

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Cefepim/Enmetazobactam (EXBLIFEP®)*

Advanz Pharma Germany GmbH

### **Modul 3 A**

*Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis);  
Nosokomiale Pneumonien (einschließlich beatmungsassoziierter  
Pneumonien);*

*Bakteriämien im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang  
mit einer der oben aufgeführten Infektionen*

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

Stand: 12.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
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.....	43
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	66
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	71
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	72
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	73
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	74
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	92
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	93
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	94
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	96
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	97
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	99
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	100
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	101
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	101
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	111
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	112
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	112
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	117
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	118
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	119

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Definitionen von komplizierten Harnwegsinfektionen bei verschiedenen internationalen Gesellschaften und Aufsichtsbehörden; modifiziert nach (Marantidis and Sussman 2023) .....	16
Tabelle 3-2: Prozentualer Anteil der am häufigsten isolierten Mikroorganismen bei auf deutschen Intensivstationen erworbenen HWI 2019 (European Centre for Disease Prevention and Control 2023b) .....	20
Tabelle 3-3: Überblick über die Einteilung der Betalaktamasen nach Ambler (Pfeifer 2010).....	22
Tabelle 3-4: Mortalität nach Art der Harnwegsinfektion (Eliakim-Raz et al. 2019) .....	24
Tabelle 3-5: Blasenkatheter-assoziierte Harnwegsinfektions-Rate nach Art der Intensivstation (Geffers et al. 2002) .....	24
Tabelle 3-6: Therapieempfehlungen der PEG (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.) zu akuter Pyelonephritis und komplizierten, nosokomialen bzw. katheterassoziierten Harnwegsinfektionen (Bodmann) .....	29
Tabelle 3-7: Therapieempfehlungen der PEG (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.) bei Infektionen durch ESBL-bildende <i>Enterobacteriaceen</i> (Bodmann).....	31
Tabelle 3-8: Einteilung und Definition der nosokomialen Pneumonie (HAP) einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) (Rademacher et al. 2024) .....	32
Tabelle 3-9: Bakterielle Infektionserreger der nosokomialen Pneumonie (Rademacher et al. 2024).....	34
Tabelle 3-10: Bakterielle Infektionserreger der nosokomialen Pneumonie; nach KISS 2018-2022 (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2023) .....	35
Tabelle 3-11: Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie in verschiedenen geographischen Regionen; nach (Rademacher et al. 2024) .....	35
Tabelle 3-12: Therapierelevante Risikofaktoren für multiresistente Infektionserreger bei der HAP (Rademacher et al. 2024) .....	37
Tabelle 3-13: Kalkulierte Therapie bei nosokomialer Pneumonie (Rademacher et al. 2024).....	40
Tabelle 3-14: Übersicht der Empfehlungen von ESCMID, IDSA und SEIMC zur Behandlung von <i>Enterobacterales</i> , CR (Cantón and Ruiz-Garbajosa 2023).....	55
Tabelle 3-15: Aktivität von Ceftazidim/Avibactam gegen 1.668 Carbapenem-resistente Isolate im SENTRY-Programm (SENTRY Program and Element - Iowa City 2024) .....	56
Tabelle 3-16: Die häufigsten Erreger von unteren Atemwegsinfektionen (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2022) .....	57
Tabelle 3-17: Post-hoc-Analyse der Patienten mit <i>Enterobacterales</i> , die eine phänotypische Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation aufweisen - m-MITT+R-Population <sup>a</sup> (Advanz Pharma Limited and Staburo GmbH 2024).....	63

