

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

*Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 3 C**

*Recarbrio® ist bei pädiatrischen Patienten ab Geburt  
angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben  
Gram-negativen Erregern mit begrenzten  
Therapieoptionen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	91
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	92

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	93
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	94

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Häufigste Erreger laut Punkt-Prävalenzerhebung der häufigsten Infektionen in deutschen Krankenhäusern <sup>a</sup> .....	17
Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Erreger auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems (NeoPäd) ..	20
Tabelle 3-3: Antibiotika zur Behandlung von Gram-negativen MRE in der pädiatrischen Population.....	26
Tabelle 3-4: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Infektionen mit Gram-negativen Erregern der begrenzten Therapieoption .....	37
Tabelle 3-5: Anzahl der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen - DADB .....	37
Tabelle 3-6: Anzahl der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen - InEK .....	39
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	40
Tabelle 3-8: Anzahl der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen in pädiatrischen Patient:innen .....	41
Tabelle 3-9: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Fälle mit begrenzten Therapieoptionen mit relevanten 4MRGN Erregern - DADB .....	42
Tabelle 3-10: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Fälle mit begrenzten Therapieoptionen mit relevanten 4MRGN Erregern - InEK.....	43
Tabelle 3-11: Erwartete Fallzahlen der relevanten 4MRGN Erreger in der pädiatrischen GKV-Population für die Jahre 2025 und 2026.....	45
Tabelle 3-12: Ermittlung der Anteile der Isolate, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam potenziell wirksam ist.....	46
Tabelle 3-13: Erwartete Fallzahlen der pädiatrischen GKV-Population für das Patientenkollektiv mit Infektionen mit 4MRGN Erregern, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden .....	46
Tabelle 3-14: Erwartete Fallzahlen der pädiatrischen GKV-Population für das Patientenkollektiv mit Infektionen mit 4MRGN Erregern, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden, für die Jahre 2027 bis 2031 .....	48
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	66
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	66
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	67
Tabelle 3-23: Empfohlene Dosen für erwachsene Patienten mit einer $CrCl \geq 90$ ml/min <sup>a,b</sup> ...	73
Tabelle 3-24: Empfohlene Dosen für pädiatrische Patienten mit einer normalen Nierenfunktion <sup>a</sup> .....	73
Tabelle 3-25: Empfohlene intravenöse Dosen für erwachsene Patienten mit einer $CrCl < 90$ ml/min und für pädiatrische Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 30 kg) mit einer eGFR von $< 90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	74
Tabelle 3-26: Zubereitung der Lösung von Recarbrio zur intravenösen Anwendung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 30 kg).....	76
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	91
Tabelle 3-28: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet .....	94

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien.....	22
Abbildung 2: Carbapenemasen bei Enterobacterales im zeitlichen Verlauf 2014 bis 2024 ....	24
Abbildung 3: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei pädiatrischen Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen .....	41

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
2MRGN NeoPäd	Multiresistente Gram-negative Erreger von neonatologischen oder pädiatrischen Patient:innen 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
A. baumannii	Acinetobacter baumannii
Abs.	Absatz
ABS	Antibiotic Stewardship
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
ARMM	Additional Risk Minimisation Measure
ARPEC	Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ARVIA	Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch Integrierte Analyse
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor(en)
BM-DB	Benchmarking-Datenbank
CAP	Ambulant erworbene Pneumonie (Community-Acquired Pneumonia)
CDAD	Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö
C. freundii	Citrobacter freundii
cIAI	Komplizierte intraabdominale Infektionen (Complicated Intra-Abdominal Infections)
CR	Carbapenem-resistent
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinin-Clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CTX	Cefotaxim

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (Complicated Urinary Tract Infections)
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DEHP	Bis(2-ethylhexyl)phthalat
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
E. cloacae	Enterobacter cloacae
E. coli	Escherichia coli
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Erweitertes Spektrum gegen-Beta-Laktamasen (Extended Spectrum Beta-Lactamases)
ESKAPE	Enterococcus faecium, Staph. aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa und Enterobacter-Arten
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EURD	European Union Reference Date
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
	Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10)
IMI	Imipenem
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
INR	International Normalised Ratio
IU	International Unit
K. aerogenes	Klebsiella aerogenes
KI	Konfidenzintervall
Klinik-EK	Klinik-Einkaufspreis
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MexAB	Multidrug-Efflux-System AB
MexCD	Multidrug-Efflux-System CD
MexXY	Multidrug-Efflux-System XY
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRSE	Methicillin-resistenter Staphylococcus epidermidis
NDM	Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase
NRZ	Nationales Referenzzentrum
OAT	Organo-Anion-Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OR	Odds Ratio
OXA	Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PDC	Pseudomonas induzierte (derived) Cephalosporinase
PE	Polyethylen
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
R	Resistent
REL	Relebactam
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
S	Sensibel
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen
SGB	Sozialgesetzbuch
spp.	Species pluralis
Staph. aureus	Staphylococcus aureus
tRNA	Transfer-Ribonukleinsäure (Transfer Ribonucleic Acid)
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator-Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VIM	Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase
VPA	Valproinsäure (Valproic Acid)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

### **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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Mit dem Beschluss vom 20.01.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum bestätigt (1). Somit gilt der Zusatznutzen auch für die vorliegende Indikationserweiterung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Eine Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt demnach.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Grundlage für die Informationen ist der Beschluss des G-BA zur Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum und die dazugehörigen Tragenden Gründe (1, 2).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3

SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20\\_AM-RL\\_Imipenem-Cilastatin-Relebactam\\_R-004\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20\\_AM-RL\\_Imipenem-Cilastatin-Relebactam\\_R-004.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]

## 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.*

*Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

#### **Bakterielle Infektionen mit Gram-negativen Erregern**

Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist bei pädiatrischen Patienten ab Geburt zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen – also Patient:innen, denen aufgrund einer Infektion mit multiresistenten Gram-negativen Erregern (MRGN) keine anderen Therapien zur Verfügung stehen (1). Die klinische Wirksamkeit bei bestimmten Erregern wird in der Fachinformation unter Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften aufgelistet.

Die Möglichkeit, bakterielle Infektionen behandeln zu können, ist eine der Grundlagen in der modernen Medizin. Angesichts des breiten Spektrums bakterieller Infektionen und der ausgeprägten Vulnerabilität der pädiatrischen Population hat die gezielte antibiotische Therapie eine zentrale Bedeutung. Erschwerend kommt hinzu, dass bestimmte Erreger die antiinfektiöse Therapie vor besondere Herausforderungen stellen. Diese schwer behandelbaren, multiresistenten Erreger (MRE) treten vor allem im stationären Bereich auf.

Die Prävalenz von nosokomialen Infektionen bei Kindern weist eine deutliche Variabilität in Abhängigkeit von der klinischen Abteilung auf. Besonders auf pädiatrischen Intensivstationen sind mehr als 20 % der Patient:innen betroffen. Bakterielle Infektionen haben einen Anteil von über 60 %; hiervon entfallen etwa 37 % auf Gram-negative Erreger. Als dominante Pathogene gelten Vertreter der Gruppe Enterobacterales<sup>1</sup> allen voran Escherichia coli (E. coli), Klebsiella Species pluralis (spp.) und Non-Fermenter (z. B. Pseudomonas). Mit 40 % sind ein erheblicher

---

<sup>1</sup> Im Dokument wird durchgängig von Enterobacterales gesprochen, auch für den Fall, dass die zitierte Primärquelle von Enterobacteriaceae spricht. Dies hat folgenden Hintergrund: 2016 wurden aus der ursprünglichen taxonomischen Familie Enterobacteriaceae mehrere Gattungen herausgelöst und neuen Familien zugeordnet. So gehören die Gattungen Morganella und Proteus nicht weiter zur Familie der Enterobacteriaceae, sondern zur neu gegründeten Familie Morganellaceae. Die ebenfalls neu gegründete Ordnung der Enterobacterales umfasst sowohl die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere taxonomische Familien. Korrekterweise wird Enterobacterales nun verwendet, um alle ursprünglichen Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae einzuschließen. Auch diejenigen, die seit der Reorganisation 2016 nicht mehr zur Familie der Enterobacteriaceae gehören (2).

Anteil der betroffenen Kinder Neugeborene oder jünger als zwei Jahre und leiden an einer hämatoonkologischen Grunderkrankung. Die häufigsten Krankheitsherde sind die Atemwege, Harnwege und die Blutbahn durch zentrale Verweilkatheter (3, 4).

Im Zuge der rasanten Antibiotika-Entwicklung zu Beginn der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts konnten Antibiotika-Klassen, wie die Sulfonamide (1930er Jahre), erste Vertreter der Tetracycline und Aminoglykoside (1940er und 1950er Jahre) mit Wirksamkeit gegen Gram-negative Erreger entwickelt werden. Erste semisynthetische Penicilline und Cephalosporine kamen in den 1960er Jahren hinzu. Ein weiterer Meilenstein waren in den 1980er Jahren die ersten Beta-Laktam/Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI)-Kombinationen, Cephalosporine der Gruppe 3, Carbapeneme und die Fluorchinolone. All diese Substanzklassen waren zum Zeitpunkt ihrer Markteinführung universell gegen Gram-negative Erreger einsetzbar (5). Heutzutage sind auch in Deutschland für *E. coli*, *Klebsiella* und *Pseudomonas* Resistenzraten im zweistelligen Prozentbereich gegen Fluorchinolone und Cephalosporine der Gruppe 3 zu beobachten. In Deutschland sind Carbapenem-Resistenzen, insbesondere bei Vertretern der Enterobacterales, aktuell noch eine Rarität (6-9). In einigen südosteuropäischen Ländern, wie Italien und Griechenland sind die Resistenzraten allerdings deutlich höher, sodass hier für Infektionen mit der Spezies *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) mit hohen zweistelligen Resistenzraten gegen Carbapeneme gerechnet werden muss (10, 11). Diese zunehmende Prävalenz von Infektionen mit MRGN, stellt eine ernsthafte weltweite Bedrohung für die Gesundheitssysteme dar (12). Daten einer veröffentlichten Meta-Analyse verdeutlichen diese Problematik. Patient:innen mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE) haben ein signifikant, ungefähr um den Faktor 3, erhöhtes Sterblichkeitsrisiko. Dieses ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass bei Infektionen durch CRE die Auswahl der initialen kalkulierten, also der zunächst breit eingesetzten und unspezifischen, Antibiotika-Therapie häufiger inadäquat ist und somit die Gabe von mikrobiologisch aktiven, also wirksamen Antibiotika bei diesen Infektionen verzögert erfolgt. Die Therapie von Infektionen mit CRE erfordert häufig auch den Einsatz älterer antimikrobieller Substanzen, oftmals im Rahmen von Kombinationstherapien. Diese älteren Wirkstoffe zeichnen sich im Vergleich zu moderneren Beta-Laktam-Antibiotika durch ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil aus. Durch notwendige Kombinationen kann sich das Risiko für arzneimittelinduzierte Toxizitäten zusätzlich erhöhen, was insbesondere bei pädiatrischen Patient:innen sorgfältig berücksichtigt werden muss (13).

### **Häufige Infektionen im Krankenhaus**

Gemäß der aktuellsten, in 2023 publizierten, nationalen Punkt-Prävalenzerhebung des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen lag die Gesamtprävalenz nosokomialer Infektionen unter hospitalisierten Patient:innen im Jahr 2022 bei 4,9 %. Die höchste Infektionsrate wurde auf Intensivstationen beobachtet. Etwa 73 % der Infektionen wurden während des laufenden Krankenhausaufenthaltes erworben. Zu den häufigsten identifizierten Infektionen zählen postoperative Wundinfektionen (24 %), Infektionen der unteren Atemwege (22 %) sowie Harnwegsinfektionen (19 %). Diese drei Infektionstypen, die in hohem Maße durch Gram-negative Erreger ausgelöst werden können, repräsentieren somit zwei Drittel aller Infektionen in deutschen Krankenhäusern (14). Laut

Protokoll der Prävalenzerhebung waren pädiatrische Stationen sowie Geburten- und Wochenbettstationen an der Teilnahme eingeschlossen. Dennoch entfielen lediglich nur 2.642 von über 66.000 Patient:innen auf den pädiatrischen Versorgungsbereich (14). Die Erhebungen des NRZ belegen, dass auch im pädiatrischen Bereich Harnwegsinfektionen, Pneumonien und postoperative Wundinfektionen die häufigsten nosokomialen Infektionen darstellen, auch wenn die Fallzahlen für den pädiatrischen Bereich geringer ausfallen. Dies gilt insbesondere für intensivmedizinische Versorgungsbereiche, in denen die Infektionslast besonders hoch ist (4, 15).

Die folgende Tabelle 3-1 liefert einen Überblick über die jeweils häufigsten zehn Spezies, die nosokomiale Infektionen verursachen (14).

Tabelle 3-1: Häufigste Erreger laut Punkt-Prävalenzerhebung der häufigsten Infektionen in deutschen Krankenhäusern<sup>a</sup>

Untere Atemwege	Postoperative Wundinfektionen	Harnwegsinfektion
Staphylococcus aureus (18,0 %)	Staphylococcus aureus (15,9 %)	Escherichia coli (33,6 %)
Pseudomonas aeruginosa (12,4 %)	Escherichia coli (12,4 %)	Enterococcus faecalis (10,5 %)
Klebsiella pneumoniae (11,2 %)	Staphylococcus epidermidis (9,4 %)	Klebsiella pneumoniae (9,5 %)
Escherichia coli (9,3 %)	Enterococcus faecium (8,6 %)	Pseudomonas aeruginosa (8,4 %)
Candida albicans (5,0 %)	Enterococcus faecalis (7,7 %)	Proteus mirabilis (7,7 %)
Enterobacter cloacae (4,3 %)	Pseudomonas aeruginosa (4,8 %)	Enterococcus faecium (6,2 %)
Klebsiella oxytoca (3,4 %)	Enterobacter cloacae (4,0 %)	Enterobacter cloacae (3,8 %)
Proteus mirabilis (3,4 %)	Klebsiella pneumoniae (3,8 %)	Klebsiella oxytoca (3,2 %)
Serratia marcescens (3,5 %)	Proteus mirabilis (3,3 %)	Morganella spp. (2,1 %)
Aspergillus fumigatus (1,9 %)	Candida albicans (2,2 %)	Candida glabrata (1,2 %)
a: Der Einschluss der Patient:innen in die Punkt-Prävalenzerhebung erfolgte unabhängig vom Alter. Das Durchschnittsalter lag bei 44,7 Jahren. Getrennte Angaben für Patient:innen < 18 Jahre liegen nicht vor. spp.: Species pluralis Quelle: (14)		

Bakterielle Entzündungen des Lungengewebes werden auch als Pneumonien bezeichnet und betreffen überwiegend die Alveolen, das Interstitium und/oder die zuführenden Bronchien (16). Die Inflammation führt zu lokalen Ventilations-/Perfusionsverteilungsstörungen, die eine manifestierte respiratorische Insuffizienz zur Folge haben. Pneumonien können anhand des Inkubationszeitpunktes in ambulant erworbene Pneumonien (Community-Acquired Pneumonia, CAP) und im Krankenhaus erworbene Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia, HAP) unterteilt werden (17, 18). Bei Kindern unter zwei Jahren mit einer CAP liegt in der Regel eine virale Infektion vor. Gemischte Infektionen, bei denen sowohl bakterielle als auch virale Erreger Auslöser sind, werden in bis zu 30 % der Fälle beschrieben (19). Für Kinder unter fünf Jahren stellen respiratorische Viren und Streptococcus pneumoniae die häufigsten Pathogene dar. Ab dem fünften Lebensjahr kommt Mycoplasma pneumoniae als relevanter

Erreger hinzu (20). Als HAP werden solche Pneumonien bezeichnet, die frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftreten und sich nicht bereits vor Hospitalisierung in der Inkubation befanden. Die am häufigsten vorkommenden Erreger der HAP sind *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) und Enterobacterales (21).

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) stellen postoperative Wundinfektionen auch in Europa die zweithäufigste Infektion im Zusammenhang mit Gesundheitsversorgung dar (22). Bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren treten die höchsten Raten postoperativer Wundinfektionen nach abdominellen chirurgischen Eingriffen, Wirbelsäulenoperation (Korrektur von Rückenmarksdefekten) sowie nach kardialen Eingriffen auf. Diese Infektionen sind mit einem um 50 % erhöhten Risiko für eine Verlegung auf die Intensivstation, Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes oder zu einer Wiederaufnahme nach erfolgter Entlassung vergesellschaftet. Sie stellen somit nicht nur eine erhebliche gesundheitliche Belastung für die betroffenen Patient:innen dar, sondern auch eine beachtliche ökonomische Belastung des Gesundheitssystems (23, 24). Die häufigsten Erreger sind in diesem Fall *Staph. aureus*, *E. coli* und *P. aeruginosa* (25, 26).

