycin oder Gentamicin. Die Therapie mit einem Aminoglykosid sollte möglichst nicht länger als drei bis fünf Tage lang durchgeführt und nach Erhalt des Antibiotogramms ggf. durch ein anderes, geeignetes Antibiotikum abgelöst werden. c: z. B. Ceftriaxon, Cefotaxim oder Ceftazidim. Gegenüber Pseudomonas aeruginosa ist allenfalls Ceftazidim wirksam. d: Die Wahl der einen oder anderen Kombinationsbehandlung ist unter anderem von der lokalen Resistenzlage abhängig zu machen. Die Kombination mit Ampicillin wird u. a. wegen der häufigeren Enterococcus faecalis-Infektionen bei komplizierten Pyelonephritiden empfohlen. e: Insbesondere bei der komplizierten Pyelonephritis sind bei der Festlegung der kalkulierten Therapie mikrobiologische Vorbefunde und Risikofaktoren zu berücksichtigen, welche die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit multiresistenten Erregern (z. B. ESBL, MRGN) erhöhen. Sie werden u. U. durch die genannten Kombinationen nicht erfasst. Risikofaktoren sind z. B. vorangegangene antibakterielle Therapien und nosokomiale Infektionen. Der Einsatz eines Carbapenems muss in diesen Fällen bei der empirischen Therapie abgewogen werden. f: Anwendungsbeschränkung bei Kindern < 2 Jahren ESBL: Erweitertes Spektrum gegen-Beta-Laktamasen; MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger Quelle: adaptiert nach [7]		

Im Falle einer komplizierten Pyelonephritis mit Nachweis von MRE gibt die Leitlinie eine Auswahl an parenteralen Reserveantibiotika, da erweitertes Spektrum gegen-Beta-Laktamasen (Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBL) oder MRGN-Erreger u. U. nicht durch die kalkulierte Therapieempfehlung der Leitlinie abgedeckt werden. In der folgenden Übersicht sind zusätzlich die entsprechenden Bemerkungen zur Anwendung im Kindesalter der Fachinformationen mit zu berücksichtigen:

Tabelle 3-3: Auswahl von parenteralen Reserveantibiotika für die komplizierte Pyelonephritis

Substanz	Wirkmechanismus/Besonderheiten	Bemerkung zum zugelassenen Status zur Anwendung im Kindesalter
Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®)	Wirksamkeit gegenüber P. aeruginosa; Abdeckung vieler Beta-Laktamasen einschließlich ESBL, AmpC, KPC und OXA-48-Carbapenemasen	Für Säuglinge > 3 Monate und Kinder zugelassen
Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)	Ceftolozan, Aktivität gegenüber P. aeruginosa, Tazobactam, als BLI mit Wirkung gegen z. B. CTX-M, SHV und TEM Am ehesten kann Ceftolozan/Tazobactam bei multiresistenten P. aeruginosa-Infektionen indiziert sein	Für Kinder und Jugendliche zugelassen
Meropenem (Meronem®)		Bei Säuglingen < 3 Monate wurde die Sicherheit und Wirksamkeit gemäß Fachinformation nicht untersucht. Begrenzte Daten für eine angemessene Dosierung liegen jedoch vor [78]
Imipenem/Cilastatin (Zienam®)		Für Kindern ab einem Jahr zugelassen
Ertapenem (Invanz®)	Keine Wirkung gegen P. aeruginosa	Für Kinder und Jugendliche (im Alter von drei Monaten bis 17 Jahren) zugelassen
Cefiderocol (Fetroja®)	Wirkung gegen multiresistente Gram-negative Bakterien (CR) einschließlich ESBL- und Carbapenemase-Bildner	Die Zulassung für das Kindesalter wird angestrebt
Fosfomycin (Infectofos®)		Für Kinder und Jugendliche zugelassen, wenn der Einsatz der für die Erstbehandlung allgemein empfohlenen antibakteriellen Mittel als ungeeignet erachtet wird.
Ciprofloxacin (Ciprobay®)	- die Behandlung kann in Betracht gezogen werden, falls andere Therapien nicht in Frage kommen und auf den Ergebnissen mikrobiologischer Test beruht - zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, wenn dies als notwendig angesehen wird	Für Kinder und Jugendliche zugelassen, aber Anwendungsbeschränkungen: a) EMA-Referral [79] b) BfArM (Rote Hand Brief) seit 2019 wegen Risiko von Nebenwirkungen, die die Lebensqualität beeinträchtigen, oder von lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen [80]
AmpC: Ambler Klasse C Beta-Laktamase; BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; BLI: Beta-Laktamase-Inhibitor; CR: Carbapenem-resistent; CTX-M-Enzym: Fähigkeit Cefotaxim zu hydrolisieren; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ESBL: Erweitertes Spektrum gegen Beta-Laktamasen; KPC: Klebsiella pneumoniae Carbapenemase; OXA: Oxacillin-hydrolysierende Beta-		