Tabelle 3-18: Post-hoc-Analyse der Patienten mit <i>Enterobacterales</i> , die eine phänotypische Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation aufweisen – differenziert nach Erregern– m-MITT+R-Population <sup>a</sup> .....	64
Tabelle 3-19: Post-hoc-Analyse der Patienten mit Bakteriämie (Advanz Pharma Limited and Staburo GmbH 2024) .....	65
Tabelle 3-20: Übersicht der AMNOG-Verfahren zu Indikationen des vorliegenden Dossiers .....	67
Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	71
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	73
Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	93
Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	94
Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	95
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	96
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	98
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	98
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	99
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	99
Tabelle 3-31: Empfohlene Dosis von Cefepim/Enmetazobactam bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen .....	103
Tabelle 3-32: Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Systemorganklasse .....	107
Tabelle 3-33: Empfohlene Dosis von Cefepim/Enmetazobactam bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen .....	110
Tabelle 3-34: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen .....	114
Tabelle 3-35: Zusammenfassung wichtiger Risiken .....	114
Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	118

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Häufigste Erreger von komplizierten Harnwegsinfektionen (Flores-Mireles et al. 2015).....	19
Abbildung 2: Resistenzen von <i>Escherichia coli</i> gegenüber 3GC im Jahr 2022 (European Centre for Disease Prevention and Control 2022b) .....	45
Abbildung 3: Resistenzen von <i>Escherichia coli</i> für die Jahre 2008 und 2022; stationär; Blutkultur (Robert Koch-Institut 2024a).....	46
Abbildung 4: Resistenzen von <i>Klebsiella pneumoniae</i> für das Jahr 2022; stationär; Blutkultur (Robert Koch-Institut 2024c).....	48
Abbildung 5: Carbapenemasen bei <i>Enterobacterales</i> im Jahr 2022; Duplikatisolate und Umgebungsisolat wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Angegeben sind alle Carbapenemasen oder Carbapenemase-Kombinationen, die in mehr als zwei Fällen nachgewiesen wurden (Robert Koch-Institut 2023).....	49
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Nachweise der sechs häufigsten Carbapenemasen zwischen den Jahren 2013 bis 2022 (Robert Koch-Institut 2023) .....	50
Abbildung 7: Resistenz von <i>Escherichia coli</i> (N=766), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (N=260) und <i>Proteus mirabilis</i> (N=104) aus Harnwegsisolaten sowie ihrer ESBL-Phänotypen ( <i>Escherichia coli</i> , N=134; <i>Klebsiella pneumoniae</i> , N=112; <i>Proteus mirabilis</i> , N=11) gegen ausgewählte Antibiotika (Critchley et al. 2020) .....	51
Abbildung 8: Resistenz multiresistenter Harnwegsisolat gegen ausgewählte Antibiotika (nach Kriterien des <i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i> [EUCAST]; eigene Darstellung) (Karlowsky et al. 2022) .....	52
Abbildung 9: Die fünf wichtigsten Krankheitserreger für G7-Staaten im Jahr 2019 mit altersstandardisierten Sterblichkeitsraten im Zusammenhang mit Antibiotikaresistenzen pro 100.000 Personen (Antimicrobial Resistance Collaborators et al. 2022) .....	53
Abbildung 10: Anwendung der häufigsten Antibiotika-Klassen für die Therapie von Atemwegsinfektionen (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2022).....	58
Abbildung 11: Resistenzstatistik <i>Pseudomonas aeruginosa</i> für das Jahr 2022; stationär; alle Kulturen (Robert Koch-Institut 2022) .....	59
Abbildung 12: Verteilung therapieassoziiierter Infektionen in deutschen Kliniken nach Organsystemen (European Centre for Disease Prevention and Control 2023c) .....	68