Wie oben bereits beschrieben, gehören Harnwegsinfektionen zu der häufigsten Gruppe von nosokomialen Infektionen in hospitalisierten Kindern. Besonders betroffen sind Kinder, die auf einer chirurgischen, intensivmedizinischen oder hämatonkologischen Station behandelt werden. Eine Verweildauer des Harnblasenkatheters von mehr als drei Tagen birgt dabei das größte Risiko für einen Harnwegsinfekt. Auch Kinder mit einer Immundefizienz, sei es aufgrund eines geringen Alters oder einer entsprechenden Grunderkrankung, haben ein erhöhtes Risiko, ebenso wie Kinder mit kongenitalen Anomalien. Gram-negative Erreger, insbesondere *E. coli* und Klebsiellen, dominieren als pathogene Erreger. Die Komplikation eines Harnwegsinfektes reicht von einem prolongierten Krankenhausaufenthalt bis hin zur Entwicklung einer Urosepsis. Daher ist eine frühe und zielgerichtete antibiotische Therapie von entscheidender Bedeutung (27).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nosokomialen Infektionen mit Gram-negativen Erregern mit einer erhöhten Morbidität, sowie einer erhöhten Mortalität einhergehen. In der Folge können kognitive und körperliche Entwicklungsverzögerungen auftreten, vor allem bei Neugeborenen mit niedrigem und sehr niedrigem Geburtsgewicht. Neben den Belastungen für Patient:innen und das Gesundheitswesen spielt auch die Zunahme von antibiotischen Resistenzen, die durch prolongierte Behandlungen und Krankenhausaufenthalt, begünstigt werden, eine relevante Rolle (28, 29). Die frühe und gezielte antibiotische Therapie kann die beschriebenen Auswirkungen der nosokomialen Infektionen eindämmen.

### **Mikrobiologische Diagnostik**

Die mikrobiologische Diagnostik bildet die fundamentale Grundlage für eine zielgerichtete, möglichst erregerspezifische Antibiotika-Therapie. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat gemäß qualitätsgesicherter Anwendung vor Therapiebeginn zu erfolgen (30). Nach einer leitlinienkonformen Präanalytik erfolgt die Befundung der Proben durch das Labor in Form des sogenannten AntibioGRAMMs, in der Regel nach ca. 48-72 Stunden. Im

Rahmen der Verarbeitung der Proben wird zur Validierung zunächst eine Gramfärbung durchgeführt und das Material anschließend auf unterschiedlichen Kulturmedien, die ein Wachstum der zu erwartenden Erreger zulassen, ausgestrichen. Nach erfolgreicher Anzucht und erfolgreicher Vereinzelnung des Erregers erfolgt im Allgemeinen über eine *in vitro*-Resistenztestung die Bestimmung, ob ein Erreger empfindlich oder resistent gegenüber verschiedenen Antiinfektiva ist.

Aufgrund des Zeitbedarfs der Erregerdiagnostik wird in der frühen Behandlungsphase initial eine kalkulierte antimikrobielle Therapie mit einem Standardantibiotikum (ohne Reservestatus) ohne Kenntnis des Erregers ausgewählt. Der Einsatz eines Reserveantibiotikums kommt in diesem Fall nicht in Betracht und erfolgt grundsätzlich nur gemäß qualitätsgesicherter Anwendung nach Vorlage eines bestätigten Antibioграмms (siehe Abschnitt 3.4.5) (30).

### **Multiresistente Erreger**

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

Der Stellenwert dieser Antibiotika-Klassen für das deutsche Versorgungssystem wird u. a. anhand der in der Studie Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (SARI) 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 (7).

Eine im Jahr 2012 weltweit angelegte Punktprävalenzstudie speziell zur Untersuchung der Verbrauchszahlen von Antibiotika bei pädiatrischen Patient:innen (Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children, ARPEC), an der u. a. 174 europäische Kliniken inkl. neun deutsche Kliniken beteiligt waren, zeigte, dass auch bei Kindern unter einem Monat Penicillin/BLI-Kombinationen und 3. Generations-Cephalosporine zu den Top 3 der eingesetzten Antibiotika gehören. Bei Kindern > 3 Monate kommen insbesondere Aminoglykoside, Penicilline und Glykopeptide zum Einsatz (31).

Erreger mit Resistenzen gegenüber diesen vier zentralen Antibiotika-Klassen, Penicillin und BLI, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone, stellen nicht nur hinsichtlich der eingeschränkten Therapieoptionen, sondern auch wegen der potenziellen Übertragbarkeit auf weitere Patient:innen, eine Herausforderung für die Infektionskontrolle dar, 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 (32).

Dieser zweifachen Herausforderung versucht die Klassifikation für 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) (33).

Bei pädiatrischen Patient:innen liegt zusätzlich eine Sonderkonstellation vor, aufgrund dessen die KRINKO eine weitere Klassifikation speziell für neonatologische und pädiatrische Patient:innen entwickelt hat (siehe Tabelle 3-2).

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

Antibiotika-Gruppe	Leitsubstanz	Enterobacterales/ Acinetobacter baumannii			Pseudomonas aeruginosa		
		2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN	2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN
Acylureido- penicilline	Piperacillin	R <sup>a</sup>	R	R	R <sup>a</sup>	Nur eine der vier Antibiotika- Gruppen sensibel	R
Cephalo- sporine der Gruppe 3/4	Cefotaxim oder Ceftazidim und/oder Cefepim <sup>b</sup>	R	R	R	R		R
Carbapeneme	Imipenem oder Meropenem	S	S	R	S		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S	R	R	S		R

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 Patient:innen 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

Quellen: adaptiert nach (33, 34)

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 Patient:innen nur sehr limitiert möglich (35). 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 (34). Der 2MRGN NeoPäd ist der in der stationären Pädiatrie und Neonatologie am häufigsten nachgewiesene Gram-negative Erreger (36).

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 eingeschränkt Therapieoptionen aus der MRGN-Klassifikation ableiten.

Da 3MRGN-Enterobacterales und -Acinetobacter gegenüber drei der vier wichtigsten Leitsubstanzen der Antibiotika-Klassen resistent sind, während sie gegenüber den Carbapenemen sensibel sind, kann man bei Infektionen durch Enterobacterales und Acinetobacter mit dem 3MRGN-Phänotyp eine Carbapenem-Pflicht ableiten. Eine Therapie dieser Erreger mit Piperacillin/Tazobactam wird kontrovers diskutiert und kommt laut Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) in Frage, wenn der Erreger in der in vitro-Testung sensibel getestet wird (33, 37).

Während Carbapenem-resistente Enterobacterales immer als 4MRGN definiert sind, ist dies für *P. aeruginosa* sowohl durch die Variabilität seiner Resistenzmechanismen als auch durch die durch diese Erreger relativ leicht zu erwerbende Carbapenem-Resistenz nicht der Fall. Die 3MRGN-Klassifikation bedeutet für Pseudomonaden daher, dass eine der vier Leitsubstanzen noch wirksam ist, während 4MRGN-Pseudomonaden mindestens gegen diese vier Leitsubstanzen resistent sind. Möglicherweise ebenfalls vorhandene Resistenzen, bspw. gegenüber Aminoglykosiden, werden durch die 4MRGN-Klassifikation nicht berücksichtigt (33, 38). 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.

Die Resistenzen und die eingeschränkte Zulassung einiger Medikamente im Bereich der besonders vulnerablen Population der pädiatrischen Patient:innen verdeutlichen nochmal eindrücklich die Notwendigkeit zur Entwicklung und Zulassung 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) (39, 40).

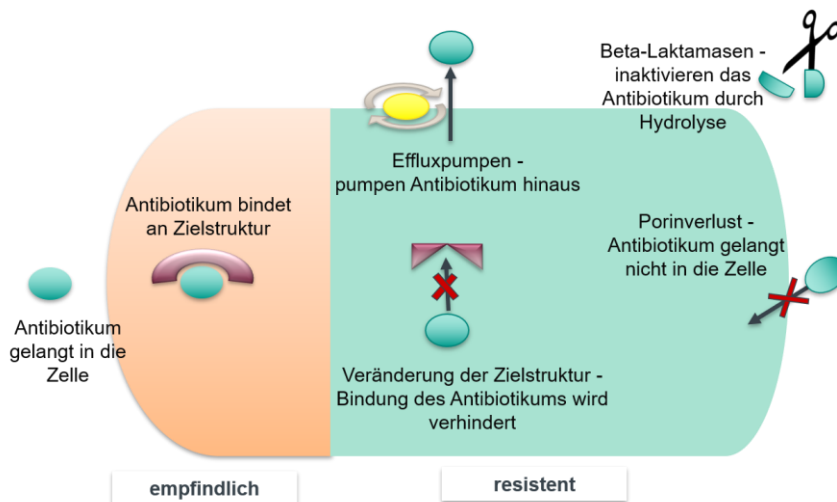


Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien

Quelle: Abbildung modifiziert von MSD nach (39)

#### *Resistenzmechanismen bei Enterobacterales (Escherichia coli/Klebsiella pneumoniae)*

Bei den Erregern der Spezies *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) handelt es sich in Deutschland bei den nachgewiesenen Beta-Laktamasen meist um Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen (ESBL) vom Typ Cefotaxim (CTX)-M. Seltener werden Plasmid-kodierte oder überexprimierte chromosomal kodierte Beta-Laktamasen der Ambler-Klasse C (AmpC)-Enzyme) gefunden. Letztere sind bei anderen Vertretern der Enterobacterales, die auch zu typischen Erregern der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie zählen, wie *S. marcescens* oder *Enterobacter* spp, deutlich häufiger. Teilweise sind ESBL-produzierende Erreger nach Ergebnis der in vitro-Testung noch sensibel gegenüber Piperacillin/Tazobactam. Eine prospektive, randomisierte Studie untersuchte den Stellenwert von Piperacillin/Tazobactam vs. Meropenem bei Patient:innen mit Blutstrominfektionen durch Erreger mit ESBL-Phänotyp (Ceftriaxon-Resistenz). Diese Studie konnte die Nichtunterlegenheit bezüglich des primären Studienendpunktes (30-Tage Letalität) von Piperacillin/Tazobactam vs. Meropenem nicht belegen. Dies unterstreicht den Stellenwert der Carbapeneme in der Therapie von Infektionen durch diese Erreger (41).

Treten ESBL- oder AmpC-Enzyme in Kombination mit einem Porinverlust auf, kann dies durch die verringerten Antibiotika-Konzentrationen auch zu einer Resistenz des Erregers gegen Carbapeneme führen. Außerdem können besonders potente Beta-Laktamasen, sogenannte Carbapenemasen, auch Carbapeneme hydrolysieren und diese so inaktivieren. Carbapenemase-bildende Enterobacterales tragen häufig zusätzlich auch Gene für ESBL- oder AmpC-Enzyme. Unabhängig von den zugrundeliegenden Resistenzmechanismen werden diese Carbapenem-resistenten Enterobacterales nach KRINKO-Klassifikation als 4MRGN bezeichnet. Oftmals beschränkt sich die Resistenz dieser Erreger hierbei nicht auf die vier Klassen der Leitantibiotika, sodass unter den 4MRGN auch sogenannte panresistente Keime zu finden sind (33, 42-44). Carbapenem-resistente Enterobacterales sind in Deutschland mit 0,1 bis 1,5 % der Isolate eine absolute Rarität (9).

### *Resistenzmechanismen von Pseudomonas aeruginosa*

Erreger der Spezies *P. aeruginosa* sind intrinsisch gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent (44, 45). Häufig gibt es eine Kombination mehrerer Resistenzmechanismen, z. B. die erhöhte Expression von Effluxpumpen (MexAB-OprM, MexXY und MexCD-OprJ) und die Überexpression chromosomaler AmpC. Verstärkte Expression dieser Resistenzmechanismen, die auch unter Therapie auftreten können, sind häufig auch Basis für zusätzliche Resistenzen gegenüber Antibiotika, gegen die *P. aeruginosa* natürlicherweise sensibel ist. Des Weiteren können bereits Punktmutationen in den Porinproteinen (insbesondere Porinproteine vom Typ D [OprD]), die bspw. die bevorzugte Eintrittspforte für Carbapeneme darstellen, zu Resistenzen führen (44, 45). Carbapenemase-bildende Isolate sind mit ca. 30 % unter den Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* vergleichsweise selten, jedoch ist auch hier eine leichte Zunahme zu beobachten (46).

### **Prävalenz von Carbapenemasen in Deutschland**

Die umfangreichsten deutschen Daten zur Verteilung von Carbapenemase-produzierenden Bakterien als Ursache für jene Resistenz liefert das NRZ für Gram-negative Krankenhauserreger. Dieses bietet zur Abklärung des Verdachts auf Carbapenemasen bei Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) und *Pseudomonas* eine Detektion von Carbapenemasen an. Allerdings sind keine Daten speziell für die pädiatrische Population verfügbar.

Die häufigsten Spezies – nach Abzug der Duplikate – unter den Einsendungen im Jahr 2024 waren *K. pneumoniae* (n = 2.637), *P. aeruginosa* (n = 1.957), *E. coli* (n = 1.592), *Enterobacter hormaechei* (n = 573), *Klebsiella aerogenes* (*K. aerogenes*) (n = 436), *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) (n = 406), *A. baumannii* (n = 403) sowie weitere Spezies des *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*)-Komplexes (n = 194). Unter den Einsendungen war der Anteil der Carbapenemase-Produzenten mit 95 % bei *A. baumannii* am höchsten, bei *P. aeruginosa* lag der Anteil bei 29,8 %. Bei den meisten Enterobacterales Spezies (mit Ausnahme von *K. aerogenes* [6,7 %]) lag der Anteil der Carbapenemase-Produzenten zwischen 51-88 %. Die Daten des NRZ zeigen hierbei ein für Deutschland vielfältiges Bild unterschiedlicher Carbapenemasen. Insgesamt konnten bei den untersuchten Enterobacterales im Jahr 2024 mehr als 43 unterschiedliche Carbapenemasen bzw. Carbapenemase-Kombinationen nachgewiesen werden. Die häufigste unter den Enterobacterales nachgewiesene Carbapenemase war vom Typ Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase (OXA)-48, gefolgt von der Metallo-Beta-Laktamase vom Typ Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase (NDM)-1 und 5 und der *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-2 (siehe Abbildung 2) (46).

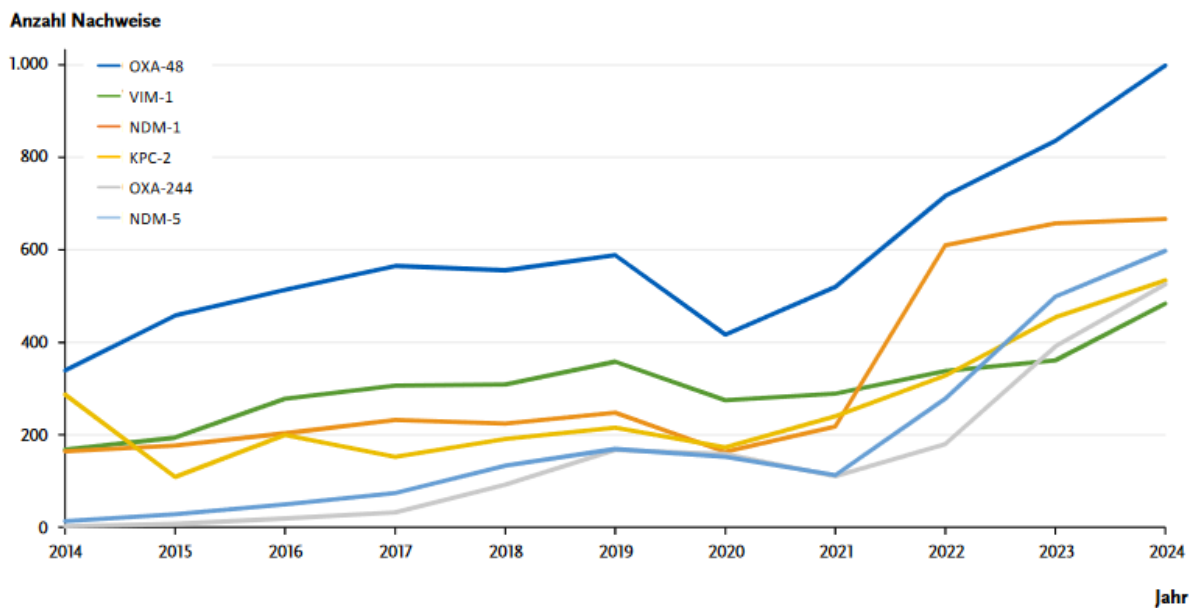


Abbildung 2: Carbapenemasen bei Enterobacteriales im zeitlichen Verlauf 2014 bis 2024

KPC: Klebsiella pneumoniae Carbapenemase; NDM: Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase; OXA: Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase; VIM: Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase

Quelle: (46)

Die Anzahl der KPC-2-Nachweise in den letzten Jahren ist steigend (173 im Jahr 2020, 534 im Jahr 2024 (46, 47)). Enzyme vom Typ KPC-3 wurden 2024 in 255 Isolaten nachgewiesen. Zumeist ließen sich die KPC-Enzyme in Vertretern der Spezies *K. pneumoniae* finden. Allerdings wurden auch in Isolaten von *E. coli*, *C. freundii* und anderen Enterobacteriales KPC-2- und KPC-3-Enzyme nachgewiesen. Bei den Pseudomonaden waren Carbapenemasen unter den eingesendeten Isolaten mit verringerter Carbapenem-Empfindlichkeit zwar selten, wenn sie nachgewiesen werden konnten, handelte es sich aber fast immer um Metallo-Beta-Laktamasen, zumeist vom Typ Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase (VIM)-2 (n = 326) (46). Bei Pseudomonaden führen häufig andere Resistenzmechanismen, wie eine verminderte Permeabilität für Antibiotika, Effluxpumpen, sowie AmpC-Beta-Laktamasen und Kombinationen dieser Mechanismen zu einer verringerten Sensibilität bzw. Resistenz gegenüber Carbapenemen (42). Bei den eingesendeten Isolaten von *A. baumannii* wurden zumeist OXA-23 (n = 247), sowie OXA-72 (n = 101), NDM-1 (n = 37) und OXA-58 (n = 12) nachgewiesen (46).