Substanz	Wirkmechanismus/Besonderheiten	Bemerkung zum zugelassenen Status zur Anwendung im Kindesalter
Laktamase; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; SHV: Sulfhydryl-variabel (Beta-Laktamase-Typ); TEM: Temoneira-Beta-Laktamase Quelle: nach [7]		

Tabelle 3-4: Auswahl von parenteralen Reserveantibiotika für die komplizierte Pyelonephritis, insbesondere mit MRE (Ausführungen zum Wirkmechanismus und Anwendungsempfehlungen laut Fachinformation)

Substanz	Wirkmechanismus	Bemerkungen zur Anwendung im Kindesalter
1. Beta-Laktam-Antibiotika + Beta-Laktamase-Inhibitor		
Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) ^a i.v.	Ceftazidim ist ein bekanntes 3. Generations-Cephalosporin mit potentieller Wirksamkeit gegenüber Pseudomonas aeruginosa. Avibactam ist ein neuerer und sehr potenter Beta-Laktamase-Inhibitor, der viele Beta-Laktamasen einschließlich ESBL, AmpC, KPC und OXA-48-Carbapenemasen hemmt. Gegenüber Metallo-Beta-Laktamasen (z. B. NDM, VIM) ist diese Substanzkombination nicht wirksam.	Für Säuglinge > 3 Monate und Kinder zugelassen
Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) i.v.	Ceftolozan, ein neueres Cephalosporin, besitzt in vitro eine etwa achtfach erhöhte Aktivität gegen Pseudomonas aeruginosa im Vergleich zu Ceftazidim. Tazobactam ist ein länger gebräuchlicher Beta-Laktamase-Inhibitor, der die häufigsten Beta-Laktamasen hemmen kann (z. B. CTX-M, SHV und TEM). Am ehesten kann diese Kombination bei multiresistenten Pseudomonas aeruginosa-Infektionen indiziert sein.	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
2. Carbapeneme		
Meropenem (Meronem®) i.v.	Meropenem wirkt bakterizid, indem es durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP) die Zellwandsynthese bei vielen Gram-negativen und einigen Gram-positiven Bakterien hemmt.	Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter drei Monaten wurde nicht untersucht und eine optimale Dosierung wurde nicht ermittelt. Es liegen jedoch begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor, die auf eine Dosierung von 20 mg/kg alle 8 Stunden als angemessene Behandlung hindeuten.
Imipenem/Cilastatin (Zienam®) i.v.	Der bakterizide Wirkungsmechanismus von Imipenem beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch eine Bindung an PBP. Cilastatin(-Natrium) ist ein kompetitiver,	Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um eine Dosis für Kinder unter einem Jahr empfehlen zu können.

Substanz	Wirkmechanismus	Bemerkungen zur Anwendung im Kindesalter
	reversibler und spezifischer Hemmer der renalen Dehydropeptidase-I, die Imipenem metabolisiert und inaktiviert. Es besitzt keine antibakterielle Aktivität und hat keine Auswirkung auf die antibakterielle Aktivität von Imipenem. Im Unterschied zu Meropenem besitzt Imipenem/Cilastatin eine ausreichende Wirksamkeit gegenüber <i>Enterococcus faecalis</i> .	
Ertapenem (Invanz®) i.v.	Ertapenem hemmt die Zellwandsynthese von Bakterien nach Bindung an PBP. Es besitzt keine Wirksamkeit gegenüber <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und gilt gegenüber den anderen hier aufgeführten Carbapenemen als schwächer wirksam.	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ertapenem bei Kindern unter drei Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
3. Siderophor-Cephalosporin		
Cefiderocol (Fetroja®) i.v.	Cefiderocol ist ein Siderophor-Cephalosporin mit Wirkung gegen Carbapenem-resistente und multiresistente Gram-negative Bakterien einschließlich ESBL- und Carbapenemase-Bildner. Neben seiner passiven Diffusion durch die Porinkanäle der äußeren Membran besitzt Cefiderocol die Fähigkeit, sich über seine Siderophor-Seitenkette an extrazelluläres freies Eisen zu binden, was einen aktiven Transport über Siderophor-Aufnahmesysteme in den periplasmatischen Raum von Gram-negativen Bakterien ermöglicht. Anschließend bindet Cefiderocol an PBP und hemmt die Peptidoglykansynthese in der bakteriellen Zellwand, was zur Lyse und zum Tod der Zelle führt.	Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Zulassung für das Kindesalter wird angestrebt.
4. Sonstige (auf die bakterielle Zellwand wirkende) Antiinfektiva		
Fosfomycin (Infectofos®) i.v.	Fosfomycin übt eine bakterizide Wirkung auf proliferierende Krankheitserreger aus, indem es die enzymatische Synthese der Bakterienzellwand verhindert. Fosfomycin hemmt die erste Stufe der intrazellulären bakteriellen Zellwandsynthese, indem es die Peptidoglykansynthese blockiert. (In den Indikationen und der Pharmakodynamik unterscheidet sich das parenteral zu applizierende Fosfomycin grundlegend von dem ausschließlich oral zu verabreichenden Fosfomycin-Trometamol.)	Für Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Jugendliche mit komplizierter HWI zugelassen, wenn der Einsatz der für die Erstbehandlung allgemein empfohlenen antibakteriellen Mittel als ungeeignet erachtet wird.
5. Fluorchinolone („Gyrasehemmer“)		
Ciprofloxacin (Ciprobay®) i.v.	Als ein Fluorchinolon-Antibiotikum besitzt Ciprofloxacin eine bakterizide Wirkung, die auf der Hemmung der Topoisomerase II	Eine Behandlung von HWI mit Ciprofloxacin kann in Betracht gezogen werden, wenn andere