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3GC	Cephalosporine der 3. Generation
3GCR	Resistent gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation
3MRGN	3-fach multi-resistente gramnegative Stäbchen
4MRGN	4-fach multi-resistente gramnegative Stäbchen
AAC	Ambler class C
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
ACE	Angiotensin converting enzyme
AIDS	Acquired immuno deficiency syndrome (Erworbene Immunschwäche-Erkrankung)
ALT	Alaninaminotransferase
AmpR	Ampicillin-resistent
AMR	Antimicrobial resistance (Antimikrobielle Resistenz)
AP	Akute Pyelonephritis
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ARVIA	Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch - Integrierte Analyse
AST	Aspartataminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BEL	Belgium extended $\beta$ -lactamase
BES	Brazil extended spectrum
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BL	Betalaktamase
BLI	Betalaktamase-Inhibitoren
BM-DB	Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank der INMED GmbH
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAP	Community-acquired pneumonia (Ambulant erworbene Pneumonie)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis (Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse)
CDAD	Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention
CE	Clinically evaluable (Klinisch auswertbar)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CKD	Chronic kidney disease (Chronische Nierenerkrankung)
CL	Clearance (Eliminierung)
CL <sub>CRRT</sub>	Clearance unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie (Continuous renal replacement therapy)
CMY	Active on cephamycins
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRAB	Carbapenem-resistenter Acinetobacter baumannii
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CRP	C-reaktives Protein
CRRT	Continuous renal replacement therapy (Kontinuierliche Nierenersatztherapie)
CT	Computertomographie
CTX-M	Active on cefotaxime (erstmalig in München isoliert)
cUTI	Complicated urinary tract infection (Komplizierte Harnwegsinfektion)
CVD	Cardiovascular disease (Herz-Kreislauf-Erkrankung)
CYP	Cytochrom P450
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DGU	Deutsche Fachgesellschaft für Urologie e. V.
DHA	Entdeckt in Dhahran, Saudi Arabien
DRG	Diagnosis related group (Diagnosebezogene Fallgruppe)
EARS	European Antimicrobial Resistance Surveillance Networks

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EG	Empfehlungsgrad
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EOT	End of therapy (Ende der Therapie)
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamase
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ESIU	EAU Section of Infections in Urology
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EURD	European Union reference dates
FDA	Food and Drug Administration (Amerikanische Zulassungsbehörde)
FOX	Active on cefoxitin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GES	Guiana-extended spectrum
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
h	Stunde
HAP	Hospital-acquired pneumonia (Im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
HD	Hauptdiagnose
HERA	Health Emergency Preparedness and Response Authority
i. v.	Intravenös
HWI	Harnwegsinfektion
ICD	International Classification of Diseases
IDSA	Infectious Diseases Society of America



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IfSG	Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz)
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
IMP	Active on imipenem
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
KrCl	Kreatinin-Clearance
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
KHVVG	Krankenhaus- $\rightarrow$ versorgungsverbesserungsgesetz
LFU	Late follow-up (Späte Nachuntersuchung)
MAH	Marketing authorisation holder (Zulassungsinhaber)
MBL	Metallo-Betalaktamasen
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MITT	Modified intention-to-treat
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
m-MITT	Microbiological modified intention-to-treat
m-MITT+R	Microbiological modified intention-to-treat including patients with resistant isolates
MR	Methicillin-resistant
MRE	Multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
n	Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis)
N	Gesamtzahl an Patienten
n. a.	Nicht anwendbar

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
n. b.	Nicht berichtet
n. v.	Nicht verfügbar
ND	Nebendiagnose
NDM	Neu-Delhi-Metallo-Betalaktamase
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
OXA	Active on oxacillin
p	P-Wert
p. o.	Per os (Über den Mund)
PCR	Polymerase chain reaction
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PER	Pseudomonas extended resistant bzw. nach den Initialen der Entdeckern: Patrice, Esthel, and Roger
PMR	Partial metabolic response (Partielles metabolisches Ansprechen)
PP	Per protocol
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PPL	Pathogen priority list
PSUR	Periodic safety update report (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PVD	Peripheral vascular disease (Periphere Gefäßerkrankung)
PZN	Pharmazentralnummer
R	Resistent
RKI	Robert Koch-Institut
RMM	Risk minimisation measure (Maßnahmen zur Risikominimierung)
RMP	Risk management plan (Risikomanagement-Plan)
S	Sensibel