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

Grundsätzlich birgt jeder Krankenhausaufenthalt das Risiko für Patient:innen eine nosokomiale Infektion zu entwickeln. Im Vergleich zu Erwachsenen verfügen hospitalisierte Kinder über zusätzliche Infektionsquellen. Kontamination und Übertragungen durch Angehörige (vor allem bei Babys), Spielzeugnutzung und altersentsprechende Verhaltensweisen begünstigen die schnellere Übertragung und das Infektionsrisiko, trotz bestehender Hygienemaßnahmen (48).

Bei der Verabreichung von Antibiotika im stationären Setting gilt es prinzipiell zwischen einer kalkulierten (empirischen) und einer gezielten Therapie zu unterscheiden. Eine kalkulierte

(empirische) Therapie bedeutet, dass ein Antibiotikum basierend auf dem vermuteten Erreger und den lokalen Resistenzdaten verabreicht wird, um eine schnelle Infektionskontrolle zu ermöglichen. Wohingegen eine gezielte Therapie erst mit dem Vorliegen eines mikrobiologischen Befunds, sowie identifiziertem Erregernachweis und dessen Empfindlichkeitsprofil initiiert wird. Im klinischen Alltag wird daher die kalkulierte Therapie mit Vorliegen aller Befunde (ins. des Antibiotogramms) auf die gezielte Therapie umgestellt. Darüber hinaus erfolgt auch im stationären Bereich ein Screening auf MRGN-Keime bei Kindern, sofern bestimmte Risikokonstellationen vorliegen. Dazu zählen unter anderem ein positiver MRGN-Nachweis in der Anamnese, das Vorhandensein von zentralvenösen Zugängen oder bei bestehenden urogenitalen Fehlbildungen sowie bei rezidivierenden Harnwegsinfekten (49). Ob bei einem positiven Abstrich eine Therapie eingeleitet wird oder zugewartet wird bis ein negatives Screening-Ergebnis vorliegt, soll in einem interdisziplinären Team eines Antibiotic Stewardship (ABS) entschieden werden. Das Risiko, dass eine MRGN-Besiedelung zu einer Infektion führt, hängt von unterschiedlichen Begleitumständen ab, wie Grunderkrankungen und Immunstatus des Kindes (50, 51).

Wie bereits beschrieben, gehören Harnwegsinfekte zu den häufigsten pädiatrischen nosokomialen Infektionen mit Gram-negativen Erregern und spielen auch hinsichtlich MRE-Prävalenz und Risiko der akuten Exazerbation eine wesentliche Rolle. Daher wird beispielhaft für das Anwendungsgebiet der aeroben Gram-negativen Infektionen mit begrenzten Therapieoptionen näher auf Harnwegsinfekte mit 4MRGN-Erregern eingegangen.

Die Diagnose eines Harnwegsinfekts erfolgt in der Regel durch eine Urinuntersuchung bei entsprechenden Symptomen oder bei Fieber ohne Fokus. Eine Bakteriämie ist nicht immer zu erwarten, dennoch gibt es Fälle, in denen zusätzlich auch eine Blutkultur herangezogen werden kann, z. B. bei schwerem Krankheitsbild, hämodynamischer Instabilität oder Hinweisen auf eine Sepsis und generell bei neu- und frühgeborenen Kindern (27). Die unzureichende oder fehlerhafte Behandlung einer Harnwegsinfektion kann schwerwiegende Komplikationen nach sich ziehen, einschließlich einer Urosepsis sowie Komplikationen wie Urolithiasis und Nierenabszesse bis hin zur dauerhaften Schädigung des Nierenparenchyms. Aus diesen Gründen und um keine Zeit zu verlieren, wird meist mit einer kalkulierten breiten antibiotischen Therapie gestartet. In dem Fall sollte die Wahl des Antibiotikums auf der Grundlage der aktuellen lokalen Resistenzsituation von *E. coli*, dem dominierenden Uropathogen, erfolgen. Die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber häufig in der initial eingesetzten, kalkulierten Therapie mit Standardantibiotika liegt teilweise bei über 50 %, weshalb Ampicillin und Amoxicillin in der Monotherapie nicht mehr als kalkulierte Therapie geeignet sind. Ähnliches gilt für Trimethoprim als Monopräparat und auch in Kombination mit Sulfamethoxazol als Cotrimoxazol. Auch rezidivierende Harnwegsinfektionen und vorangegangene antibakterielle Therapien führen dazu, dass mit vermehrt resistenten uropathogenen Erregern gerechnet werden muss (27).

Sobald der mikrobiologische Befund vorliegt – im optimalen Fall 48-72 Stunden nach Probennahme – kann die antibiotische Therapie zielgerichtet deeskaliert bzw. angepasst werden. Im Rahmen der gezielten Therapie können auch Reserveantibiotika eingesetzt werden,

deren Anwendung grundsätzlich erst nach Vorliegen eines mikrobiologischen Befundes im Rahmen dieser Therapie erfolgt (30). Behandelnde Ärztinnen und Ärzte, Pflegepersonal und Eltern sollten im Rahmen eines pädiatrischen ABS-Programms begleitet werden, sodass erfolgskritische Faktoren wie Behandlungsdauer und -strategien optimal umgesetzt werden. Studien belegen, dass die Versorgung von Infektionspatient:innen im Rahmen eines ABS-Programms in den Kliniken zu höheren Therapieerfolgen, einem reduzierten Verbrauch von Antinfektiva und verkürzter Therapiedauer sowie zu einer geringeren Resistenzentwicklung führt (52).

Die am häufigsten vorkommenden uropathogenen Resistenzen sind die der ESBL-Bildner, meist durch *E. coli* und *Klebsiella*. Die Behandlung erfolgt in der Regel durch die Kombination von Antibiotika mit einem BLI (bspw. Avibactam, Clavulansäure, Tazobactam) oder durch den Einsatz von Carbapenemen. Einige Erreger produzieren AmpC-Beta-Laktamasen, die eine Behandlung mit den herkömmlichen BLI unmöglich machen. In diesen Fällen ist der Einsatz von Avibactam, Cephalosporinen der 4. Generation oder ebenfalls Carbapenemen indiziert. Bei den 4MRGN Keimen kommen zusätzlich Carbapenemasen als weitere Beta-Laktamasen zum Tragen, die die therapeutischen Möglichkeiten weiter einschränken. Carbapenemasen werden ebenfalls von den häufigen Uropathogenen *E. coli* und *Klebsiella* gebildet, was die Behandlung dieser Infektion zusätzlich erschwert (53).

Bei Vorliegen von MRGN stehen verschiedene Reserveantibiotika zur Verfügung, die auch untereinander teilweise kombiniert werden können. In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Antibiotika zur Behandlung von Gram-negativen MRE in der pädiatrischen Population dargestellt (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Antibiotika zur Behandlung von Gram-negativen MRE in der pädiatrischen Population

Wirkstoff	Indikation bei pädiatrischen Patient:innen	Wirkmechanismus	Hinweise
Ceftazidim/ Avibactam (54)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplizierte intraabdominelle Infektionen</li> <li>• Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis</li> <li>• Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierte Pneumonien (VAP)</li> <li>• Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen</li> </ul>	Cephalosporin der 3. Generation mit einem BLI gegen die Aktivität von ESBL, AmpC-Laktamasen und sowohl KPC- als auch OXA-48 Carbapenemasen	Wichtigster Einsatz gegen 4MRGN (inklusive Carbapenem-resistente) <i>Pseudomonas</i> und <i>Enterobacterales</i>
Ceftolozan/ Tazobactam (55)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplizierte intraabdominelle Infektionen</li> <li>• Akute Pyelonephritis</li> <li>• Komplizierte Harnwegsinfektionen</li> </ul>	Cephalosporin Antibiotikum der 5. Generation mit einem Beta-Laktam Inhibitor gegen ESBL-bildende	Wichtigster Einsatz gegen MRE <i>P. aeruginosa</i>

Wirkstoff	Indikation bei pädiatrischen Patient:innen	Wirkmechanismus	Hinweise
		Gram-negative Erreger	
Meropenem (56)	<p>Ab dem 3. Lebensmonat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhausbedingte und durch künstliche Beatmung erworbene Pneumonien</li> <li>• Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose</li> <li>• Komplizierte Harnwegsinfektionen</li> <li>• Komplizierte intraabdominelle Infektionen</li> <li>• Intra- und post-partale Infektionen</li> <li>• Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen</li> <li>• Akute bakterielle Meningitis</li> <li>• Neutropenisches Fieber</li> <li>• Bakteriämie</li> </ul>	<p>Carbapenem-Antibiotikum: Bindung an Penicillin-bindende Proteine, die Zellwandsynthese bei Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien hemmen</p>	Wirksamkeit bei Gram-positiven und Gram-negativen Aerobiern und Anaerobiern
Imipenem/ Cilastatin (57)	<p>Ab dem 1. Lebensjahr:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplizierte intraabdominelle Infektionen</li> <li>• Schwerwiegende Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie</li> <li>• Intra- und post-partum-Infektionen</li> <li>• Komplizierte Infektionen der Harnwege</li> <li>• Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteilgewebe</li> <li>• Neutropenisches Fieber</li> <li>• Bakteriämie</li> </ul>	<p>Carbapenem-Antibiotikum: Bindung an Penicillin-bindende Proteine, die Zellwandsynthese bei Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien hemmen</p> <p>Cilastatin: renale Hemmung der Imipenem-Metabolisierung ohne antibakteriellen Effekt</p>	Wirksamkeit bei Gram-positiven und Gram-negativen Aerobiern und Anaerobiern
Ertapenem (58)	<p>Ab dem 3. Lebensmonat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraabdominelle Infektionen</li> <li>• Ambulant erworbene Pneumonie</li> <li>• Akute gynäkologische Infektionen</li> <li>• Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß</li> </ul>	Ertapenem hemmt die Zellwandsynthese von Bakterien nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine.	Wirksamkeit bei Gram-positiven und Gram-negativen Aerobiern und Anaerobiern Grundsätzlich resistenter Erreger z. B.: <i>P. aeruginosa</i>
Fosfomycin (59)	Indiziert in allen Altersgruppen für die Behandlung der folgenden	Fosfomycin hemmt die erste Stufe der	Wirksamkeit bei Gram-positiven (Staph. aureus)

Wirkstoff	Indikation bei pädiatrischen Patient:innen	Wirkmechanismus	Hinweise
	<p>Infektionen, wenn der Einsatz der für die Erstbehandlung allgemein empfohlenen anti-bakteriellen Mittel als ungeeignet erachtet wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplizierte Harnwegsinfektionen</li> <li>• Infektiöse Endokarditis</li> <li>• Knochen- und Gelenkinfektionen</li> <li>• Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich Beatmungspneumonie</li> <li>• Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektion</li> <li>• Bakterielle Meningitis</li> <li>• Komplizierte intraabdominale Infektionen</li> <li>• Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben aufgeführten Infektionen auftritt oder bei der der Verdacht besteht, dass sie mit einer der oben genannten Infektionen in Verbindung steht</li> </ul>	<p>intrazellulären bakteriellen Zellwandsynthese, indem es die Peptidoglykanschthese blockiert.</p>	<p>und Gram-negativen Aerobiern und Anaerobiern</p> <p>Resistenzen können bei Klebsiella spp. und Pseudomonas ein Problem sein.</p> <p>Dosierungsempfehlungen basieren auf sehr begrenzten Daten.</p> <p>Es können keine Dosierungsempfehlungen für Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden.</p> <p>Für Kinder und Jugendliche sind nur begrenzte Sicherheitsinformationen verfügbar.</p>
Ciprofloxacin (60)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durch Pseudomonas aeruginosa verursachte bronchopulmonale Infektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose</li> <li>• Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis</li> <li>• Inhalation von Milzbranderreger (post-expositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)</li> <li>• Ciprofloxacin kann auch zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, wenn dies als notwendig angesehen wird. Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt initiiert werden</li> </ul>	<p>Als ein Fluorchinolon-Antibiotikum besitzt Ciprofloxacin eine bakterizide Wirkung, die auf der Hemmung der Topoisomerase II (DNS-Gyrase) und Topoisomerase IV, beruht. Beide Enzyme werden für die bakterielle Replikation, Transkription, Rekombination und Reparatur der DNS benötigt.</p>	<p>Wirksamkeit bei Gram-positiven (Bacillus anthracis) und Gram-negativen Aerobiern und Anaerobiern (Mobiluncus)</p> <p>Resistenzen können bei Klebsiella spp. und Pseudomonas, E. coli, Serratia und weiteren ein Problem sein.</p>
Colistin (61)	<p>Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe Gram-negative Erreger verursachte Infektionen</p>	<p>Zyklisches Polypeptid-Antibiotikum, das zur</p>	<p>Wirksamkeit bei Pseudomonas,</p>

Wirkstoff	Indikation bei pädiatrischen Patient:innen	Wirkmechanismus	Hinweise
	indiziert, sofern für die Patienten nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen	Polymyxin-Gruppe gehört. Polymyxine wirken über eine Schädigung der Zellmembran.	Klebsiella, Haemophilus influenza, A. baumannii
Tigecyclin (62)	Kinder ab 8 Jahren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen, außer bei Infektionen des diabetischen Fußes</li> <li>komplizierte intraabdominelle Infektionen</li> <li>Tigecyclin sollte nur in solchen Situationen angewendet werden, bei denen andere alternative Antibiotika nicht geeignet sind</li> </ul>	Glycylcyclin-Antibiotikum, hemmt die Translation bei der bakteriellen Proteinsynthese, indem es an die 30S-Untereinheit der Ribosomen bindet und die Anlagerung der Aminoacyl-tRNA-Moleküle an die ribosomale Akzeptorstelle (A-Site) verhindert.	Wirksamkeit bei Gram-positiven und Gram-negativen Aerobiern und Anaerobiern Grundsätzlich resistenter Erreger z. B.: P. aeruginosa, Serratia marcescens Aufgrund begrenzter Datenlage sollte die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen auf solche klinischen Situationen beschränkt sein, in denen keine alternativen antibakteriellen Behandlungen verfügbar sind.
4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; A. baumannii: Acinetobacter baumannii; AmpC: Ambler Klasse C Beta-Laktamase; BLI: Beta-Laktamase-Inhibitor; DNS: Desoxyribonukleinsäure; ESBL: Erweitertes Spektrum gegen-Beta-Laktamasen; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; KPC: Klebsiella pneumoniae Carbapenemase; MRE: Multiresistente Erreger; OXA: Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; spp: Species pluralis; Staph. aureus: Staphylococcus aureus; tRNA: Transfer-Ribonukleinsäure; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie			

Trotz einer gewissen Auswahl an Antibiotika zur Behandlung von MRGN-Infektionen, existieren auch gegen diese Substanzen Resistenzen oder deren Anwendung ist aufgrund von Alter, Grunderkrankungen, Nebenwirkungen und Verträglichkeit oder möglichen Arzneimittelinteraktionen nicht indiziert, wodurch die therapeutischen Optionen eingeschränkt werden. Beispielsweise wird die Verabreichung von Fosfomycin möglichst nur in Kombination mit weiteren Antiinfektiva empfohlen und aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils lediglich dann, wenn andere Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Die empfohlenen Dosierungen für Kinder, insbesondere für solche unter 12 Jahren und mit weniger als 40 kg Körpergewicht, basieren auf einer äußerst begrenzten Datenbasis. Darüber hinaus existieren auch keine spezifischen Empfehlungen für eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung laut Fachinformation (56, 59). Auch die mikrobiologische Bewertung hinsichtlich höher angesiedelten minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) können den Einsatz mancher Substanzen limitieren. Wird für Meropenem eine MHK von über 4 µg/mL bestimmt und weist das Antibiogramm zusätzlich Beta-Laktamasen als Resistenzen auf, dann kann sich die Auswahl auf Ceftazidim/Avibactam reduzieren oder gegebenenfalls auf „off-Label“-Therapien, auf die hier nicht eingegangen wird (63). Hinzu kommt, dass einige Substanzen wie

z. B. Meropenem-Vaborbactam nicht für Kinder zugelassen sind oder wie Tigecyclin erst ab einer bestimmten Altersklasse (62, 64). Weitere Einschränkungen ergeben sich unter Umständen auch bei Ceftazidim/Avibactam, da sehr schnell Resistenzen und Kreuzresistenzen entstehen und der Einsatz daher für die Behandlung mit Carbapenem-resistenten Erregern vorbehalten sein soll (65, 66).