Substanz	Wirkmechanismus	Bemerkungen zur Anwendung im Kindesalter
	(DNA-Gyrase) und Topoisomerase IV beruht. Beide Enzyme werden für die bakterielle Replikation, Transkription, Rekombination und Reparatur der DNA benötigt. Der große Vorteil dieser Substanz ist die Möglichkeit einer oralen Applikation bei sehr guter oraler Bioverfügbarkeit.	Behandlungen nicht in Frage kommen, und auf den Ergebnissen mikrobiologischer Tests beruhen. An den klinischen Studien nahmen Kinder und Jugendliche im Alter von 1-17 Jahren teil.
a: Dosierungen bei GFR <50 ml/min x 1,73 qm siehe Fachinformation AmpC: Ambler Klasse C Beta-Laktamase; CTX-M-Enzym: Fähigkeit Cefotaxim zu hydrolysieren; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESBL: Erweitertes Spektrum gegen Beta-Laktamasen; HWI: Harnwegsinfektion; i.v.: Intravenös; KPC: Klebsiella pneumoniae Carbapenemase; NDM: Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase; OXA: Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase; PBP: Penicillin-bindende Proteine; SHV: Sulhydryl-variabel (Beta-Laktamase-Typ); TEM: Temoneira-Beta-Laktamase; VIM: Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase Quelle: adaptiert nach [7]		

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 [78]. 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 [81]. 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.

Fazit

Zusammenfassend können gemäß der deutschen S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 166-004) verschiedene Antibiotika für die kalkulierte Therapie der akuten Pyelonephritis herangezogen werden [7]. Die Wahl des Antibiotikums basiert dabei insbesondere auf dem Alter des Patienten mit entsprechend erwartetem Keimspektrum, patientenindividuellen Risikofaktoren, dem Schweregrad bzw. der Verlaufsform sowie dem lokalen Erregerspektrum und Resistenzmuster.

Ceftolozan/Tazobactam wird bei akuter Pyelonephritis - noch vor Zulassung in der Pädiatrie - in der 2021 aktualisierten S2k-Leitlinie als Medikament für den potentiellen Einsatz bei multiresistenten *P. aeruginosa* beschrieben. Neben Ceftolozan/Tazobactam listet die S2k-Leitlinie in der Übersicht von parenteralen Reserveantibiotika insbesondere für Infektionen

durch MRE die Carbapeneme der Gruppe 1 v. a. Imipenem und Meropenem, das Fluorchinolon der Gruppe 2 Ciprofloxacin, Fosfomycin (mit Einschränkungen), die Cephalosporin/BLI-Kombination Ceftazidim/Avibactam, sowie das Siderophor-Cephalosporin Cefiderocol auf [7]. Die limitierten Einsatzmöglichkeiten wie z. B. von Ciprofloxacin aufgrund potentieller Nebenwirkungen, die Zunahme an MRE weltweit, in Kombination mit dem häufigen Einsatz nicht zugelassener Medikamente in der Pädiatrie, verdeutlicht die Notwendigkeit neu zugelassener Medikamente mit gutem Sicherheitsprofil insbesondere in dem sehr vulnerablen Patientenkollektiv der pädiatrischen Patienten zu etablieren.

Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten [1].

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

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

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

Entsprechend der oben beschriebenen nationalen S2k-Leitlinie stellt Ceftolozan/Tazobactam bei akuter Pyelonephritis in Patienten mit einem hohen Risiko für Infektionen mit Gram-negativen multiresistenten *P. aeruginosa* eine Therapieoption dar [7]. Zahlreiche nach der Zulassungsstudie für Erwachsene mittlerweile erschienene Real-World-Evidence Daten zu Ceftolozan/Tazobactam bei erwachsenen Patienten belegten die klinische Wirksamkeit gegenüber „difficult-to-treat resistance“ (DTR)-*P. aeruginosa* inkl. *P. aeruginosa*, CR bei Harnwegsinfekten, unter die auch die akute Pyelonephritis fällt [82-85]. Zudem zeigte eine globale Surveillance-Studie, dass in europäischen Krankenhäusern, darunter auch deutsche Kliniken, von 413 *P. aeruginosa*-Isolaten bei Kindern, u. a. aus Harnwegsinfektionen, 77 % der *P. aeruginosa*-Isolate sensibel gegenüber Meropenem und 93,2 % sensibel gegenüber Ceftolozan/Tazobactam waren (gemäß EUCAST Breakpoints) [86].