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SEIMC	Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology
SFO	Serratia fonticola
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
SGLT	Sodium glucose linked transporter
SHV	Sulfhydryl reagent variable
SmPC	Summary of product characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
spp.	Species pluralis (Abkürzung für Spezies [Plural] = die Arten)
TEM	Benannt nach dem ersten Patienten Temoneira
TLA	Benannt nach Tlahuicas-Indianern
TMX-SMX	Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol
TOC	Test of cure (Test auf Heilung)
UTI	Urinary tract infection (Harnwegsinfektion)
VAP	Ventilator-associated pneumonia (Beatmungsassoziierte Pneumonie)
VEB	Vietnam extended-spectrum $\beta$ -lactamase
VerfO	Verfahrensordnung
VIM	Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Cefepim/Enmetazobactam (EXBLIFEP®) ist für die Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen indiziert:

- Komplizierte Harnwegsinfektionen (*complicated urinary tract infections* [cUTI]), einschließlich Pyelonephritis
- Nosokomiale Pneumonie (*hospital-acquired pneumonia* [HAP]), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (*ventilator-associated pneumonia* [VAP])

Es wird außerdem zur Behandlung von Patienten<sup>1</sup> mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird, angewendet.

Die offiziellen Leitlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen. (European Medicines Agency März 2024)

Cefepim/Enmetazobactam wurde gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 02.05.2024 basierend auf dem Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Abs. 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss 02.05.2024). Der Zusatznutzen von Cefepim/Enmetazobactam gilt gemäß Kapitel 5 § 12a der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als belegt; Nachweise gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht erbracht werden.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>1</sup> Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Diesem Abschnitt liegen als Quellen die Fachinformation bzw. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics [SmPC]*) von Cefepim/Enmetazobactam sowie der Bescheid des G-BA über die Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V aufgrund des Status als Reserveantibiotikum zugrunde.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency. EXBLIFEP: EPAR - Product information. März 2024. [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information_de.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschuss über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 wegen Reservestatus gemäß § 35a Abs. 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam. 02.05.2024.

## 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.*

Gemäß Zulassung wird Cefepim/Enmetazobactam zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen (im Folgenden engl.: cUTI [in Tabellen] bzw. dt.: komplizierte HWI [im Fließtext]), einschließlich Pyelonephritis, sowie von nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), bei erwachsenen Patienten angewendet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation) (European Medicines Agency März 2024).

Es wird außerdem zur Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird, angewendet (European Medicines Agency März 2024).

### 3.2.1.1 Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis

#### Definitionen

##### *Komplizierte Harnwegsinfektion*

Es existiert keine international einheitliche Definition einer „komplizierten Harnwegsinfektion“ (Marantidis and Sussman 2023).

Tabelle 3-1: Definitionen von komplizierten Harnwegsinfektionen bei verschiedenen internationalen Gesellschaften und Aufsichtsbehörden; modifiziert nach (Marantidis and Sussman 2023)

Organisation	Definition einer komplizierten Harnwegsinfektion (cUTI)
Infectious Disease Society of America (ISDA) (Gupta et al. 2011)	Enthält keine formale Definition.
American Urological Association (AUA) (American Urological Association 2024)	Infektion in Verbindung mit Faktoren, die die Kolonisierung erhöhen und die Wirksamkeit der Therapie verringern.
European Association of Urology (EAU)/EAU Section in Urology (ESIU) (Johansen et al. 2011)	Klassifizierungssystem ORENUC basierend auf der klinischen Präsentation, Risikofaktoren und der Verfügbarkeit einer angemessenen antimikrobiellen Therapie
European Association of Urology (EAU) Urological Infections Guidelines Panel (Bonkat et al. 2022)	Alle HWI, die nicht als unkompliziert definiert sind. Im engeren Sinne bedeutet dies HWI bei Patienten mit einem erhöhten Risiko eines komplizierten Verlaufs: d. h. alle Männer, Schwangere, Patienten mit relevanten anatomischen oder funktionellen Anomalien des Harntrakts, Dauerkathetern, Nierenerkrankungen und/oder mit anderen begleitenden immunsupprimierenden Erkrankungen, z. B. Diabetes.
US Food and Drug Administration (FDA) (Food and Drug Administration 2018)	Klinisches Syndrom, gekennzeichnet durch Pyurie und nachgewiesene mikrobielle Erreger in einer Urin- oder Blutkultur, begleitet von lokalen systemischen Symptomen und Risikofaktoren
European Medicines Agency (EMA) (European Medicines Agency and Committee for Medicinal Products for Human Use 2022)	HWI mit komplizierenden Faktoren, wie z. B. verlegter Harnröhrenkatheter, Harnverhalt, Harnwegsobstruktion oder neurogene Blase
HWI: Harnwegsinfektion; ORENUC: O für „no known risk factors“, R für „risk of recurrent UTIs but without risk of a more severe outcome“, E für „extraurogenital risk factors“, N für „relevant nephropathic diseases“, U für „urologic resolvable (transient) risk factors“, C für „permanent external urinary catheter and unresolved urologic risk factors“.	