Trotz der bisher niedrigen Prävalenz von CRE sowohl weltweit als auch in Deutschland (67), ist die frühzeitige Diagnose und zielgerichtete Therapie betroffener Kinder von zentraler Bedeutung, auch um weitere Zunahmen der Resistenzraten geringzuhalten. Zudem wird in der Literatur eine CRE-Infektion mit einer assoziierten Mortalitätsrate von bis zu 50 % bei betroffenen Kindern berichtet. Das sehr hohe Mortalitätsrisiko ist jedoch differenziert zu betrachten, da es nicht ausschließlich auf die Infektion mit CRE zurückzuführen ist, sondern auch durch Komorbiditäten, die die Kinder aufweisen und die daher ein erhöhtes Grundrisiko mit sich bringen. Insbesondere onkologische Grunderkrankungen, Frühgeburtlichkeit, Aufenthalte auf Intensivstationen sowie ausgedehnte chirurgische Eingriffe stellen wesentliche Risikofaktoren dar, die in engem Zusammenhang mit dem Auftreten von CRE-Infektionen stehen (68). Die Komplexität der Behandlung erhöht sich durch die Heterogenität der Carbapenemasen, klassifiziert nach den Ambler-Klassen. Diese Enzyme sind unterschiedlich empfindlich gegenüber BLI, wodurch nicht alle Beta-Laktam-Antibiotika gleich gut vor enzymatischer Hydrolyse geschützt sind. Zudem sind CRE häufig mit weiteren Resistenzmechanismen ausgestattet, die bei der Wahl der gezielten antibiotischen Therapie mitberücksichtigt werden müssen (68). In bestimmten Fällen können auch Colistin-haltige Regime oder eine zweifache Carbapenem-Kombination indiziert sein. Zudem können weitere therapielimitierende Faktoren hinzukommen, etwa besonders hohe MHK sowie pharmakokinetische Hürden wie ein sehr hohes Verteilungsvolumen und eine gesteigerte renale Clearance - insbesondere bei kritisch kranken Kindern. Vor diesem Hintergrund erscheint der Einsatz zusätzlicher antibiotischer Substanzen für eine erfolgreiche Therapie in der sensiblen pädiatrischen Population erforderlich (53, 68).

Aufgrund dieser Komplexität der Entscheidung sollte der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt ein Expertenteam für die rationale Antibiotika-Therapie, das sogenannte ABS-Team, unterstützend zur Verfügung stehen. Die Entscheidung, welche kalkulierte Therapie bzw. im Falle einer Re-Evaluation welche gezielte Therapie, angemessen ist und welches Antibiotikum mit welcher Dosierung und Therapiedauer eingesetzt werden soll, sollte laut S3-Leitlinie zum rationalen Antibiotika-Einsatz und qualitätsgesicherter Anwendung auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes und des ABS-Teams basieren (30, 69, 70). Genauere Angaben zu den Aufgaben des ABS-Teams und der Zusammenarbeit innerhalb der Kliniken sind dem Abschnitt 3.4.5 zu entnehmen.

## Fazit

Die Behandlung von Infektionen mit Gram-negativen Erregern erfordert eine differenzierte und strukturierte Herangehensweise, wobei zwischen kalkulierter und gezielter Antibiotika-Therapie unterschieden werden muss. Eine kalkulierte Therapie muss frühzeitig und unter

Berücksichtigung krankenhausspezifischer und patientenbezogener Faktoren erfolgen, um das vermutete Erregerspektrum effektiv abzudecken und das Risiko für schwere Verläufe wie septischen Schock zu minimieren (71). Der Einsatz von Reserveantibiotika ist in diesem Fall nicht vorgesehen und erfolgt ausschließlich im Rahmen gezielter Therapien, die erst nach Nachweis eines Erregers und Vorliegen eines Antibiotogramms eingeleitet werden.

Die gezielte Therapie orientiert sich an erregerspezifischen Resistenzmustern und erfordert eine enge interdisziplinäre Abstimmung, idealerweise im Rahmen eines ABS-Teams. Die Wahl des geeigneten Antibiotikums sowie Dosierung und Therapiedauer sollte anhand des Antibiotogramms gemeinsam vom behandelnden Fachpersonal und dem ABS-Team getroffen werden. Neue Beta-Laktam/-Inhibitor-Kombinationen gewinnen insbesondere bei MRE wie *P. aeruginosa* oder CRE zunehmend an Bedeutung. In pädiatrischen Fällen bestehen allerdings Einschränkungen hinsichtlich zugelassener Substanzen, was die Therapie zusätzlich erschwert.

Insgesamt ist ein individualisiertes, leitliniengestütztes und interprofessionell abgestimmtes Vorgehen essenziell für eine wirksame und verantwortungsvolle antibiotische Behandlung bei Infektionen mit Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen.

### **Zielpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam**

Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist bei pädiatrischen Patienten ab Geburt angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) (1).

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

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens* (1).

Gemäß der nicht abschließenden Liste von Carbapenem-resistenten (CR) multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz (Abs. 1) Sozialgesetzbuch (SGB) V des RKI ist der Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam für die folgenden Erreger relevant (72):

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

Das Wirkspektrum von Imipenem/Cilastatin/Relebactam richtet sich somit explizit gegen drei der Gram-negativen Erreger, die laut RKI zur Einordnung von

Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind.

Die geringe Anzahl an in vitro-Isolaten von E. coli, CR und Klebsiella spp., CR in der Zulassungsstudie spiegelt dabei die Situation der insgesamt in Deutschland nur sehr selten vorkommenden Carbapenemasen - wie KPC - als Ursache für eine Carbapenem-Resistenz wider. Hier wird auf die vorausgegangene ausführliche Beschreibung der epidemiologischen Zahlen aus dem RKI Bericht von 2024 verwiesen (46). Getrennte Angaben für die pädiatrische Population liegen nicht vor. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die epidemiologische Situation in dieser Population abweicht.

Trotz der geringen Anzahl an Isolaten wird Imipenem/Cilastatin/Relebactam in internationalen Therapieempfehlungen als Option beim Nachweis von KPC-positiven Isolaten empfohlen, aufgrund seiner in vitro-Aktivität gegenüber CRE, der klinischen Erfahrung mit Imipenem-Cilastatin, und der Stabilität von Relebactam als BLI (65).

Ein Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam soll nur - im Sinne eines Reserveantibiotikums - unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des ABS erfolgen. ABS-Maßnahmen sorgen für eine lokale Implementierung von Leitlinien und somit für eine restriktive Anwendung von Reservesubstanzen. Details für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind dem Abschnitt 3.4.5 sowie dem Abschnitt 4.1. der Fachinformation und den offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu entnehmen (1, 69).

### **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.*

*Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

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 z. B. 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 (73). Auch wenn die im Rahmen von „DART 2020“ definierten Maßnahmen bereits zu konkreten Erfolgen führten, bleibt das Thema der Antibiotika-Resistenzen relevant. Die im April 2023 verabschiedete Folgestrategie „DART 2030“ greift die bereits zuvor benannten Schwerpunkte weiter auf und wird durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse erweitert. Ergänzt wird „DART 2030“ durch einen Aktionsplan, der die zur Erreichung der Ziele zunächst erforderlichen Schritte in den einzelnen Handlungsfeldern beschreibt, regelmäßig überprüft und ggf. angepasst wird (74).

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 (75). Zudem haben Patient:innen mit einer Infektion aufgrund Gram-negativer Pathogene ein höheres Risiko, eine inadäquate Therapie zu erhalten, 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 Patient:innen mit einer Gram-negativen Infektion quantifiziert. So betrug das Odds Ratio (OR) bzgl. adjudizierter Gesamtsterblichkeit 0,43 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,23; 0,83]) (76). 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 (77).

Infektionen, die durch die sogenannten ESKAPE-Pathogene (*Enterococcus faecium*, *Staph. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* und *Enterobacter*-Arten) verursacht werden, sind häufig sehr schwer verlaufende Infektionen, die eine substanzielle Bedrohung für die Patient:innen darstellen (78, 79). Aufgrund der zunehmenden Resistenzen gegenüber Erstlinientherapeutika ist der therapeutische Handlungsspielraum mittlerweile stark eingeschränkt. Generell ist die globale Krankheitslast durch Infektionen mit MRE erheblich. Bereits 2019 waren schätzungsweise circa insgesamt 6,3 Millionen Todesfälle weltweit mit MRE-Infektionen assoziiert oder direkt auf sie zurückzuführen (80). In Europa wurden nahezu 700.000 Infektionen verzeichnet, die mit MRE assoziiert waren (80). Schätzungen zufolge führten diese Infektionen zu rund 33.000 Todesfällen (81). Im internationalen Vergleich liegt Deutschland hierbei im mittleren Bereich. Obwohl gepoolte Infektionsdaten eine weitestgehende Stabilität der Infektionsraten mit MRGN über die Zeit zeigt, besteht angesichts der persistierenden und sich weiter entwickelnden Resistenzmechanismen ein dringender Bedarf an zielgerichteten Antibiotika-Therapien insbesondere im stationären Bereich (82).

Ein besonderes Problem in der pädiatrischen Pharmakotherapie stellt der „off-Label-Use“ dar, der vor allem darauf zurückzuführen ist, dass für viele – insbesondere ältere – Wirkstoffe keine klinischen Studien bei Kindern durchgeführt wurden und entsprechende Evidenzlücken bis heute nicht geschlossen wurden. Das Ausmaß des „off-Label“-Einsatzes variiert erheblich

zwischen Altersgruppen und Fachdisziplinen und erreicht auf neonatologischen Intensivstationen Anteile von bis zu 90 % der verordneten Arzneimittel (83, 84). Hier kommt bei pädiatrischen Patient:innen erschwerend hinzu, dass bestimmte Medikamente ein Nebenwirkungsprofil aufzeigen, das die Anwendung zusätzlich limitiert.

Es besteht also ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten, deren Einsatz sogar möglich ist, wenn Resistenzen gegenüber Carbapenemen vorliegen. Dabei werden folgende Erreger vom RKI in der Erregerliste zur Einordnung eines Medikaments als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V aufgeführt. Auch für die WHO haben diese Erreger die höchste Priorität für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika (72, 85):

- *Pseudomonas aeruginosa*, CR
- *Klebsiella pneumoniae*, CR
- *Escherichia coli*, CR

In Deutschland sind Resistenzen gegen Carbapeneme bei den typischen Erregern der HAP/VAP, mit Ausnahme von *P. aeruginosa*, eine absolute Rarität. Laut RKI Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) für 2024 betrug die Carbapenem-Resistenz für *E. coli* 0,1 % sowohl bei Meropenem als auch bei Imipenem, für *K. pneumoniae* 0,9 % bei Meropenem und 1,3 % bei Imipenem, die Meropenem-Resistenz für den *A. baumannii*-Komplex 4,5 % und die Imipenem-Resistenz 4,9 % sowie die Imipenem-Resistenz für *P. aeruginosa* 13,8 % und die Meropenem-Resistenz 5,4 % (9).

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

Die Kombination von Beta-Laktamen, inkl. der wichtigen Carbapeneme, mit neuartigen BLI ermöglicht, die Wirksamkeit etablierter Wirkstoffe mit bekanntem Sicherheitsprofil auch gegen hochresistente Gram-negative Bakterien wiederherzustellen und bietet somit einen vielversprechenden Ansatz zur Eliminierung dieser Erreger.

### **Imipenem/Cilastatin/Relebactam zur Deckung des therapeutischen Bedarfs**

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

Relebactam (REL) ist ein BLI und inhibiert Enzyme der Ambler Klassen A und C, wovon folgende Erreger betroffen sein können:

- AmpC produzierende *P. aeruginosa* und Enterobacterales sowie

- KPC-produzierende Enterobacterales

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

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

Imipenem/Cilastatin/Relebactam sollte entsprechend der Kriterien des ABS zur Behandlung von Infektionen mit Carbapenem-resistenten aeroben Gram-negativen Erregern eingesetzt werden (Abschnitt 5.1. der Fachinformation) (1). Hier stellt Imipenem/Cilastatin/Relebactam eine wertvolle Behandlungsoption dar. Gerade bei Hochrisiko-Patient:innen mit hohem Letalitätsrisiko, wie es bei Patient:innen mit KPC vorliegt, hängt das Überleben u. a. stark von der Verfügbarkeit einer sicheren Therapieoption ab (86).

### Fazit

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

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Wirksamkeit gegen drei Carbapenem-resistente Gram-negative Erreger (*E. coli*, CR; *Klebsiella* spp., CR; *P. aeruginosa*, CR), die laut RKI zur Einordnung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind (72).

Imipenem/Cilastatin/Relebactam erfüllt die Kriterien des RKI und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum anerkannt (87).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Aufgrund fehlender Literatur zu aktuellen nationalen Daten erfolgt die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei pädiatrischen Patient:innen anhand von Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank und auf Basis von Daten aus dem DatenBrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK).

### **Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank**

Die Krankenkassenroutinedaten werden aus der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen entnommen. Die Datenbank beinhaltet Daten von insgesamt 16 Krankenkassen und umschließt aktuell ca. 4,4 Millionen Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Zeitraum 2013 bis 2023. Die DADB erfasst sektorenübergreifend die Versicherten-Stammdaten, die Leistungsausgaben sowie Angaben zur Medikamentenversorgung, stationären Versorgung und ambulanten Versorgung. Die in der Stichprobe der Datenbank erfasste Population ist repräsentativ für die Versicherten in der GKV bezüglich der Morbidität im ambulanten und stationären Bereich (88). Somit bildet die DADB grundsätzlich eine geeignete Grundlage für Analysen und dementsprechend für die Herleitung der Inzidenz bzw. Prävalenz für Imipenem/Cilastatin/Relebactam im Anwendungsgebiet der Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei pädiatrischen Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen.

In der von MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden MSD genannt) angeforderten Analyse wurden vollversicherte, minderjährige (< 18 Jahre) Patient:innen eingeschlossen, die eine stationäre Entlassungshauptdiagnose oder -nebendiagnose für die gemäß dem Anwendungsgebiet relevanten erregerspezifischen Verschlüsselungen gemäß ICD-Codes für 4MRGN aufwiesen. Um Entwicklungen der letzten Jahre für die Prävalenz bzw. Inzidenz aufzuzeigen, wurden die Daten für die Kalenderjahre 2017 bis 2023 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 Patient:innen 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 pädiatrischen GKV-Versicherten und der Anzahl der pädiatrischen Vollversicherten des Datensatzes der DADB in der jeweiligen Kategorie im jeweiligen Jahr. Um Unsicherheiten in Bezug auf den Hochrechnungsfaktor zu adressieren, wurden zudem die oberen bzw. unteren Grenzen eines 95 % Poisson KI in der Auswertung ergänzt.

Zunächst wurde erfasst, wie häufig Infektionen mit aeroben Erregern und Multiresistenz 4MRGN durch ICD-10 Kodierungen dokumentiert wurden. Tabelle 3-4 listet die herangezogenen ICD-10 Codes auf.

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

ICD-10 Code	Bezeichnung
U81.40	Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN
U81.41	Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN
U81.42	Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN
U81.43	Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN
U81.44	Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN
U81.45	Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN
U81.46	Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN
U81.47	Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN
U81.48	Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN
U81.50	Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN
U81.51	Acinetobacter-baumannii-Gruppe mit Multiresistenz 4MRGN
4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10	

In der DADB-Stichprobe wurden in den Jahren 2017-2023 nur wenige Fälle von Infektionen mit Erregern mit 4MRGN Resistenz in der pädiatrischen Population erfasst. Übertragen auf die GKV-Population ergeben sich Angaben von 114 (95 %-KI [37; 267]) Fällen im Jahr 2019 und 316 (95 %-KI [168; 543]) Fällen im Jahr 2023 (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen - DADB

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Anzahl pädiatrische GKV-Versicherte	3.186.002	3.215.933	3.207.566	2.852.333	2.956.247	3.109.311	3.257.636
Anzahl pädiatrische Patient:innen (DADB-Stichprobe)	141.314	142.525	141.450	123.167	125.836	129.448	136.572

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Anzahl Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen in der pädiatrischen Population (DADB-Stichprobe)	9	7	5	7	5	6	13
Hochrechnung: Anzahl mit Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen in der pädiatrischen GKV-Population <sup>a</sup> 95 %-KI	201 [92; 383]	157 [63; 325]	114 [37; 267]	161 [65; 334]	125 [40; 292]	148 [54; 324]	316 [168; 543]
<p>a: Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patient:innen erfolgt basierend auf Hochrechnungsfaktoren, die Alter und Geschlecht der betroffenen Patient:innen berücksichtigen.</p> <p>DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Quelle: (89)</p> <p>Hinweis: Die Berechnungen erfolgen mit nicht gerundeten Zahlen. Angaben für das Jahr 2024 liegen derzeit noch nicht vor.</p>							

### DatenBrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus

Des Weiteren werden die Daten des InEK für die Herleitung der Patientenzahlen herangezogen. Das InEK ist eine zentrale Einrichtung im deutschen Gesundheitswesen. Seine Hauptaufgabe ist die Entwicklung und Pflege des pauschalierenden Entgeltsystems für Krankenhäuser in Deutschland, insbesondere des DRG-Systems (Diagnosis Related Groups). Der DatenBrowser ist ein Online-Tool, das vom InEK bereitgestellt wird. Es ermöglicht die Einsicht in umfassende Leistungs- und Abrechnungsdaten deutscher Krankenhäuser, die auf den jährlich gelieferten Abrechnungsdaten basieren (90).