Im Falle einer Multiresistenz dieser Erreger resultiert aus der chemischen Struktur von Ceftolozan eine besondere Stabilität gegenüber der Mehrzahl multiresistenter *P. aeruginosa*-Stämme, bedingt durch den Verlust der äußeren Membranproteine (OprD), chromosomaler AmpC-Beta-Laktamasen und der Überregulation von Effluxpumpen (MexXY, MexAB) [87]. 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 [88].

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 [89]. Laut dem veröffentlichten Abschlussbericht hat die Umsetzung der Strategie „DART 2020“ bereits zu einer Stärkung bestehender Strukturen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen geführt [90]. 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 [91], so zeigt sich bereits in internationalen Studien bei pädiatrischen Patienten sowie den Daten des RKI zur Gesamtbevölkerung ein Trend zur Zunahme von MRE [66, 92].

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 [93]. 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]) [94]. 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 [95].

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 [96].

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 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 [97]. 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 [87]. 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 [87]. 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 [98].

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 [98].

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 akuter Pyelonephritis decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Anerkennung als Reserveantibiotikum [88]
- Nachweis von Wirksamkeit anhand von globaler Surveillance-Studie gegen *P. aeruginosa*, CR [86]
- Empfehlung in der S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 166-004) als Therapieoption bei multiresistentem *P. aeruginosa* [7]

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 ≥ 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 akuten Pyelonephritis anhand von Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank

Die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der akuten Pyelonephritis 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 [99]. Somit bildet die DADB eine geeignete Grundlage für Analysen und dementsprechend für die Herleitung der Inzidenz bzw. Prävalenz für Ceftolozan/Tazobactam im Anwendungsgebiet der akuten Pyelonephritis.

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 akute Pyelonephritis erfolgte in vier wesentlichen Schritten, die in Abbildung 2 dargestellt sind.



Abbildung 2: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für die akute Pyelonephritis

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

Quelle: eigene Darstellung von MSD

Schritt 1: Anzahl der Fälle mit akuter Pyelonephritis

Grundlage der Analyse stellte die Anzahl der pädiatrischen DADB-Versicherten im jeweiligen Berichtsjahr dar. Die Analyse untersuchte wie häufig eine akute Pyelonephritis erfasst wurde. Der zugehörige ICD-10-Code ist N10 (Akute tubulointerstitielle Nephritis: inkl. Akute Pyelonephritis).

Im Jahr 2020 traten in der DADB Stichprobe 344 akute Pyelonephritiden bei pädiatrischen Patienten auf. Für die GKV-Population entspricht dies 8.023 Fällen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der akuten Pyelonephritis

	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 akuter Pyelonephritis	418	391	412	344
Anzahl der pädiatrischen Patienten mit akuter Pyelonephritis in der GKV	9.312 ^a	8.727 ^a	9.302 ^a	8.023 ^a
a: Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten erfolgt basierend auf Hochrechnungsfaktoren, die Alter und Geschlecht der betroffenen Patienten berücksichtigen. DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [100]				

Schritt 2: Eingrenzung 4MRGN Erreger selektiert nach Leitlinienempfehlungen für den Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam für Infektionen mit Gram-negativen MRE

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 akuten Pyelonephritis hinsichtlich dem genauen Erregervorliegen untersucht. Die Eingrenzung erfolgt dabei auf den Erreger *P. aeruginosa* mit Multiresistenz (4MRGN), für den gemäß Leitlinienempfehlungen ein Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam als Therapieoption genannt wird (siehe Abschnitt 3.2.1) und für den gemäß der nicht-abschließenden Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger des RKI unzureichende Therapiealternativen bestehen [7, 98]. 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 einer akuten Pyelonephritis mit Infektionen durch multiresistente *P. aeruginosa*.

Tabelle 3-6: Fälle der akuten Pyelonephritis durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN

	2017	2018	2019	2020
Fälle von akuter Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	_a	_a	_a	_a
Fälle von akuter Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV	_b	_b	_b	_b
a: Fälle gemäß Datensatz der DADB b: Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten erfolgt basierend auf Hochrechnungsfaktoren, die Alter und Geschlecht der betroffenen Patienten berücksichtigen. 4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa Quelle: [100]				

Die Fallzahlen wurden in der DADB Stichprobe über den Zeitraum 2017-2020 beobachtet. In diesem Zeitraum wurden keine Fälle von akuter Pyelonephritis mit Infektionen durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN in der Datenbank erfasst. Auf Basis dieser Daten können demzufolge auch keine Fälle für die GKV-Population abgeleitet werden (siehe Tabelle 3-6).

Schritt 3: Ermittlung der Fallzahlen für 2021-2022

Für die Jahre 2017-2020 wurde in der DADB Stichprobe kein Patient mit einer akuten Pyelonephritis mit Infektion durch P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN erfasst. Somit wurden auf dieser Grundlage auch für die GKV-Population keine Fallzahlen ermittelt. Auch für die Jahre ab 2021 wird davon ausgegangen, dass ggf. nur vereinzelt Fälle von pädiatrischen Patienten in der relevanten Population zu erwarten sind (siehe Tabelle 3-6).