Harnwegsinfektionen wurden erstmals 1992 von der *Infectious Disease Society of America* (ISDA) und der *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) in unkomplizierte und komplizierte Infektionen eingeteilt, um Patienten nach standardisierten Kriterien in klinische Studien einzuschließen.

Im Jahr 2010 schlugen die *European Association of Urology* (EAU) und die *EAU Section of Infections in Urology* (ESIU) als Alternative die ORENUC-Klassifikation vor. Dabei stehen O für „no known risk factors“, R für „risk of recurrent UTIs but without risk of a more severe outcome“, E für „extraurogenital risk factors“, N für „relevant nephropathic diseases“, U für „urologic resolvable (transient) risk factors“ und C für „permanent external urinary catheter and unresolved urologic risk factors“. (Johansen et al. 2011)

Gemäß der aktuell gültigen EAU-Leitlinie für urologische Infektionen wird eine Harnwegsinfektion in der Praxis meist als „kompliziert“ eingestuft, wenn ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf vorliegt. Dies ist beispielsweise gegeben bei Männern, Schwangeren oder Patienten mit relevanten anatomischen oder funktionellen Anomalien des Harntrakts, Dauerkathetern, Nierenerkrankungen und/oder mit anderen begleitenden immunschwächenden Erkrankungen, wie z. B. Diabetes. (Bonkat et al. 2022)

Die internationalen Zulassungsbehörden verwenden ähnliche Definitionen im Rahmen ihrer Empfehlungen und Leitlinien für Zulassungsstudien von Arzneimitteln gegen Harnwegsinfektionen.

So beschreibt die FDA (*Food and Drug Administration*) komplizierte Harnwegsinfektion als ein klinisches Syndrom, das gekennzeichnet ist durch Pyurie und einen nachgewiesenen mikrobiellen Erreger in einer Urin- oder Blutkultur, begleitet von lokalen und systemischen Anzeichen und Symptomen, einschließlich Fieber (d. h. orale oder tympanale Temperatur über 38 Grad Celsius), Schüttelfrost, Unwohlsein, Flankenschmerzen, Rückenschmerzen und/oder Schmerzen oder Empfindlichkeit im Rippenwirbelbereich, die bei Vorliegen einer funktionellen oder anatomischen Anomalie der Harnwege oder bei Katheterisierung auftreten (Food and Drug Administration 2018).

Patienten mit Pyelonephritis werden unabhängig von zugrundeliegenden Anomalien der Harnwege als eine Untergruppe von Patienten mit komplizierten HWI betrachtet.

In der Regel liegen nach FDA-Definition eine oder mehrere der folgenden Bedingungen vor, die das Risiko für die Entwicklung einer komplizierten HWI erhöhen:

- Verweilkatheter
- 100 ml oder mehr Restharn nach der Entleerung (neurogene Blase)
- obstruktive Uropathie (Nephrolithiasis, Fibrose)
- Azotämie (erhöhter Gehalt an harnpflichtigen Substanzen im Blut) aufgrund einer intrinsischen Nierenerkrankung
- Harnverhalt, einschließlich Harnverhalt aufgrund einer gutartigen Prostatahypertrophie (Food and Drug Administration 2018).