Die Anfrage im DatenBrowser erfolgt für die Jahre 2019-2024, wobei jeweils die gruppierten Datenlieferungen des Vorjahres herangezogen wurden. Für die Jahre 2017 und 2018 können keine Abrechnungsdaten im InEK-Datenbrowser abgerufen werden. Für die Ermittlung der Fälle von Infektionen mit aeroben Erregern und Multiresistenz 4MRGN anhand des InEK DatenBrowsers werden erneut die in Tabelle 3-4 gelisteten ICD-Codes herangezogen.

Tabelle 3-6: Anzahl der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen - InEK

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Anzahl der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen in der pädiatrischen Population <sup>a,b</sup>	405	327	327	382	414	443
Anzahl Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen in der pädiatrischen GKV-Population <sup>c</sup>	356	288	288	338	368	395
a: Altersgruppen < 28 Tage, 28 Tage-< 1 Jahr, 1-2 Jahre, 3-5 Jahre, 6-9 Jahre, 10-15 Jahre, 16-17 Jahre b: Nebendiagnose U81.40, U81.41, U81.42, U81.43, U81.44, U81.45, U81.46, U81.47, U81.48, U81.50, U81.51 c: Die Herleitung der GKV-Population erfolgte basierend auf den Angaben zur Bevölkerungszahl sowie zu der Anzahl der GKV-Versicherten für das jeweilige Jahr (91-97). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus						

Die Abweichungen der beiden verwendeten Quellen sind auf verschiedene Gründe zurückzuführen. Die Angaben der DADB beruhen auf einer Stichprobe von derzeit ca. 4,4 Millionen GKV-Versicherten mit ungefähr 135.000 pädiatrischen Versicherten. Da in dieser Stichprobe nur wenige Fälle von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen in der pädiatrischen Population berichtet wurden, ist die Repräsentativität dieser Analysen für die entsprechende pädiatrische GKV-Population mit Unsicherheiten verbunden. Die Angaben des InEK umfassen alle gemeldeten Fälle der deutschen Krankenhäuser, allerdings kann es zu Mehrfachnennungen kommen, wenn Patient:innen mehrfach hospitalisiert werden oder die Behandlung in mehr als einem Krankenhaus oder ggf. unterschiedlichen Stationen erfolgte. Insofern ist bei den Angaben der DADB von einer möglichen Unterschätzung und bei den Angaben des InEK von einer möglichen Überschätzung der Fälle von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen in pädiatrischen GKV-Patient:innen auszugehen. Direkte Vergleiche zwischen den beiden verwendeten Datenquellen sind deswegen nur sehr eingeschränkt möglich.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass

*das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.*

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)	162-222 <sup>a,b</sup>	145-198 <sup>b</sup>
a: Berechnung auf Grundlage eines GKV-Anteils an der Gesamtbevölkerung von 89,27 % (74.535.371/83.491.249; Stand 01.07.2025, 30.06.2025 (98, 99)) b: Es ist davon auszugehen, dass in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete A und B ebenfalls Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen enthalten sind und sich die Populationen überschneiden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Die Berechnung der Zielpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam für die Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei pädiatrischen Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen erfolgte in vier wesentlichen Schritten, die in Abbildung 3 dargestellt sind.

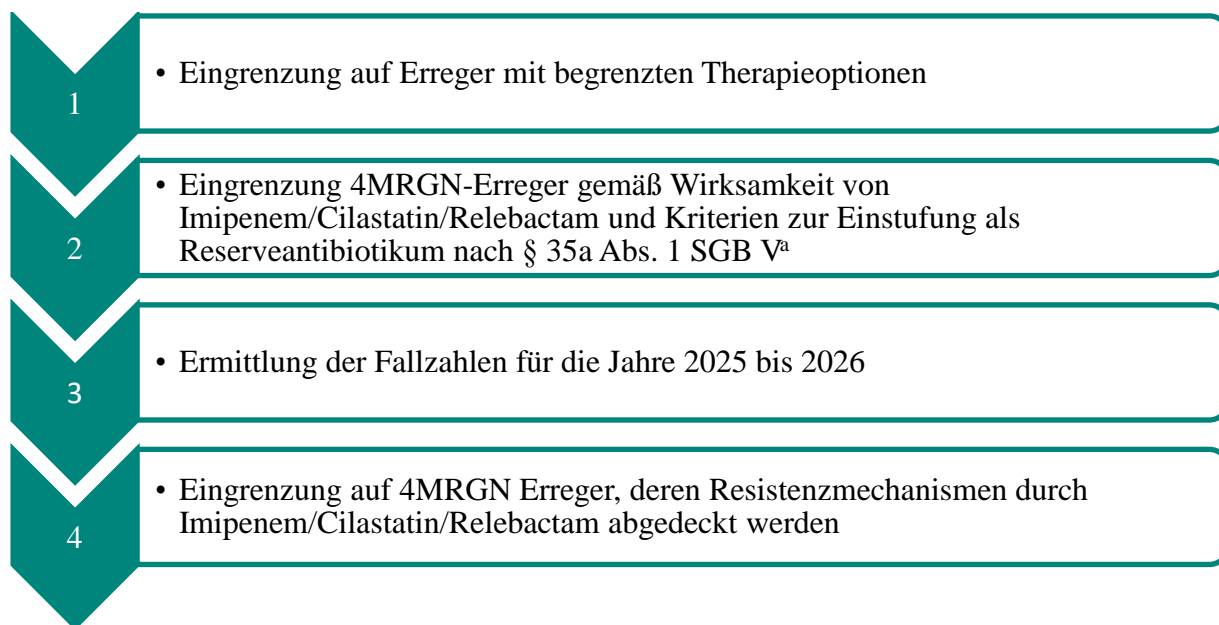


Abbildung 3: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei pädiatrischen Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen

a: Eingrenzung gemäß selektiert nach klinischer Wirksamkeit anhand der Fachinformation und der nicht abschließenden Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger und Kriterien zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V

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

Quelle: Eigene Darstellung von MSD

### Schritt 1: Eingrenzung auf Erreger mit begrenzten Therapieoptionen

Für Schritt 1 werden die in Abschnitt 3.2.3 anhand der DADB und des InEK ermittelten Fallzahlen in der pädiatrischen Population herangezogen. Die relevanten Erreger mit begrenzten Therapieoptionen und die entsprechenden für die Abfrage verwendeten ICD-10 Codes sind in Tabelle 3-4 aufgelistet.

Tabelle 3-8: Anzahl der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen in pädiatrischen Patient:innen

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Anzahl Fälle in der GKV gemäß DADB (siehe Tabelle 3-5)	201 [92; 383]	157 [63; 325]	114 [37; 267]	161 [65; 334]	125 [40; 292]	148 [54; 324]	316 [168; 543]	- <sup>a</sup>

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Anzahl Fälle in der GKV gemäß InEK (siehe Tabelle 3-6)	_b	_b	356	288	288	338	368	395
a: Angaben für das Jahr 2024 liegen derzeit noch nicht vor. b: Für die Jahre 2017 und 2018 können keine Abrechnungsdaten im InEK-DatenBrowser abgerufen werden. DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus								

Mögliche Gründe für die Diskrepanzen zwischen den beiden Quellen wurden bereits in Abschnitt 3.2.3 aufgeführt.

### **Schritt 2: Eingrenzung 4MRGN Erreger selektiert nach klinischer Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam gemäß Fachinformation und der nicht abschließenden Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger und Kriterien zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V**

In einem 2. Schritt wurden die Erreger weiter eingegrenzt auf 4MRGN Erreger, gegen die für Imipenem/Cilastatin/Relebactam gemäß Fachinformation eine klinische Wirksamkeit nachgewiesen wurde, und welche Teil der nicht abschließenden Liste multiresistenter Krankheitserreger des RKI zur Einstufung eines Reserveantibiotikums nach § 35a Abs. 1 SGB V sind (1, 72). Bei Imipenem/Cilastatin/Relebactam handelt es sich um ein Reserveantibiotikum, das erst zum Einsatz kommt, wenn die Therapiealternativen begrenzt sind. Die Eingrenzung erfolgt auf die Erreger *E. coli* (U81.40), *K. pneumoniae* (U81.41) und *P. aeruginosa* (U81.50). Die relevanten Erreger und die entsprechenden Fallzahlen in der pädiatrischen Population gemäß DADB sind in Tabelle 3-9 abgebildet.

Tabelle 3-9: Berücksichtigte ICD-10 Codes für die Ermittlung der Fälle mit begrenzten Therapieoptionen mit relevanten 4MRGN Erregern - DADB

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
U81.40 – <i>E. coli</i> mit Multiresistenz 4MRGN (DADB-Stichprobe) <sup>a</sup>	< 5	0	< 5	5	0	< 5	< 5
Hochrechnung: Infektionen mit <i>E. coli</i> mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV <sup>b</sup>	< 120 [14; 199]	0 [0; 87]	< 120 [1; 131]	114 [37; 270]	0 [0; 93]	< 120 [1; 138]	< 120 [1; 135]
U81.41 – <i>K. pneumoniae</i> mit Multiresistenz 4MRGN (DADB-Stichprobe) <sup>a</sup>	< 5	< 5	0	0	< 5	< 5	< 5

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Hochrechnung: Infektionen mit K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV <sup>b</sup>	< 120 [5; 161]	< 120 [1; 127]	0 [0; 88]	0 [0; 91]	< 120 [27; 255]	< 120 [1; 137]	< 120 [26; 252]
U81.50 – P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN (DADB- Stichprobe) <sup>a</sup>	0	< 5	< 5	0	0	< 5	0
Hochrechnung: Infektionen mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV <sup>b</sup>	0 [0; 85]	< 120 [5; 165]	< 120 [14; 201]	0 [0; 91]	0 [0; 93]	< 120 [15; 221]	0 [0; 95]
<p>a: Fälle gemäß Datensatz der DADB; Angaben von &lt; 5 Fällen können aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht ausgegeben werden.</p> <p>b: Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patient:innen erfolgt basierend auf Hochrechnungsfaktoren, die Alter und Geschlecht der betroffenen Patient:innen berücksichtigen.</p> <p>4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; E. coli: Escherichia coli; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa Quelle: (89)</p> <p>Hinweis: Die Berechnungen erfolgen mit nicht gerundeten Zahlen. Angaben für das Jahr 2024 liegen derzeit noch nicht vor.</p>							

In der DADB-Stichprobe der Gesundheitsforen wurden in der pädiatrischen Population nur wenige Fälle von Infektionen mit 4MRGN Erregern, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam wirksam ist, erfasst. Angaben von < 5 Fällen können aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht ausgegeben werden. Aufgrund der dokumentierten geringen Fallzahlen bestehen Unsicherheiten bezüglich der ermittelten Patientenzahlen in der GKV.

Auch auf Basis der InEK-Datenbank werden die Erreger weiter eingegrenzt auf 4MRGN Erreger, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam gemäß Fachinformation klinisch wirksam ist und die Teil der nicht abschließenden Liste multiresistenter Krankheitserreger des RKI zur Einstufung eines Reserveantibiotikums sind (1, 72).

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

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
U81.40 – E. coli mit Multiresistenz 4MRGN <sup>a</sup>	99	65	54	75	104	145
Infektionen mit E. coli mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV <sup>b</sup>	87	57	48	66	93	129

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
U81.41 – K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN <sup>a</sup>	71	46	46	115	95	84
Infektionen mit K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV <sup>b</sup>	62	41	41	102	85	75
U81.50 – P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN <sup>a</sup>	105	92	110	111	101	91
Infektionen mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN in der GKV <sup>b</sup>	92	81	97	98	90	81

a: Altersgruppen < 28 Tage, 28 Tage-< 1 Jahr, 1-2 Jahre, 3-5 Jahre, 6-9 Jahre, 10-15 Jahre, 16-17 Jahre  
b: Die Herleitung der GKV-Population erfolgte basierend auf den Angaben zur Bevölkerungszahl sowie zu der Anzahl der GKV-Versicherten für das jeweilige Jahr (91-95, 97).  
4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; E. coli: Escherichia coli; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa  
Quelle: (89)

Im Jahr 2024 wurden 145 Infektionen mit E. coli mit Multiresistenz 4MRGN, 84 Infektionen mit K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN und 91 Infektionen mit P. aeruginosa mit Multiresistenz in pädiatrischen Patient:innen an das InEK gemeldet. Für die pädiatrische GKV-Population entspricht dies 129, 75 bzw. 81 Fällen (siehe Tabelle 3-10).

### Schritt 3: Ermittlung der Fallzahlen für die Jahre 2025 bis 2026

Aufgrund der geringen Fallzahlen in der pädiatrischen Population der DADB-Stichprobe und den damit verbundenen Unsicherheiten werden die weiteren Schritte ausschließlich auf Basis der Daten des InEK hergeleitet.

Die Ermittlung der Fallzahlen ab 2025 erfolgt mittels linearer Regression. Dabei handelt es sich um eine vereinfachende Schätzung, weshalb eine Unter- oder Überschätzung nicht ausgeschlossen werden kann, zumal die Fallzahlen der betrachteten Jahre teilweise erheblich schwanken.

Es wurden folgende Regressionsgleichungen ermittelt, wobei x für das Jahr und y für die Anzahl der Fälle des jeweiligen Erregers in pädiatrischen GKV-Patient:innen steht:

$$\text{E. coli 4MRGN: } y = 9,601x - 19,328 \quad (R^2 = 0,3681)$$

$$\text{K. pneumoniae 4MRGN: } y = 7,3101x - 14,710 \quad (R^2 = 0,3109)$$

$$\text{P. aeruginosa 4MRGN: } y = -0,7932x + 1,693,4 \quad (R^2 = 0,0393)$$

Alle Regressionsgleichungen gehen von einer leichten Zunahme der Infektionen mit den hier betrachteten Erregern aus. Die sich daraus ergebenden Fallzahlen der Jahre 2025 und 2026 für die einzelnen Erreger sind in Tabelle 3-11 aufgeführt.

Tabelle 3-11: Erwartete Fallzahlen der relevanten 4MRGN Erreger in der pädiatrischen GKV-Population für die Jahre 2025 und 2026

Erreger	2025	2026
E. coli mit Multiresistenz 4MRGN	114	124
K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN	93	100
P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	87	86
Gesamt	294	310
Hinweis: Die Berechnungen erfolgen mit nicht gerundeten Zahlen. 4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; E. coli: Escherichia coli; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa		

#### Schritt 4: Eingrenzung auf 4MRGN-Erreger, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden

Im jährlichen Bericht des Nationalen Referenzzentrums für Gram-negative Krankenhauserreger werden die Anzahl und die Art der über das jeweilige Jahr deutschlandweit eingesandten MRE-Isolate beschrieben (8, 46, 47, 100-102). Bei den für Imipenem/Cilastatin/Relebactam relevanten Erregern stellte sich für das Jahr 2024 folgende Situation dar. Von 1.592 getesteten E. coli-Isolaten erwiesen sich 1.253 Isolate als Carbapenemase-produzierend. Bei 86 dieser Isolate konnte KPC-2 und bei 23 Isolaten KPC-3 nachgewiesen werden. Bei 2.637 getesteten K. pneumoniae-Isolaten gehörten von den 1.641 Carbapenemase-produzierenden Isolaten 209 zu den KPC-2 und 203 zu den KPC-3 (46). Für die nachfolgende Berechnung wird davon ausgegangen, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam vorwiegend bei E. coli bzw. K. pneumoniae mit KPC (KPC-2 und KPC-3) sowie bei Infektionen mit nicht Carbapenemase-produzierenden Carbapenem-resistenten E. coli bzw. K. pneumoniae eingesetzt wird (siehe Modul 2 und Abschnitt 3.2.1). Bei 583 (29,8 %) der 1.957 P. aeruginosa-Isolaten wurde eine Carbapenemase festgestellt, am häufigsten die Metallo-Beta-Laktamase VIM-2 (46), wobei Isolate mit diesem Resistenzmechanismus nicht sensibel gegenüber Imipenem/Cilastatin/Relebactam sind. Im Umkehrschluss wird angenommen, dass es sich bei den übrigen 70,3 % (inkl. der 2 Isolate mit KPC-2 Nachweis) um P. aeruginosa-Isolate mit einem anderen Resistenzmechanismus handelt, u. a. um AmpC-produzierende P. aeruginosa, gegen die wiederum Relebactam wirksam ist (siehe Abschnitt 3.2.1). Um eventuelle Schwankungen zu berücksichtigen, werden die anhand der jährlichen Berichte von 2019-2024 ermittelten Anteile der für Imipenem/Cilastatin/Relebactam relevanten Erreger auf die im Schritt 3 bestimmten Fallzahlen übertragen (siehe Tabelle 3-12 und Tabelle 3-13).