Für pädiatrische Patienten mit akuter Pyelonephritis und einer Infektion mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN können für das Jahr 2022 keine Fälle in der GKV-Population vorausberechnet werden. Ein Auftreten einer akuten Pyelonephritis wird jedoch als möglich erachtet und eine Annahme von bis zu fünf Fällen für die Jahre 2021 und 2022 getroffen.

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

Erreger	GKV-Population	
	2021	2022
Akute Pyelonephritis mit <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN ^a	5	5
a: Annahme 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: [100]		

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

Im jährlichen Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauskeimer 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 [63, 101-103]. 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) [63], 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
<i>P. aeruginosa</i>	72,3 % ^a	75,1 %	81,2 %	79,8 %
a: Beispielhafte Herleitung: 1.532 Isolate/1.108 Isolate, 1.108 Isolate = 1.532 getestete Isolate - 424 Carbapenemase produzierende Isolate. Die Berechnung erfolgte analog für die weiteren in der Tabelle dargestellten Anteile. <i>P. aeruginosa</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Quellen: [63, 101-103]				

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

	2022	
	Min.	Max.
Akute Pyelonephritis mit <i>P. aeruginosa</i> mit Multiresistenz 4MRGN	5	
Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei 72,3-81,2 %	4	4
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: [100]		

Im Jahr 2022 werden vier der akuten Pyelonephritiden 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 akuten Pyelonephritis 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 [100].

Die zu erwartenden Fallzahlen für das in der Zielpopulation relevante Patientenkollektiv für die Jahre 2023-2027 wurde anhand der getroffenen Annahme für *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN ermittelt. Als Basis für die Herleitung 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 akute Pyelonephritis mit Infektionen durch *P. aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN, deren Resistenzmechanismen durch Ceftolozan/Tazobactam abgedeckt werden für die Jahre 2023-2027

Jahr	GKV-Population
2023	4
2024	4
2025	4
2026	4
2027	4
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [100]	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)	5 ^a	4
a: Berechnung auf Grundlage eines GKV-Anteils an der Gesamtbevölkerung von 88,12 % GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [104, 105]		

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.

Die in Tabelle 3-11 angegebene Anzahl der pädiatrischen GKV-Patienten in der Zielpopulation entspricht der angenommenen Fallzahl der akuten Pyelonephritis 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 akuter Pyelonephritis	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.	4
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 [88]. 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 (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends)-Surveillance Programms mit deutscher Beteiligung [106], der ARS-Datenbankanalyse [92] und dem Surveillance-Programm des RKI [63] sowie der KISS-Datenbankabfrage [91] mit Fokus auf die deutsche Versorgungsstruktur.

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben von Leitlinienempfehlungen für den Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam für Infektionen mit Gram-negativen MRE, sowie der nicht-abschließenden Liste des RKI für MRE [98].

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 eine akute Pyelonephritis 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 [100, 104, 105].

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 [100].

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. Frassetto L. Acute pyelonephritis. 2018 [11.02.2020]; Verfügbar unter: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/551>.
3. Belyayeva M, Jeong JM. Acute Pyelonephritis. 2019 [24.10.2019]; Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519537/>.
4. Sester U. Harnwegsinfektionen. Der Nephrologe. 2012;7(4):289-97.
5. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. Clinical Infectious Diseases (CID). 2007;45(3):273-80.
6. Chung VY, Tai CK, Fan CW, Tang CN. Severe acute pyelonephritis: a review of clinical outcome and risk factors for mortality. Hong Kong medical journal. 2014;20(4):285-9.
7. 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/166-004l_S2k_Harnwegsinfektionen_im_Kindesalter_2021-08_1.pdf. [Zugriff am: 21.03.2022]
8. Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers E, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e V. Brennen beim Wasserlassen: S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3->

- Leitlinien/053-001 Brennen%20beim%20Wasserlassen/053-0011 Brennen%20Wasserlassen Langversion 29-08-18.pdf. [Zugriff am: 04.02.2020]
9. Zareba P, Lorenzo Armando J, Braga Luis H. Risk Factors for Febrile Urinary Tract Infection in Infants with Prenatal Hydronephrosis: Comprehensive Single Center Analysis. *Journal of Urology*. 2014;191(5S):1614-9.
 10. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Disease-a-Month*. 2003;49(2):53-70.
 11. Lee HS, Le J. Urinary Tract Infections: PSAP 2018 BOOK 1 Infectious Diseases. 2018.[7-28 pp.]. Verfügbar unter: https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p2018b1_sample.pdf. [Zugriff am: 21.01.2020]
 12. Menche N, Keller C. Kapitel 33: Pflege bei nephrologischen und urologischen Erkrankungen. In: Lauster M, Seitz A-M, Drescher A, Kühnel K, Menche N, (Hrsg.). *Pflege Heute - Lehrbuch für Pflegeberufe*. 7. Auflage. München, Deutschland: Elsevier; 2019. S. 900-49.
 13. 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/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf. [Zugriff am: 05.03.2022]
 14. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews Microbiology*. 2015;13(5):269-84.
 15. Beetz R, Berner R, Kuwertz-Bröking E, Wagenlehner F, Weber L. Kapitel 31: Harnwegsinfektionen. 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.
 16. López Sastre JB, Ramos Aparicio A, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Crespo Hernández M, Grupo de Hospitales C. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(10):1735-41.
 17. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatric Nephrology*. 2006;21(8):1131-7.
 18. Ghaemi S, Fesharaki RJ, Kelishadi R. Late onset jaundice and urinary tract infection in neonates. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2007;74(2):139-41.
 19. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, et al. Does This Child Have a Urinary Tract Infection? *JAMA*. 2007;298(24):2895-904.
 20. Prabhu A, Taylor P, Konecny P, Brown MA. Pyelonephritis: what are the present day causative organisms and antibiotic susceptibilities? *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2013;18(6):463-7.
 21. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
 22. Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *British Medical Journal*. 1989;299(6701):703-6.
 23. Beetz R. Harnwegsinfektionen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R, (Hrsg.). *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020.