Die EMA (*European Medicines Agency*) differenziert zwischen Patienten mit komplizierten HWI und akuter Pyelonephritis (AP).

Patienten, die in Studien zu komplizierten HWI eingeschlossen werden, sollten gemäß EMA mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen:

- Verweilkatheter in der Harnröhre (d. h. nicht perkutan)
- Harnverhalt
- Harnwegsobstruktion
- neurogene Blase.
- Sollen Patienten mit AP in dieselbe Studie wie Patienten mit komplizierten HWI eingeschlossen werden, so wird empfohlen, dass mindestens 30 % der insgesamt aufgenommenen Patienten eine komplizierte HWI sowie mindestens 30 % eine AP haben sollten (European Medicines Agency and Committee for Medicinal Products for Human Use 2022).

Die in Deutschland gültige S2k-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., auf die auch der Freistellungsantrag Bezug nimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss 02.05.2024), definiert eine komplizierte HWI als eine Infektion der Harnwege, die mit einer morphologischen, funktionellen oder metabolischen Anomalie assoziiert ist, die zur Störung der Nierenfunktion, zur Beeinträchtigung des Harntransportes und zur Störung lokaler sowie systemischer Abwehrmechanismen führt. Die Risikofaktoren werden gemäß der oben beschriebenen ORENUC-Klassifikation eingeteilt. (Bodmann)

### ***Pyelonephritis***

Pyelonephritis, aus dem Griechischen „pyelos“ (Becken), „nephros“ (Niere) und „-itis“ (Entzündung), bezeichnet eine schwere infektiöse entzündliche Erkrankung des Nierenparenchyms, der Nierenkelche und des Nierenbeckens und damit der oberen Harnwege, die akut, rezidivierend oder chronisch sein kann (Frasetto 2022). Akute Infektionen können durch enterale Bakterien, wie z. B. *Escherichia coli* verursacht werden, die aus dem unteren Harntrakt aufsteigen oder sich hämatogen in der Niere ausbreiten. Eine obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) wird dann angenommen, wenn sich bei den Symptomen z. B. auch ein Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber (>38°C) finden (Schmiemann et al. 2022). Die meisten Episoden sind unkompliziert und klingen ohne bleibende Nierenschäden ab. Komplizierte Infektionen können durch zugrunde liegende medizinische Probleme (z. B. Diabetes mellitus, HIV), anatomische Anomalien des Urogenitaltrakts, Obstruktionen (z. B. gutartige Prostatahypertrophie, Steine) und/oder multiresistente Erreger verursacht werden.

Die Prävalenz der Pyelonephritis ist bei Frauen höher als bei Männern (Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. 2024). In einer Auswertung von Routinedaten einer Krankenkasse betrug die jährliche Inzidenz einer Pyelonephritis bei Frauen aller Altersgruppen 1 % (Männer 0,8 %) (Schmiemann et al. 2022; Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. 2024)

Beim Auftreten einer akuten Pyelonephritis ist die Klassifizierung in eine unkomplizierte und komplizierte Form bedeutend, da dies das Patientenmanagement bestimmt (Belyayeva and Jeong 2022). Während bei gesunden, immunkompetenten Patienten mit normaler Harnwegsanatomie und Nierenfunktion in der Regel akute unkomplizierte Pyelonephritiden auftreten, betrifft die akute komplizierte Pyelonephritis Patienten mit komplizierenden Faktoren, die ein hohes Risiko für einen schwerwiegenden Infektionsverlauf oder eine nachfolgende Urosepsis aufweisen (Frasetto 2022; Bonkat et al. 2022). Zu diesen Faktoren zählen relevante funktionelle (z. B. Niereninsuffizienz, Katheterassoziation) oder anatomische Anomalien (z. B. Schwangerschaft), Nierenfunktionsstörungen, Störungen der Immunabwehr (z. B. schlecht kontrollierter Diabetes, Humaner Immundefizienz-Virus) und weitere relevante Begleiterkrankungen (z. B. Obstruktionen) (Frasetto 2022; Belyayeva and Jeong 2022; Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. 2024; Glaeske and Schicktanz 2015). Demgegenüber betrifft die unkomplizierte Form beispielsweise nicht schwangere, prämenopausale Frauen ohne bekannte relevante urologische Anomalien oder Begleiterkrankungen (Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. 2024; Bonkat et al. 2022).