Tabelle 3-12: Ermittlung der Anteile der Isolate, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam potenziell wirksam ist

	Anteil der Isolate gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam potenziell wirksam ist					
	2019 <sup>a</sup>	2020	2021	2022	2023	2024
E. coli	38,9 %	41,3 % <sup>b</sup>	48,8 %	38,2 %	40,2 %	28,1 %
K. pneumoniae	59,9 %	68,4 %	62,2 %	48,4 %	52,9 %	53,0 %
P. aeruginosa	81,4 %	79,8 %	80,4 %	71,7 %	71,7 %	70,3 %

a: Da in der Aufschlüsselung der Carbapenemasen für das Jahr 2019 abweichend zu den anderen Jahresberichten keine Angaben für KPC-3 enthalten sind, werden die Angaben für nachfolgende Berechnungen nicht berücksichtigt (8, 46, 47, 100-102).

b: Beispielhafte Herleitung: 726 Isolate/300 Isolate, 300 Isolate = 726 getestete Isolate - 460 Carbapenemase-produzierende Isolate + 25 Isolate mit KPC-2 + 9 Isolate mit KPC-3. Die Berechnung erfolgte analog für die weiteren in der Tabelle dargestellten Anteile.

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

Tabelle 3-13: Erwartete Fallzahlen der pädiatrischen GKV-Population für das Patientenkollektiv mit Infektionen mit 4MRGN Erregern, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden

	2026	
	Min.	Max.
Infektionen mit E. coli mit Multiresistenz 4MRGN	124	
Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei 28,1-48,8 % <sup>a</sup>	35	60
Infektionen mit K. pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN	100	
Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei 48,4-68,4 % <sup>a</sup>	49	69
Infektionen mit P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	86	
Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei 70,3-80,4 % <sup>a</sup>	61	69

	2026	
	Min.	Max.
Infektionen mit 4MRGN Erregern, deren Resistenzmechanismus durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt ist, in der pädiatrischen GKV-Population	145	198
<p>Hinweis: Die Berechnungen erfolgen mit nicht gerundeten Zahlen.</p> <p>a: Angabe des minimalen und maximalen Anteils der Isolate gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam potenziell wirksam ist</p> <p>4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; E. coli: Escherichia coli; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa</p> <p>Quellen: (89); (100) S.4, 7, 8; (47) S. 6; (101) S. 4, 5; (102) S. 5, 7, 8; (8) S. 5, 8, 9; (46) S. 5, 8, 9</p>		

### Einordnung der Patientenzahlen in Hinsicht auf frühere Nutzenbewertungen

Allgemein ist ein Vergleich von Verfahren zu Reserveantibiotika aufgrund der unterschiedlichen Wirkspektren der Substanzen nur bedingt anwendbar, da nicht jede Substanz in der Lage ist, alle 4MRGN unabhängig vom Resistenzmechanismus zu behandeln. Ein Einsatz eines Reserveantibiotikums im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V erfolgt nur nach qualitätsgesicherter Anwendung (30), einem leitliniengerechten Einsatz in Bezug auf Einhaltung von ABS-Maßnahmen (69), sowie dem grundsätzlichen Einsatz eines Reserveantibiotikums nach Antibiogramm und Rücksprache mit einem infektiologisch versierten Arzt oder einer Ärztin (30). So wird z. B. Imipenem/Cilastatin/Relebactam primär bei Erregern mit Nachweis von KPC eingesetzt. Bei Erregern mit Nachweis von Oxa-48, der aktuell häufigsten nachgewiesenen Carbapenemase in Deutschland, wird Imipenem/Cilastatin/Relebactam dagegen nicht verabreicht.

Zudem liegt eine Nutzenbewertung für Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen in der pädiatrischen Population aktuell nur für den Wirkstoff Ceftazidim/Avibactam vor. In dem Verfahren 2022-05-01-D-816 wurde die Population der erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 3 Monaten betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Herleitung der Patientenzahlen verschiedene Quellen heran: Diagnosedaten aus dem Abrechnungssystem der gesetzlichen Krankenkassen mit den Krankenhäusern (German Diagnosis Related Groups [G-DRG]) des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS), Angaben der DADB sowie der Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank (BM-DB) der INMED GmbH. Fallzahlen für die pädiatrische Population sind nicht durchgängig dargestellt, die Ableitung erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation (103). Die Herleitung der Patientenzahlen ist somit nicht mit dem Vorgehen im vorliegenden Modul vergleichbar. In dem Verfahren 2024-11-15-D-1130, ebenfalls für den Wirkstoff Ceftazidim/Avibactam, wird die Population der Patient:innen ab Geburt bis zu einem Alter von < 3 Monaten betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Herleitung der Patientenzahlen die Daten des InEK heran (104). Da die betrachtete Population nur eine Teilpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes von Imipenem/Cilastatin/Relebactam darstellt, sind auch diese Angaben

der Patientenzahlen nicht mit dem in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschriebenen Vorgehen vergleichbar.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Für Angaben bezüglich der Änderung von Prävalenz- und Inzidenzraten der Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen bei pädiatrischen Patient:innen 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 des InEK-DatenBrowsers herangezogen.

Die zu erwartenden Fallzahlen für das in der Zielpopulation relevante Patientenkollektiv für die Jahre 2027 bis 2031 wurde anhand der bereits errechneten Regression für den jeweiligen Erreger auf Basis der bis 2026 ermittelten Fallzahlen mit Eingrenzung auf 4MRGN Erreger, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden, berechnet. Weltweit wird eine Zunahme der Antibiotika-Resistenzen beobachtet. Auch in der Population der pädiatrischen Patient:innen wird in den kommenden Jahren von einer leichten Zunahme an Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen ausgegangen (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Erwartete Fallzahlen der pädiatrischen GKV-Population für das Patientenkollektiv mit Infektionen mit 4MRGN Erregern, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden, für die Jahre 2027 bis 2031

Jahr	GKV-Population	
	Min.	Max.
2027	149	208
2028	156	217
2029	161	226
2030	168	235
2031	172	244

4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  
Quelle: (89)  
Hinweis: Die Berechnungen erfolgen mit nicht gerundeten Zahlen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)	Pädiatrische Patienten ab Geburt mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.	145-198 <sup>a</sup>
<p>a: Es ist davon auszugehen, dass in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete A und B ebenfalls Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen enthalten sind und sich die Populationen überschneiden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, VerfO: Verfahrensordnung</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Mit dem Beschluss vom 20.01.2022 hat der G-BA die Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum bestätigt (105). Somit gilt der Zusatznutzen für alle Patient:innen in der Zielpopulation als belegt.

Hinsichtlich der ermittelten Anzahl der Patient:innen in der GKV ist anzumerken, dass in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete A und B ebenfalls Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen enthalten sind und sich die Populationen überschneiden.

### 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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

*Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.*

*In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.*

### **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.

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam sowie der nicht abschließenden Liste multiresistenter Krankheitserreger des RKI zur Einstufung eines Reserveantibiotikums nach § 35a Abs. 1 SGB V (1, 72).

### Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5

Die Bestimmung der Fallzahlen in Deutschland sowie die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation erfolgte durch eine Analyse von Krankenkassendaten der DADB der Gesundheitsforen sowie auf Basis der Angaben des DatenBrowsers des InEK.

Alle für die Bestimmung der Fallzahlen notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Das verwendete Excel-Modell ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt (89).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.*

1. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Recarbrio®. 2026.
2. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales'. International journal of systematic and evolutionary microbiology. 2016;66(12):5575-99.
3. Levy I, Leibovici L, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, Ashkenazi S. A prospective study of Gram-negative bacteremia in children. Pediatr Infect Dis J. 1996;15(2):117-22.
4. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial Infections in Pediatric Patients A European, Multicenter Prospective Study. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2000;21(4):260-3.
5. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. The Korean journal of internal medicine. 2012;27(2):128-42.
6. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B. PEG-Resistenzstudie: Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. aus dem Jahre 2013. [Abschlussbericht – Teilprojekt H]. 2016. (04.02.2020)Verfügbar unter: [https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/Abschlussbericht\\_PEG\\_Resistenzstudie\\_2013\\_Teilprojekt\\_H.pdf](https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/Abschlussbericht_PEG_Resistenzstudie_2013_Teilprojekt_H.pdf). [Zugriff am: 04.11.2025]
7. 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.

8. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 2 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2025. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/02\\_25.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/02_25.pdf?__blob=publicationFile&v=5). [Zugriff am: 04.11.2025]
9. Robert Koch-Institut (RKI). Antibiotika Resistenz Surveillance - Datenstand 14.10.2025. 2025 [14.10.2025]; Verfügbar unter: <https://amr.rki.de/Content/Datenbank/ARS/ResistanceOverview.aspx>.
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data. Executive summary. 2021. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Surveillance-antimicrobial-resistance-in-Europe-2020.pdf>. [Zugriff am: 04.11.2025]
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. 2019. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>. [Zugriff am: 04.11.2025]
12. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, Amin AN. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. *Microbial drug resistance* (Larchmont, NY). 2016;22(5):412-31.
13. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(5):439-48.
14. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung - 2022 - Abschlussbericht. 2023. Verfügbar unter: [https://www.nrz-hygiene.de/files/Projekte/PPS%202022/PPS\\_2022\\_Abschlussbericht\\_Final\\_Upload.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/files/Projekte/PPS%202022/PPS_2022_Abschlussbericht_Final_Upload.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]
15. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(6):490-4.
16. Ewig S, Philipou S. Kapitel 3: Pathologie der nosokomialen Pneumonie. *Nosokomiale Pneumonie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 15-21.
17. Ewig S, Kolditz M, Pletz M, Altiner A, Albrich W, Droemann D, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-020>. [Zugriff am: 04.11.2025]
18. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(4):279-87.
19. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (paediatric community-acquired pneumonia, pCAP) - Aktualisierte Version 2.0 vom 25.01.2024. 2024. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/048-013>. [Zugriff am: 17.10.2025]
20. Meyer Sauter PM. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr*. 2024;183(3):1129-36.

21. Korang SK, Nava C, Mohana SP, Nygaard U, Jakobsen JC. Antibiotics for hospital-acquired pneumonia in neonates and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):Cd013864.
22. World Health Organization (WHO). Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. 2018. Verfügbar unter: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/277399/9789241550475-eng.pdf?sequence=1>. [Zugriff am: 04.11.2025]
23. Ciofi Degli Atti ML, Serino L, Piga S, Tozzi AE, Raponi M. Incidence of surgical site infections in children: active surveillance in an Italian academic children's hospital. *Ann Ig.* 2017;29(1):46-53.
24. Mathew R, Salinas JL, Hsu HE, Jin R, Rhee C, Lee GM. Pediatric surgical site infections in 287 hospitals in the United States, 2015-2018. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(6):968-70.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HAI Pathogens and Antimicrobial Resistance Report, 2018 – 2021. 2023. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/nhsn/hai-report/index.html>. [Zugriff am: 04.11.2025]
26. Meoli A, Ciavola L, Rahman S, Masetti M, Toschetti T, Morini R, et al. Prevention of Surgical Site Infections in Neonates and Children: Non-Pharmacological Measures of Prevention. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(7).
27. 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://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-004>. [Zugriff am: 04.11.2025]
28. Foglia EE, Fraser VJ, Elward AM. Effect of nosocomial infections due to antibiotic-resistant organisms on length of stay and mortality in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(3):299-306.
29. Pichler K, Giordano V, Tropf G, Fuiko R, Berger A, Rittenschober-Boehm J. Impact of Different Types of Nosocomial Infection on the Neurodevelopmental Outcome of Very Low Birth Weight Infants. *Children (Basel).* 2021;8(3).
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5699/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Imipenem-Cilastatin-Relebactam\\_D-814\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5699/2022-11-03_AM-RL-XII_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_D-814_BAnz.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 42 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2013. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2013/42\\_13.pdf?blob=publicationFile&v=1](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2013/42_13.pdf?blob=publicationFile&v=1). [Zugriff am: 17.10.2025]
  35. 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.
  36. Zweigner J, Simon A. Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie. Pädiatrie up2date: Thieme; 2017. S. 123-37.
  37. 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://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/082-006>. [Zugriff am: 29.10.2025]
  38. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 9 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2019. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2019/09\\_19.pdf?blob=publicationFile&v=3](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2019/09_19.pdf?blob=publicationFile&v=3). [Zugriff am: 17.10.2025]
  39. 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.
  40. 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.
  41. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. Journal of the American Medical Association. 2018;320(10):984-94.
  42. Mischnik A, Kaase M, Lübbert C, Seifert H, Kern WV. Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2015;140(03):172-6.
  43. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiology Spectrum. 2016;4(2):1-37.
  44. 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.
  45. 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.
  46. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 20/21 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2025. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/20-21\\_25.pdf?blob=publicationFile&v=5](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/20-21_25.pdf?blob=publicationFile&v=5). [Zugriff am: 17.10.2025]

47. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 36 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2021. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2021/36\\_21.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2021/36_21.pdf?__blob=publicationFile&v=1). [Zugriff am: 17.10.2025]
48. Hauer T, Dettenkoffer M. Epidemiologie und Prävention von nosokomialen Infektionen. 2014.
49. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Paed IC Projekt. Infektionspräventives Vorgehen bei Nachweis von MRGN im Kindesalter. 2014. Verfügbar unter: [https://dgpi.de/wp-content/uploads/2014/08/MRGN\\_Hygiene\\_PaedIC-DGPI-Empfehlung\\_HygMed2014.pdf](https://dgpi.de/wp-content/uploads/2014/08/MRGN_Hygiene_PaedIC-DGPI-Empfehlung_HygMed2014.pdf). [Zugriff am: 04.11.2025]
50. Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e. V. (DGKH). Maßnahmenplan für multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) in Gesundheits-/Pflege- und Betreuungseinrichtungen. Hyg Med. 2016;41-4.
51. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer K-P, Chakraborty T. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. Deutsches Ärzteblatt international. 2018;115(20-21):345-52.
52. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). S2k Leitlinie Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin - Version 1.12.2018. 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/048-0151\\_S2k\\_Antibiotic-Stewardship-ABS-Konzeption-Umsetzung-stationaere-Kinder-Jugendmedizin\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0151_S2k_Antibiotic-Stewardship-ABS-Konzeption-Umsetzung-stationaere-Kinder-Jugendmedizin_2019-06.pdf). [Zugriff am: 04.11.2025]
53. Esposito S, Biasucci G, Pasini A, Predieri B, Vergine G, Crisafi A, et al. Antibiotic Resistance in Paediatric Febrile Urinary Tract Infections. J Glob Antimicrob Resist. 2022;29:499-506.
54. Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company. Fachinformation Zavicefta® 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Mai 2025.
55. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zerbaxa®. Stand Juli 2022.
56. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Meropenem Kabi 500 mg/1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand der Information Juli 2025.
57. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Oktober 2020.
58. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Invanz®. Stand August 2025.
59. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation INFECTOFOBOS® 2 g/3 g/5 g/8 g. Stand der Information April 2025.
60. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ciprofloxacin AbZ 100 mg/250 mg/500 mg Filmtabletten: Stand der Information Dezember 2024.
61. Zambon S.p.A. Fachinformation Promixin 1 MIO I. E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Januar 2025.
62. Mylan Germany GmbH. Fachinformation Tigecyclin Mylan 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information September 2023.
63. Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, Tamma PD. Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2020;9(1):56-66.

64. Menarini International Operations. Fachinformation Vaborem 1 g/1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Juli 2023.
65. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024.
66. Venuti F, Romani L, De Luca M, Tripiciano C, Palma P, Chiriaco M, et al. Novel Beta Lactam Antibiotics for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children: A Narrative Review. Microorganisms. 2023;11(7).
67. Najem S, Eick D, Boettcher J, Aigner A, Aboutara M, Fenner I, et al. High prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriage in children screened prospectively for multidrug resistant organisms at admission to a paediatric hospital, Hamburg, Germany, September 2018 to May 2019. Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2022;27(15).
68. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Karandikar MV, Nemati K, Bilker WB, et al. Increased 30-Day Mortality Associated With Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children. Open Forum Infect Dis. 2018;5(10):ofy222.
69. 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://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/092-001>. [Zugriff am: 17.10.2025]
70. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clinical Microbiology Reviews. 2005;18(4):638-56.
71. Bodmann K-F. Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. Der Chirurg. 2010;81(1):38-49.
72. Robert Koch-Institut (RKI). 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 - Version 2.1. 2025. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Institut/Organisation/Abteilungen/Abteilung-3/FG37/Einstufung-als-Reserveantibiotikum-de.pdf?blob=publicationFile&v=2>. [Zugriff am: 17.10.2025]
73. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMLEH), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMFTR). DART 2020: Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. 2015. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/D/DART\\_2020/BMG\\_DART\\_2020\\_Bericht\\_dt.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]
74. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). DART 2030 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/DART\\_2030\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/DART_2030_bf.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]
75. 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.