24. 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.
25. Schlager TA. Urinary Tract Infections in Infants and Children. Microbiol Spectr. 2016;4(5).
26. Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens. International Journal of Antimicrobial Agents. 2005;26(4):267-71.
27. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic Resistance Patterns in Children Hospitalized for Urinary Tract Infections. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2005;159(10):924-8.
28. Raupach T, Held J, Prokosch H-U, Rascher W, Zierk J. Resistance to antibacterial therapy in pediatric febrile urinary tract infections - a single-center analysis. Journal of Pediatric Urology. 2020;16(1):71-9.
29. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of Complicated Urinary Tract Infections in the Era of Antimicrobial Resistance. Postgraduate Medicine. 2010;122(6):7-15.
30. Leung AK, Robson WL. Urinary tract infection in infancy and childhood. Advances in pediatrics. 1991;38:257-85.
31. Vellinga A, Cormican M, Hanahoe B, Murphy AW. Predictive value of antimicrobial susceptibility from previous urinary tract infection in the treatment of re-infection. British Journal of General Practice. 2010;60(576):511.
32. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
33. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2017 bis Dezember 2020. Pädiatrische Stationen. Erstellungsdatum: 26.April. 2021. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/files/Referenzdaten/ITS/Infektionen/201701_202012_P%C3%84DIATRISCH ITSRef.pdf. [Zugriff am: 09.08.2022]
34. Gehring S, Zepp F. Nosokomiale Infektionen in Kinderkliniken. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2013(8):687-96.
35. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber K, Weidner W. Harnwegsinfektionen. Aktuelle Urologie. 2014;45(2):135-45; quiz 46.
36. Beetz R, Bachmann H, Gattermann S, Keller H, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, et al. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter. Der Urologe. 2007;46(k.A.):112-23.
37. Stein G, Fünfstück R. Medikamentöse Therapie von Harnwegsinfekten. Der Internist. 2008;49(6):747-55.
38. Klaassen ILM, de Haas V, van Wijk JAE, Kaspers GJL, Bijlsma M, Bökenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. Pediatric Blood & Cancer. 2011;56(5):868-70.
39. Colgan R, Williams M, Johnson JR. Diagnosis and Treatment of Acute Pyelonephritis in Women. American family physician. 2011;84(5):519-26.

40. Johansen TEB, Naber KG. Antibiotics and Urinary Tract Infections. Printed Edition of the Special Issue Published in Antibiotics. 1 Auflage. Basel, Switzerland: MDPI AG - Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2015.
41. Füssle R. Principles of antimicrobial therapy [Prinzipien der Antibiotikatherapie]. Anästhesiologie & Intensivmedizin. 2011;2011:896-910.
42. Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. Drugs & aging. 2001;18(4):243-54.
43. Stock I. Kapitel 2: Allgemeine Infektiologie Bakterien, Viren, Wirkstoffe [Mikrobiologie für Pharmazeuten und Mediziner]. Eschborn: Govi-Verlag; 2009.
44. Thalhammer F, Madersbacher S, Apfalter P, Dorfinger K, Fritsche G, Grisold A, et al. Akuter Harnwegsinfekt. Medical Dialogue. 2012;2012(k.A.):1-12.
45. 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/>.
46. Bywater R, Silley P, Simjee S. Antimicrobial breakpoints-definitions and conflicting requirements. Vet Microbiol. 2006;118(1-2):158-9.
47. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. J Antimicrob Chemother. 2001;48 Suppl 1:5-16.
48. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 8: Mikrobiologie: Methoden der Probengewinnung Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 69-80.
49. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 17: Antimikrobielle Therapie: kalkulierte und gezielte Therapie Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 165-80.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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. [Zugriff am: 01.07.2022]
55. 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.
56. Zweigner J, Simon A. Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie Pädiatrie up2date: Thieme; 2017. S. 123-37.

57. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 9 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2019. (09.12.2019). Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/09_19.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 17.03.2022]
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria - Report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018;73(Suppl 3):iii2–iii78.
63. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 36 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/36_21.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.03.2022]
64. Robert Koch-Institut. Antibiotika Resistenz Surveillance - Datenstand 21.03.2022. 2022 [21.03.2022]; Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>.
65. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Modul NEO-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2017 bis Dezember 2020. Erstellungsdatum: 30.April 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/files/Referenzdaten/NEO/201701_202012_NEORef.pdf. [Zugriff am: 09.08.2022]
66. 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.
67. Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. Clinical Microbiology and Infection. 2006;12(Supplement 3):67-80.
68. de With K, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al. S3-Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus - Update 2018. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
69. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clinical Microbiology Reviews. 2005;18(4):638-56.

70. 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. [Zugriff am: 28.01.2022]
71. 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.
72. 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.
73. Rausch A, Schulze M. Unkomplizierte Harnwegsinfektionen: Update 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.cme-kurs.de/cdn2/pdf/Handout_Unkomplizierte_Harnwegsinfektionen.pdf. [Zugriff am: 04.02.2020]
74. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral Versus Initial Intravenous Therapy for Urinary Tract Infections in Young Febrile Children. Pediatrics. 1999;104(1):79-86.
75. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):CD003772.
76. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall, Amico R, Gobber D, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. BMJ. 2007;335(7616):386.
77. Neuhaus TJ, Berger C, Buechner K, Parvex P, Bischoff G, Goetschel P, et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. European Journal of Pediatrics. 2008;167(9):1037-47.
78. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Meronem®. Stand Mai. 2021.
79. European medicines Agency (EMA). Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf. [Zugriff am: 30.06.2022]
80. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Wichtige Arzneimittelinformation (Rote Hand Brief): Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika - Anwendungsbeschränkungen. Stand 08.04. 2019. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.pdf;jsessionid=21DFF9EEBDCFAB7877CD140342B567C9.intranet261?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 30.06.2022]
81. 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. [Zugriff am: 03.06.2022]
82. Bassetti M, Castaldo N, Cattelan A, Mussini C, Righi E, Tascini C, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa*

- infections: a multicentre nationwide clinical experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):408-15.
83. Escolà-Vergé L, Pigrau C, Los-Arcos I, Arévalo Á, Viñado B, Company D, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection*. 2018;46(4):461-8.
84. Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, Lagnf AM, Simon SP, Bhatia S, et al. Real-World Experience with Ceftolozane-Tazobactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4).
85. Ronda M, Pérez-Recio S, González Laguna M, Tubau Quintano MF, Llop Talaveron J, Soldevila-Boixader L, et al. Ceftolozane/tazobactam for difficult-to-treat Gram-negative infections: A real-world tertiary hospital experience. *J Clin Pharm Ther*. 2022.
86. 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.
87. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F, et al. Ceftolozane/Tazobactam. *Drugs*. 2014;74(1):31-51.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftolozan/Tazobactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5239/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003.pdf. [Zugriff am: 01.02.2022]
89. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung. DART 2020: Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. 2015. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
90. 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. [Zugriff am: 03.06.2022]
91. 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>.
92. Robert-Koch Institut. Antibiotika Resistenz Surveillance - Datenbank. 2022 [29.06.2022]; Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/Main.aspx>.
93. 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.
94. 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.

95. Nugent R, Back E, Beith A. The Race Against Drug Resistance. 2010. Verfügbar unter: https://www.cgdev.org/sites/default/files/1424207_file_CGD_DRWG_FINAL.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]
96. 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.
97. 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.
98. Robert Koch-Institut. Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1 SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 10.08.2021]
99. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, Stand Januar. 2022. Verfügbar unter: https://www.gesundheitsforen.net/portal/media/gesundheitsforen/analytik/20220119_DADB_Vorstellung.pdf. [Zugriff am: 24.02.2022]
100. MSD Sharp & Dohme GmbH. Herleitung der Zielpopulation - Zerbaxa® - pädiatrische Patienten. 2022.
101. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2018. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/28_18.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.03.2022]
102. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 31 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2019. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/31_19.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.03.2022]
103. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2020. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/29_20.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.03.2022]
104. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Stand Juli 2021. 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 03.03.2022]
105. 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>.
106. 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.

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 akuter Pyelonephritis	20 mg/10 mg bis 1 g/0,5 g alle acht Stunden ^a	1 ^b	7-14 Tage
<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> 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. 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. Quelle: [1]				

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

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

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels: Ceftolozan/Tazobactam

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

Ceftolozan/Tazobactam wird bei akuter Pyelonephritis 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 7-14 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 akuter Pyelonephritis	20 mg/10 mg bis 1 g/0,5 g alle acht Stunden ^a	7-14 Tage
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: 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. Quelle: [1]			

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

Ceftolozan/Tazobactam wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt 7-14 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 akuter Pyelonephritis	7-14 Tage	<u>Tagesdosis:</u> <u>90 mg/45 mg^a bis 3 g/1,5 g</u> <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> 7 Tage: 7 Durchstechflaschen 14 Tage: 42 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 7 g/3,5 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 7-14 Tage [1].

Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein minimaler Jahresdurchschnittsverbrauch von sieben 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 7-14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7 g/3,5 g bis 42 g/21 g Ceftolozan/Tazobactam bzw. von 7-42 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 € ^a (Zerbaxa® 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat; 10 Stück)	1.088,85 € ^a
a: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 %. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Stand der LAUER-TAXE: 15.05.2022		

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® 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 akuter Pyelonephritis	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [1]				

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

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

Die Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten [1]. Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der akuten Pyelonephritis im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine 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 akuter Pyelonephritis	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 Arzneimittelposten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
Ceftolozan/ Tazobactam	Pädiatrische Patienten mit akuter Pyelonephritis	762,20 €- 4.573,17 €	-	-	762,20 €- 4.573,17 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: [1, 2]					

Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten stellen die in Tabelle 3-14 dargestellten Behandlungstage pro Jahr, sowie die in Tabelle 3-16 errechneten Arzneimittelposten 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 sieben Behandlungstage beträgt 0,7 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 0,7 Packungen ergeben sich Kosten von 762,20 € pro Fall pro Jahr.

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

Bei Hoch-Risiko-Patienten bzw. bei Verdacht auf eine Infektion mit *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 Antibiotogramms vorliegen [5]. 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®. Stand Juli. 2022.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Kostendarstellung Zerbaxa® - 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. [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. Füssle R. Principles of antimicrobial therapy [Prinzipien der Antibiotikatherapie]. Anästhesiologie & Intensivmedizin. 2011;2011:896-910.
6. Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. Drugs & aging. 2001;18(4):243-54.
7. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf. [Zugriff am: 17.03.2022]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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) [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 m² 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 m²

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen nicht ausreichend Informationen vor, um ein Dosierungsschema für pädiatrische Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{eGFR} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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® 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:

- a. 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.
- b. 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 ≥ 7 Tage nach der Geburt				
**Bei Kindern mit einem Körpergewicht > 50 kg und einer eGFR > 50 ml/min/1,73 m ² 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® 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[®] vor. Die höchste in klinischen Studien bei gesunden, freiwilligen Probanden gegebene Einzeldosis Zerbaxa[®] betrug 3 g Ceftolozan/1,5 g Tazobactam.

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

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

Anforderung an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

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

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

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

Tazobactam ist ein Substrat für OAT (Organischer Anionen-Transporter) 1 und OAT3. In vitro führte Tazobactam zu einer Hemmung der humanen OAT1- und OAT3-Transporter mit IC₅₀-Werten von 118 bzw. 147 µg/ml. Die gleichzeitige Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam mit dem OAT1- und OAT3-Substrat Furosemid im Rahmen einer klinischen Studie führte zu keinem signifikanten Anstieg der Furosemid-Plasmaexpositionen (der Quotient aus den geometrischen Mitteln betrug für C_{max} 0,83 und für die AUC 0,87). Jedoch können Wirkstoffe, die zu einer Hemmung von OAT1 oder OAT3 führen (wie z. B. Probenecid), die Tazobactam-Plasmakonzentrationen erhöhen.

Weitere Einschränkungen der Anwendung

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt B** der Produktinformation von Zerbaxa® entnommen worden: (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156361/anx_156361_de.pdf).

Zerbaxa® ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

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

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 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[®] enthalten, unverändert bleibt - die bestehenden Anhänge (Annex IV) bleiben unverändert - und empfiehlt daher die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

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

Abgabe ausschließlich an Kliniken

Zur strengen Überprüfung der zugrundeliegenden qualitätsgesicherten Maßnahmen wird Zerbaxa® von der MSD Sharp & Dohme GmbH in Deutschland ausschließlich an Krankenhaus- und krankenhausversorgende Apotheken abgegeben. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass dies in den maßgeblichen Datenbanken, insbesondere der LAUER-TAXE, entsprechend ausgewiesen ist. Dort findet sich ausschließlich ein 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® und anderen Antibiotika zu erhalten, sollte Zerbaxa® nur zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, wenn bekannt ist oder stark vermutet wird, dass diese von sensiblen Bakterien verursacht werden. Sobald die Ergebnisse einer mikrobiologischen Kultur und Informationen zur Sensibilität des Erregers verfügbar sind, sollten diese bei der Auswahl oder Änderung der antibakteriellen Therapie herangezogen werden.

Die Therapie mit Zerbaxa® erfordert somit 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 Antibiotogramm selektiv zu gestalten. Dies bedeutet, dass im Antibiotogramm 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, labordiagnostischer, 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 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (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 Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (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 Versorgungsqualität 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 Abschnitts 3.4.5 wurden Angaben zu einer qualitätsgesicherten Anwendung aus den offiziellen Leitlinien entnommen. Zudem wurden Empfehlungen aus offiziellen Richtlinien, Gesetzgebungen und Datenbank-Systemen ergänzt.

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. 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. [Zugriff am: 05.03.2022]
3. European Medicines Agency. Assessment report - Zerbaxa. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zerbaxa-h-c-3772-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 05.03.2022]
4. 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. [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-

- 001l 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/048-015l_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. [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/082-006l_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/020-013l_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/043-044l_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

- Antiinfektivaverordnung 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. [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 Harnwegsinfektionen nur im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für den EBM ergeben.

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

Nicht 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]