76. 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.
77. Nugent R, Back E, Beith A. The Race Against Drug Resistance. 2010. Verfügbar unter: [https://www.cgdev.org/sites/default/files/1424207\\_file\\_CGD\\_DRWG\\_FINAL.pdf](https://www.cgdev.org/sites/default/files/1424207_file_CGD_DRWG_FINAL.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]
78. Pletz MW, Eckmann C, Hagel S, Heppner HJ, Huber K, Kämmerer W, et al. Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(13):975-81.
79. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(8):1079-81.
80. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
81. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66.
82. Rödenbeck M, Ayobami O, Eckmanns T, Pletz MW, Bleidorn J, Markwart R. Clinical epidemiology and case fatality due to antimicrobial resistance in Germany: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2010 to 31 December 2021. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2023;28(20).
83. Herzig M, Eisenhofer S, Ruschkowski M, Neubert A, Bertsche A, Bertsche T, et al. Authorized or Off-Label Use? A Structured Analysis of Summaries of Product Characteristics with Regard to Authorization in Pediatrics. *Pharmaceut Med*. 2024;38(3):205-16.
84. Kleiber N, Tromp K, Mooij MG, van de Vathorst S, Tibboel D, de Wildt SN. Ethics of drug research in the pediatric intensive care unit. *Paediatr Drugs*. 2015;17(1):43-53.
85. World Health Organization (WHO). WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024 - Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. 2024. Verfügbar unter: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>. [Zugriff am: 17.10.2025]
86. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med*. 1996;22(5):387-94.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20\\_AM-RL\\_Imipenem-Cilastatin-Relebactam\\_R-004.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]
88. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, Stand Januar. 2025.
89. MSD Sharp & Dohme GmbH. Herleitung der Zielpopulation - Recarbrio®. 2026.

90. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). InEK DatenBrowser 2025. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/assets/manual/InekDatenBrowser.pdf>. [Zugriff am: 04.11.2025]
91. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019. 2020. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2019\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf). [Zugriff am: 20.10.2025]
92. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020. 2021. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf). [Zugriff am: 20.10.2025]
93. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2021. 2022. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2021\\_K\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf). [Zugriff am: 20.10.2025]
94. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2022. 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf). [Zugriff am: 20.10.2025]
95. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023. 2024. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf). [Zugriff am: 20.10.2025]
96. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024. 2025. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf). [Zugriff am: 05.12.2025]
97. Destatis - Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 1970 bis 2024 in Deutschland. 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/deutsche-nichtdeutsche-bevoelkerung-nach-geschlecht-deutschland-basis-2022.html>. [Zugriff am: 04.11.2025]
98. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Oktober 2025. 2025. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Oktober\\_2025.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Oktober_2025.pdf). [Zugriff am: 04.11.2025]

99. Destatis - Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2025 (Quartalszahlen). 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html?nn=2110>. [Zugriff am: 04.11.2025]
100. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 29 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2020. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2020/29\\_20.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2020/29_20.pdf?__blob=publicationFile&v=1). [Zugriff am: 04.11.2025]
101. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 19 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2022. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2022/19\\_22.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2022/19_22.pdf?__blob=publicationFile&v=1). [Zugriff am: 04.11.2025]
102. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 27 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2023. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2023/27\\_23.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2023/27_23.pdf?__blob=publicationFile&v=1). [Zugriff am: 04.11.2025]
103. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta<sup>®</sup>) - Modul 3A. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5754/2022\\_04\\_22\\_Modul3A\\_Ceftazidim\\_Avibactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5754/2022_04_22_Modul3A_Ceftazidim_Avibactam.pdf). [Zugriff am: 04.11.2025]
104. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta<sup>®</sup>) - Modul 3A. 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8141/2024\\_11\\_14\\_Modul3A\\_Ceftazidim\\_Avibactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8141/2024_11_14_Modul3A_Ceftazidim_Avibactam.pdf). [Zugriff am: 04.11.2025]
105. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20\\_AM-RL\\_Imipenem-Cilastatin-Relebactam\\_R-004\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]

### 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 in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Pädiatrische Patienten ab Geburt mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	< 18 Jahre und $\geq 30$ kg: 500 mg/500 mg/ 250 mg alle 6 Stunden Ab Geburt - < 18 Jahre und 2 kg-< 30 kg: 15 mg/kg/15 mg/kg/ 7,5 mg/kg alle 6-8 Stunden <sup>a</sup>	1 <sup>b</sup>	5-14 Tage	5-14 Tage
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

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

Es werden in Tabelle 3-16 und in den darauffolgenden Tabellen bei den angegebenen Informationen sowie bei den einzelnen Berechnungen nicht die einzelne Patientin bzw. der einzelne Patient, sondern der einzelne Fall berücksichtigt.

#### Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-16 für Imipenem/Cilastatin/Relebactam entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (1).

Imipenem/Cilastatin/Relebactam wird bei pädiatrischen Patient:innen mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Therapieoptionen, mit einem Körpergewicht  $\geq 30$  kg in einer Dosis von 500 mg/500 mg/250 mg alle sechs Stunden als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Pädiatrische Patient:innen bis zu einem Körpergewicht von  $< 30$  kg erhalten Imipenem/Cilastatin/Relebactam in einer körperlsgewichtsbasierten Dosierung von 15 mg/kg/15 mg/kg/7,5 mg/kg alle acht (Patient:innen ab Geburt bis  $< 3$  Monate) bzw. sechs Stunden (Patient:innen  $\geq 3$  Monate bis  $< 18$  Jahre) als intravenöse Infusion mit einer Infusionsdauer von 60 Minuten. Die Behandlungsdauer beträgt 5-14 Tage. 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 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Pädiatrische Patienten ab Geburt mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	5-14 Tage	<b>Tagesdosis 90 mg/90 mg/45 mg<sup>a</sup> bis 2.000 mg/2.000 mg / 1.000 mg</b> <u>0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3-4 Durchstechflaschen pro Tag	<u>0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver</u> 5 Tage: 15- 20 Durchstechflaschen 14 Tage: 42- 56 Durchstechflaschen  Jahresdurchschnittsverbrauch: 7,5 g/7,5 g/3,75 g bis 28 g/28 g/14 g
a: Als Untergrenze wird ein Körpergewicht von 2 kg angenommen. Quelle: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels:  
Imipenem/Cilastatin/Relebactam**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-17 ermittelt.

Die empfohlene Dosierung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam beträgt für pädiatrische Patient:innen ab einem Körpergewicht von  $\geq 30$  kg Imipenem 500 mg, Cilastatin 500 mg, Relebactam 250 mg alle sechs Stunden. Pädiatrische Patient:innen bis zu einem Körpergewicht von  $< 30$  kg erhalten Imipenem 15 mg/kg, Cilastatin 15 mg/kg, Relebactam 7,5 mg/kg alle acht (Patient:innen ab Geburt bis  $< 3$  Monate) bzw. sechs Stunden (Patient:innen  $\geq 3$  Monate bis  $< 18$  Jahre). Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung von zwei Stunden ergibt sich für Patient:innen  $< 30$  kg Körpergewicht ein Verwurf. Pro Gabe wird somit eine Durchstechflasche à 0,5 g/0,5 g/0,25 g verbraucht und pro Behandlungstag werden drei bis vier Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 g benötigt. Die Behandlungsdauer beträgt 5-14 Tage (1).

Bei einer Behandlungsdauer von fünf Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 15 bis 20 Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 g pro Fall. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 bis 56 Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 g pro Fall. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7,5 g/7,5 g/3,75 g bis 28 g/28 g/14 g Imipenem/Cilastatin/Relebactam bzw. von 15 bis 56 Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 g pro Jahr.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-18 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
Imipenem/Cilastatin/Relebactam	PZN: 16836373 7.065,63 € <sup>a</sup> (Recarbrio® 0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat; 25 Stück)	7.065,63 € <sup>a</sup>
<p>a: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 % GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Stand der LAUER-TAXE: 01.12.2025</p>		

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

#### Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels:

##### Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Die Angaben in Tabelle 3-18 entstammen der LAUER-TAXE mit Datum vom 01.12.2025. Da das zu bewertende Arzneimittel in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung findet, wurde für die Darstellung der Kosten der Klinik-Einkaufspreis (Klinik-EK) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt. Rabatte nach § 130 und § 130a wurden nicht berücksichtigt.

Der Klinik-EK beträgt 5.937,50 € für eine Packung von Recarbrio® mit je 25 Stück 0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Stand 15.10.2025). Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer für eine Packung mit je 25 Stück 0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ergeben sich Kosten für die GKV von 7.065,63 €.

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

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Imipenem/Cilastatin/Relebactam	Pädiatrische Patienten ab Geburt mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Die Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder eine 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 HAP einschließlich VAP im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-20: 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 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 werden entsprechend der Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen benannt (1). Entsprechend entfällt die Berechnung der Kosten.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Imipenem/Cilastatin/Relebactam	Pädiatrische Patienten ab Geburt mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gram-negativer Erreger	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (1)			

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

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1).

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Pädiatrische Patienten ab Geburt mit begrenzten Therapieoptionen, mit einer Infektion aerober Gramnegativer Erreger	4.239,38 €- 15.827,01 €	-	-	4.239,38 €- 15.827,01 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (1, 2)					

Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten stellen die in Tabelle 3-16 dargestellten Behandlungstage pro Jahr, sowie die in Tabelle 3-18 errechneten Arzneimittelkosten, dar. Der Rechenweg für die in Tabelle 3-22 dargestellten Jahrestherapiekosten wird im Folgenden genauer erläutert.

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

**Angaben zu Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel:  
Imipenem/Cilastatin/Relebactam**

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer gewichtsabhängigen Tagesdosis von 90 mg/90 mg/45 mg für Patient:innen ab Geburt bis < 3 Monate und einem Mindestgewicht von 2 kg (Infusion alle acht Stunden) über fünf Behandlungstage beträgt 0,6 Packungen der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 7.065,63 € pro Packung der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 0,6 Packungen ergeben sich Kosten von 4.239,38 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer gewichtsunabhängigen Tagesdosis von 2.000 mg/2.000 mg/1.000 mg für Patient:innen < 18 Jahre und einem Gewicht  $\geq$  30 kg (Infusion alle sechs Stunden) über 14 Behandlungstage beträgt 2,24 Packungen der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 7.065,63 € pro Packung der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2,24 Packungen ergeben sich Kosten von 15.827,01 € 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 der Erkrankung in Deutschland, 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

**Versorgungskontext**

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

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

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

Neben den genannten Erregern ist auch die nachgewiesene Carbapenemase vor dem gezielten Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam zu beachten. Wie bereits in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, ist zu erwarten, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam aufgrund des Wirkspektrums primär bei Erregern mit Nachweis von KPC eingesetzt wird (4). Da Imipenem/Cilastatin/Relebactam gegen die gemäß RKI-Bericht auch 2024 am häufigsten vorkommende Carbapenemase Oxa-48 (n=999) keine Wirksamkeit zeigt, werden nach Nachweis von Oxa-48 andere Reserveantibiotika wie Ceftazidim/Avibactam in der gezielten Therapie bevorzugt werden. Ceftazidim/Avibactam ist zudem auch gegen Erreger mit KPC wirksam und ebenfalls in der pädiatrischen Population zugelassen und somit eine Therapiealternative zu Imipenem/Cilastatin/Relebactam (4, 5). Verschiedene Therapiealternativen sind auch bei dem Einsatz von Reserveantibiotika von Bedeutung, um die Entstehung weiterer Resistenzen zu vermeiden. Die Beachtung der Erregersensibilität anhand des Antibiogramms ist deshalb vor dem Einsatz von Reserveantibiotika wie Imipenem/Cilastatin/Relebactam essentiell.

Angaben des InEK bestätigen die seltene Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam aufgrund der hohen Anforderungen für den gezielten Einsatz von Reserveantibiotika gemäß der qualitätsgesicherten Anwendung. Anhand der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes 6-00g.5! kann mit dem DatenBrowser des InEK ermittelt werden, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam im Jahr 2024 lediglich in 30 Fällen angewendet wurde (6). Es wird davon ausgegangen, dass diese hohen Anforderungen auch bei der Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam in der pädiatrischen Population beachtet werden.

### **Kontraindikationen**

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

### **Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen**

Zu den Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen in der pädiatrischen Population liegen keine konkreten Angaben vor. Da die Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen beschränkt ist auf Patient:innen, für die keine oder nur wenige Therapiealternativen zur Verfügung stehen, ist davon auszugehen, dass nur wenige Patient:innen die Therapie abbrechen werden oder sich bewusst gegen eine Therapie mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam entscheiden.

*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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Behandlungsdauer, den Therapiemodalitäten und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der gültigen Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam entnommen (Stand Januar 2026) (1).

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf den Preisangaben der LAUER-TAXE mit Stand 01.12.2025.

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

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Recarbrio<sup>®</sup>. 2026.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Kostendarstellung Recarbrio<sup>®</sup>. 2026.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20\\_AM-RL\\_Imipenem-Cilastatin-Relebactam\\_R-004\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]
4. Ferous S, Anastassopoulou C, Pitiriga V, Vrioni G, Tsakris A. Antimicrobial and Diagnostic Stewardship of the Novel  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitors for Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacterales Species and Pseudomonas aeruginosa. Antibiotics. 2024;13(3).
5. Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company. Fachinformation Zavicefta<sup>®</sup> 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Mai 2025.
6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). DatenBrowser. 2025.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bzw. der Produktinformation von Recarbrio® (Stand: Januar 2026) entnommen worden ([https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_de.pdf)).

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

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

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

##### Dosierung

Tabelle 3-23 stellt die empfohlene intravenöse Dosis für erwachsene Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 90$  ml/min dar und Tabelle 3-24 zeigt die empfohlene intravenöse Dosis für pädiatrische Patienten (ab Geburt bis  $< 18$  Jahre) mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosen für erwachsene Patienten mit einer CrCl  $\geq 90$  ml/min<sup>a,b</sup>

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

Tabelle 3-24: Empfohlene Dosen für pädiatrische Patienten mit einer normalen Nierenfunktion<sup>a</sup>

Körpergewicht	Alter	Dosis von Recarbrio (Imipenem/Cilastatin/Relebactam)	Häufigkeit	Infusionszeit (Minuten)
$\geq 30$ kg	< 18 Jahre	500 mg/500 mg/250 mg	Alle 6 Stunden	30
2 kg bis < 30 kg	$\geq 3$ Monate bis < 18 Jahre	37,5 mg/kg (Imipenem 15 mg/kg, Cilastatin 15 mg/kg und Relebactam 7,5 mg/kg)	Alle 6 Stunden	60
	Ab Geburt bis < 3 Monate	37,5 mg/kg (Imipenem 15 mg/kg, Cilastatin 15 mg/kg und Relebactam 7,5 mg/kg)	Alle 8 Stunden	60
<p>a: Gemessen anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR), berechnet mit der Bedside Schwartz-Formel.</p>				

Für die Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei pädiatrischen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen sollte die Behandlungsdauer nach Ermessen des Verschreibers festgelegt werden. Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg und einer eGFR von weniger als 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> benötigen eine Dosisreduktion von Imipenem/Cilastatin/Relebactam, wie in Tabelle 3-25 angegeben. Imipenem/Cilastatin/Relebactam wird bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von weniger als 30 kg und Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Tabelle 3-25: Empfohlene intravenöse Dosen für erwachsene Patienten mit einer CrCl < 90 ml/min und für pädiatrische Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 30 kg) mit einer eGFR von < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Geschätzte Nierenfunktion (CrCl [ml/min] <sup>a</sup> oder eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] <sup>b</sup> )	Empfohlene Dosis von Recarbrio (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg) <sup>c</sup>
< 90 bis ≥ 60	400/400/200
< 60 bis ≥ 30	300/300/150
< 30 bis ≥ 15	200/200/100
Terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease, ESRD) mit Hämodialysepflicht <sup>d</sup>	200/200/100

a: CrCl, berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel für erwachsene Patienten.

b: eGFR, berechnet mit der Bedside Schwartz-Formel für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von ≥ 30 kg.

c: Intravenöse Anwendung. Siehe Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 für Infusionsdauer und Dosierungshäufigkeit.

d: Gabe im Anschluss an die Hämodialyse. Während der Hämodialyse werden Imipenem, Cilastatin und Relebactam aus dem Blutkreislauf entfernt.

Recarbrio ist als Kombinationspräparat in einer Einzeldosis-Durchstechflasche erhältlich; die Dosierung der einzelnen Wirkstoffe wird bei der Zubereitung gleichermaßen angepasst (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Erwachsene Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min und pädiatrische Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 30 kg) mit einer eGFR von weniger als 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sollten Imipenem/Cilastatin/Relebactam nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird. Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei peritonealdialysepflichtigen Patienten zu empfehlen.

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei Kindern mit einem Gewicht von weniger als 30 kg mit Nierenfunktionsstörung, Kindern, mit einem Gewicht von weniger als 2 kg oder Frühgeborenen (Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Für Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

## Anforderungen an die Anwendung mit dem Arzneimittel

### *Dauer der Haltbarkeit (gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation)*

#### Trockenes Pulver

30 Monate.

#### Nach Rekonstitution und Verdünnung

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

### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation)*

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

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

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

### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation)*

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

#### Erwachsene Patienten

Zur Zubereitung der Infusionslösung ist der Inhalt der Durchstechflasche in 100 ml eines geeigneten Lösungsmittels in einen Infusionsbeutel zu überführen (siehe Abschnitte 6.2 und 6.3): 9 mg/ml (0,9 %-ige) Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke. In Ausnahmefällen, wenn die 9 mg/ml (0,9 %-ige) Natriumchlorid-Lösung aus medizinischen Gründen nicht geeignet ist, kann stattdessen 50 mg/ml (5 %-ige) Glucose-Lösung für Injektionszwecke angewendet werden. **Bitte beachten Sie, dass vorgefüllte Infusionsbeutel überfüllt sind und, um eine korrekte Konzentration zu erhalten, es wichtig ist, sicherzustellen, dass genau 100 ml des Verdünnungsmittels in diesem Schritt verwendet werden, wenn ein Teil des Inhalts des Infusionsbeutels angewendet wird (z. B. im Fall einer gewichtsabhängigen Dosierung bei Kindern).**

- Es sind 20 ml (2 × 10 ml) Lösungsmittel aus dem geeigneten Infusionsbeutel zu entnehmen und der Inhalt der Durchstechflasche mit 10 ml des Lösungsmittels zu rekonstituieren. Die rekonstituierte Suspension darf nicht direkt als intravenöse Infusion angewendet werden.

- Die Durchstechflasche nach der Rekonstitution gut schütteln und die hierdurch entstandene Suspension zu den übrigen 80 ml im Infusionsbeutel hinzugeben.
- Weitere 10 ml des Lösungsmittels in die Durchstechflasche geben und diese gut schütteln, um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche überführt wird; die hierdurch entstandene Suspension erneut in die Infusionslösung im Infusionsbeutel überführen, bevor diese angewendet wird. Die entstandene Mischung ist so lange zu schütteln, bis die Lösung klar ist.

#### Erwachsene Patienten mit Nierenfunktionsstörung und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg mit Nierenfunktionsstörung

Eine reduzierte Dosis von Recarbrio wird entsprechend der CrCl oder eGFR des Patienten angewendet, wie in Tabelle 3-26 angegeben.

- Hierfür sind 100 ml Infusionslösung, wie oben beschrieben, für erwachsene Patienten zuzubereiten.
- Es ist das erforderliche Volumen (ml) der vorbereiteten Infusionslösung für die jeweils geeignete Dosis von Recarbrio, wie in Tabelle 3-26 beschrieben, auszuwählen.

#### Pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von 2 kg bis unter 30 kg und normaler Nierenfunktion

- 100 ml Infusionslösung gemäß den obigen Anweisungen für erwachsene Patienten vorbereiten.
- Das Volumen der endgültigen Infusionslösung (mit einer Konzentration von 12,5 mg/ml), das angewendet werden soll, wird basierend auf dem Patientengewicht wie folgt berechnet:
  - $\text{Infusionsvolumen (ml)} = (\text{Gewicht (kg)} \times 37,5 \text{ mg/kg}) / 12,5 \text{ mg/ml}$
  - Hinweis: Das gesamte Volumen im Infusionsbeutel (100 ml) nicht benötigt.
- Übertragen Sie das berechnete Infusionsvolumen aus der vorbereiteten 100-ml-Lösung in einen ausreichend großen Infusionsbeutel oder eine Infusionsspritze.
- Das Infusionsvolumen wird über 60 Minuten mittels Infusion oder Infusionsspritzenpumpe angewendet.

Tabelle 3-26: Zubereitung der Lösung von Recarbrio zur intravenösen Anwendung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)

Geschätzte Nierenfunktion (CrCl [ml/min] <sup>a</sup> oder eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] <sup>b</sup> )	Dosis von Recarbrio (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg)	Volumen (ml) der zubereiteten Lösung, das zu entnehmen und zu verwerfen ist	Volumen (ml) der Infusionslösung, das final für die Dosis benötigt wird
≥ 90	500/500/250	n. z.	100
< 90 bis ≥ 60	400/400/200	20	80
< 60 bis ≥ 30	300/300/150	40	60

Geschätzte Nierenfunktion (CrCl [ml/min] <sup>a</sup> oder eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] <sup>b</sup> )	Dosis von Recarbrio (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg)	Volumen (ml) der zubereiteten Lösung, das zu entnehmen und zu verwerfen ist	Volumen (ml) der Infusionslösung, das final für die Dosis benötigt wird
< 30 bis ≥ 15 oder bei dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (ESRD)	200/200/100	60	40
a: CrCl, berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel für erwachsene Patienten b: eGFR, berechnet mit der Bedside Schwartz-Formel für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von ≥ 30 kg			

Die Farbe der rekonstituierten Recarbrio-Lösungen reicht von farblos bis gelb. Farbabweichungen innerhalb dieses Bereichs beeinträchtigen nicht die Wirksamkeit des Produkts. Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen zu prüfen, sofern Lösung und Behältnis dies zulassen. Bei Verfärbungen oder sichtbaren Partikeln ist das Arzneimittel zu verwerfen.

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

#### Kompatible Arzneimittel

Das Arzneimittel darf außer mit den unten aufgeführten nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

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

- Dexmedetomidin
- Dopamin
- Adrenalin (Epinephrin)
- Fentanyl

- Heparin
- Midazolam
- Noradrenalin (Norepinephrin)
- Phenylephrin

#### Kompatible Infusionsbeutel und kompatible Infusionsbesteckmaterialien

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

#### *Infusionsbeutelmaterialien*

Polyvinylchlorid (PVC) und Polyolefin (Polypropylen und Polyethylen)

#### *Infusionsbesteckmaterialien (samt Schläuchen)*

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

#### Inkompatible Arzneimittel

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

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

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

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

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

#### Leberfunktion

Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam aufgrund des Risikos einer Lebertoxizität (wie Erhöhung der Transaminasen, Leberversagen

und fulminante Hepatitis) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

#### Zentralnervensystem (ZNS)

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

Besondere Aufmerksamkeit sollte auf neurologische Symptome oder Krampfanfälle bei Kindern mit bekannten Risikofaktoren für Anfälle oder unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken, gerichtet werden.

#### Erhöhtes Krampfanfall-Potenzial aufgrund der Wechselwirkungen mit Valproinsäure

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

#### Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)

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

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

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um

die Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei peritonealdialyse-pflichtigen Patienten zu empfehlen.

#### Einschränkungen der klinischen Daten

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

#### *Patienten mit begrenzten Therapieoptionen*

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

#### Einschränkungen des antibakteriellen Wirkspektrums

Imipenem hat keine Wirksamkeit gegen Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) und Staphylococcus epidermidis (MRSE) oder gegen Enterococcus faecium. Wenn diese Pathogene bekannt sind oder mutmaßlich zum Infektionsvorgang beitragen, sollten alternative oder zusätzliche Antibiotika angewendet werden.

Das Inhibitionsspektrum von Relebactam umfasst die Klasse A-beta-Laktamasen (wie z. B. extended-spectrum-beta-lactamases (ESBLs), und Klebsiella pneumoniae-Carbapenemase (KPC,) und Klasse C-beta-Laktamasen, einschließlich Pseudomonas induzierte (derived) Cephalosporinase (PDC)). Relebactam hemmt nicht Klasse D-Carbapenemasen wie Oxacillinase-48 (OXA-48) oder Klasse B-Metallo-beta-Laktamasen wie z. B. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM) und Verona integron encoded metallo-beta-lactamase (VIM) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### Nicht-empfindliche Erreger

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

#### Antiglobulintest (Coombs-Test)-Serokonversion

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

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

#### *Natrium*

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

#### ***Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)***

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

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

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

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

Überempfindlichkeit gegen andere Carbapenem-Antibiotika.

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

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

#### Ganciclovir

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

#### Valproinsäure

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

verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam und Valproinsäure/Divalproex-Natrium wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### Orale Antikoagulanzen

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

#### Klinische Arzneimittelwechselwirkungsstudien

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

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

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

#### Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien zu Imipenem/Cilastatin haben eine Reproduktionstoxizität bei Affen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien zu Relebactam ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Recarbrio sollte nur während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

#### Stillzeit

Imipenem und Cilastatin werden in kleinen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

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

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung

mit Recarbrio zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

*Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt B** der Produktinformation von Recarbrio<sup>®</sup> entnommen worden ([https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_de.pdf)).

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

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

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)

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

*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.*

*Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

*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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

*Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

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

#### Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Die nachfolgende Information ist dem Europäische Union (EU) RMP, freigegeben am 13. März 2025, Version 2.1 von Imipenem/Cilastatin/Relebactam entnommen worden.

Dieser RMP ist nicht mit einer zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahme (Additional Risk Minimisation Measure, ARMM) verbunden. Um die wichtigsten Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Arzneimittels auszuräumen, sind routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen, wie in Teil V.1 des EU RMPs beschrieben, ausreichend.

*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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

*Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

### Hinweise zur Anwendung

Recarbrio® ist seit dem 19.01.2026 von der Europäischen Kommission zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei pädiatrischen Patienten zugelassen.

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

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Recarbrio® (Wirkstoffe: Imipenem/Cilastatin/Relebactam) unter folgenden Link zur Verfügung: (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/recarbrio>).

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V und 5. Kapitel § 15a der Verfahrensordnung (VerfO) wurde Recarbrio® mit dem Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 der Status als Reserveantibiotikum bescheinigt (1). 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. Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden im November 2022 für die Erwachsenenpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam durch den G-BA festgelegt und im aktuellen Beschluss von Ceftazidim/Avibactam im Mai 2025 auch für pädiatrische Patient:innen bestätigt (2, 3).

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

#### *Abgabe ausschließlich an Kliniken*

Zur strengen Überprüfung der zugrundeliegenden qualitätsgesicherten Maßnahmen wird Recarbrio® von der MSD Sharp & Dohme GmbH in Deutschland ausschließlich an Krankenhaus- und krankenhausversorgende Apotheken abgegeben. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass dies in den maßgeblichen Datenbanken, insbesondere der LAUER-TAXE, entsprechend ausgewiesen ist. Dort findet sich ausschließlich ein Klinikeinkaufspreis und kein Apothekeneinkaufs- oder -verkaufspreis. Die Abgabe im ambulanten Sektor wird nicht beworben oder gefördert, wodurch ein rein stationärer Einsatz unter Berücksichtigung der folgenden qualitätsgesicherten Maßnahmen sichergestellt werden soll.

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

Neben dem ausschließlichen Verkauf des Produktes an Kliniken, erlauben zudem die logistisch notwendigen Maßnahmen für eine 3 - 4 mal tägliche parenterale Therapie von Imipenem/Cilastatin/Relebactam über einen jeweiligen Zeitraum von 30 - 60 Minuten, je nach Körpergewicht und Alter der Patient:innen, kaum eine ambulante Anwendung (4). Das Risiko, mit einem MRE kolonisiert zu sein, ist bei multimorbiden Patient:innen mit Vorerkrankungen,

antimikrobiellen Vortherapien sowie vorausgegangen Krankenhausaufenthalten meist erhöht (5). Sollte es zu einer bakteriellen Infektion mit einem MRE kommen, so ist eine Versorgung der Patient:innen mit Risikofaktoren für eine Kolonisation mit einem MRE häufig - aufgrund des oft primär eingeschränkten Gesundheitszustands - im Krankenhaus angezeigt.

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

Um die Entstehung von Resistenzen zu vermeiden und die Wirksamkeit von Recarbrio® und anderen Antibiotika zu erhalten, unterliegt der Einsatz von Reserveantibiotika im Krankenhaus entsprechend den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) zur angemessenen Anwendung von Antibiotika, den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“, und damit deutlichen Restriktionen (6).

Auch ein Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam soll nur unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung der o. g. Einschränkungen erfolgen. Entsprechend wird in Abschnitt 4.1. der Fachinformation auf die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika verwiesen (4).

Recarbrio® darf nur zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, wenn bekannt ist, dass diese von Imipenem/Cilastatin/Relebactam sensiblen Bakterien verursacht werden. Eine Gabe ohne Erregernachweis sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen. Ausnahmen können eine bekannte Resistenzproblematik in der behandelnden Klinik, ein ausbleibendes Therapieansprechen mit einem Standardantibiotikum bei schwerer Erkrankung und der starke Verdacht, dass diese von Imipenem/Cilastatin/Relebactam sensiblen Bakterien verursacht werden, sein. Sobald die Ergebnisse einer mikrobiologischen Kultur und Informationen zur Sensibilität des Erregers verfügbar sind, ist die kalkulierte Therapie max. 72 Stunden nach Behandlungsbeginn anzupassen, falls notwendig (2).

#### *Anforderungen an die mikrobiologische Diagnostik*

Voraussetzungen für die mikrobiologische Diagnostik vor Therapiebeginn oder bei einer möglichen Anpassung/Wechsel (Re-Evaluation) der Therapie beim Vorliegen eines Antibiotogramms werden in Abschnitt 3.2.1 genannt.

#### *Anforderung an die Qualifikation der behandelnden Ärzt:innen und des ABS-Teams zur mikrobiologischen Beratung*

Der Einsatz von Recarbrio® darf nur erfolgen, wenn vor Therapiebeginn mit Fachärzt:innen aus der Infektiologie, Inneren Medizin, Mikrobiologie, Virologie oder Infektionsepidemiologie Rücksprache gehalten und eine gemeinschaftliche Einschätzung abgegeben wurde. Sollten in der behandelnden Klinik die oben genannten Facharztgruppen nicht verfügbar sein, muss die Gabe mit Fachärzt:innen, die Erfahrungen auf dem Gebiet der MRE haben, vorab diskutiert werden (2).

Die enge Kooperation zwischen den Facharztgruppen dient als Grundlage für ein effektives hausinternes „Antibiotic Stewardship“ (ABS). Die Aufgaben des ABS-Teams umfassen v. a.

konsiliarische Tätigkeiten, bspw. gemeinsame Visiten, die Erstellung lokaler Antibiotika-Leitlinien und Regelungen zur Freigabe von Reserveantibiotika. Zudem übernimmt das ABS-Team die regelmäßige Erhebung des Erreger- und Resistenzauftretens, sowie die Erhebung der Antibiotika-Verbrauchsdaten der jeweiligen Klinik. Somit nimmt das ABS-Team eine zentrale Rolle für die Antibiotika-Auswahl in der klinischen Praxis ein (6).

Dem ABS-Team sollen in Anlehnung an die aktuelle europäische und internationale Literatur mindestens ein:e Infektiologe:Infektiologin, ein:eine in Infektiologie weitergebildete:r und/oder ABS-fortgebildete:r klinisch tätige:r Apotheker:in angehören. Idealerweise ist der:die für die mikrobiologische Diagnostik und klinisch mikrobiologische Beratung zuständige Facharzt:Fachärztin und der:die für die Krankenhaushygiene lokal verantwortliche Person Teil des ABS-Teams (6).

#### *Teilnahme von Behandlungseinrichtungen an Surveillance-Systemen*

Vor dem Hintergrund eines gesteigerten Bewusstseins für die Problematik zunehmender Antibiotikaresistenzen und einem drohenden Verlust geeigneter Therapieoptionen für Infektionen sollen gemäß § 23 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes alle Behandlungseinrichtungen, die Reserveantibiotika einsetzen, an den Surveillance-Systemen „Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance“ (AVS), „Antibiotika-Resistenz-Surveillance“ (ARS) und „Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch Integrierte Analyse“ (ARVIA) teilnehmen. Die Übermittlung der Daten wurde per G-BA Beschluss festgelegt und ist seit 2024 in Kraft (2, 7).

#### *Anwendung des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) für die Applikation von Reserveantibiotika*

Zur Sicherstellung eines zielgerichteten Einsatzes von Reserveantibiotika wurde 2024 ein neuer OPS-Code speziell für die Verwendung von Reserveantibiotika erstellt (<https://www.icd-code.de/ops/code/6-00g.html>). Mittels des OPS-Codes kann der Einsatz von verschiedenen Reserveantibiotika, gemäß der Definition einer offiziellen Liste, nachverfolgt werden. Somit kann der Einsatz besser dokumentiert werden und gewährleistet werden, dass die Verwendung eines Reserveantibiotikums an das Vorhandensein von Antibiotikaresistenzen geknüpft ist.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die Angaben für Abschnitte 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) bzw. den Anhängen I und II der Produktinformation zur Zeit der Erstellung des Dossiers von Recarbrio® entnommen. Zusätzlich wurde für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 die Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plan sowie der EPAR verwendet.

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

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20\\_AM-RL\\_Imipenem-Cilastatin-Relebactam\\_R-004.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5699/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Imipenem-Cilastatin-Relebactam\\_D-814\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5699/2022-11-03_AM-RL-XII_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_D-814_BAnz.pdf). [Zugriff am: 17.10.2025]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften

- Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ceftazidim/Avibactam (neues Anwendungsgebiet: Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete, ab Geburt bis < 3 Monate). 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7203/2025-05-15\\_AM-RL-XII\\_Ceftazidim\\_Avibactam\\_D-1130\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7203/2025-05-15_AM-RL-XII_Ceftazidim_Avibactam_D-1130_BAnz.pdf). [Zugriff am: 30.01.2026]
4. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Recarbrio®. 2026.
  5. 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://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/082-006>. [Zugriff am: 29.10.2025]
  6. 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://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/092-001>. [Zugriff am: 17.10.2025]
  7. Abele-Horn M, de With K, Seifert J, Eckmanns T, Schmidt N, Fellhauer M, et al. Strukturelle und personelle Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivverordnung in Krankenhäusern. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2020;63(6):749-60.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-27 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

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

Die aktuelle Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam mit Stand von Januar 2026 führt keine notwendige weiteren ärztlichen Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf (1). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung einer Infektion mit aeroben Gram-negativen Erregern und mit begrenzten Therapieoptionen 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 3-27, 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 3-27 bei.*

Nicht zutreffend.

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

EBM Stand 04/2025 (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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Recarbrio®. 2026.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs. Stand: Q4/2025 2025 [29.10.2025]; Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

*Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.*

Tabelle 3-28: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend								
<b>Gesamt</b>								
<b>In Prozent (%)</b>								
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.