Die akute Pyelonephritis kann sowohl im ambulanten Bereich als auch im Krankenhaus auftreten. In den meisten Fällen ist eine Pyelonephritis ambulant zu behandeln (Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. 2024). Je nach Vorerkrankungen und klinischer Situation des Patienten sind auch schwere Verläufe wie z. B. eine Sepsis möglich, die ein entsprechend angepasstes Management erfordern. Die akuten komplizierten Pyelonephritiden umfassen eher Patienten mit im Krankenhaus erworbenen bakteriellen Infektionen (Belyayeva and Jeong 2022).

### Erregerspektrum

Der häufigste Erreger sowohl für unkomplizierte als auch für komplizierte Harnwegsinfektionen ist *Escherichia coli*. Bei komplizierten Harnwegsinfektionen sind weitere Erreger relevant wie *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *B-Streptokokken* (Abbildung 1) (Flores-Mireles et al. 2015).

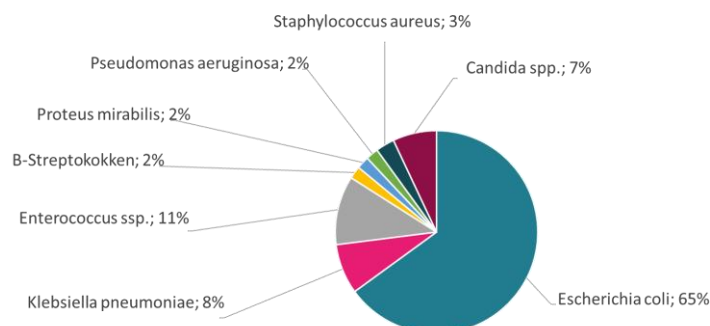


Abbildung 1: Häufigste Erreger von komplizierten Harnwegsinfektionen (Flores-Mireles et al. 2015)

Das zu erwartende Erregerspektrum bei komplizierten HWI ist dabei maßgeblich davon abhängig, unter welchen Umständen die Infektion erworben wurde (Bodmann). So ist z. B. das Erregerspektrum bei einer ambulant erworbenen erstmaligen komplizierten HWI dem Spektrum einer unkomplizierten akuten Pyelonephritis relativ ähnlich. Bei dieser sind *Escherichia coli*, gefolgt von *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae* die häufigsten Erreger. Seltener werden andere *Enterobacteriaceen* im Harn nachgewiesen (Bodmann).

Bei nosokomial erworbenen komplizierten Harnwegsinfektionen muss auch mit Erregern gerechnet werden, die gewöhnlich nicht Erreger von primären Harnwegsinfektionen sind, sondern meist erst sekundär als Folge einer Selektion oder Kolonisation in Erscheinung treten, wie z. B. *Pseudomonas aeruginosa* oder andere *Enterobacterales* als *Escherichia coli* (siehe auch Tabelle 3-6) (Bodmann; Tandogdu et al. 2014).

Bei Harnwegsinfektionen, die auf Intensivstationen erworben wurden, sind die häufigsten Erreger *Escherichia coli* gefolgt von *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella spp.* (Tabelle 3-2) (European Centre for Disease Prevention and Control 2023b).

Tabelle 3-2: Prozentualer Anteil der am häufigsten isolierten Mikroorganismen bei auf deutschen Intensivstationen erworbenen HWI 2019 (European Centre for Disease Prevention and Control 2023b)

Mikroorganismus	Häufigkeit in % (N=3.622)
<i>Escherichia coli</i>	33,6
<i>Enterococcus spp.</i>	20,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15,1
<i>Klebsiella spp.</i>	13,9
<i>Proteus spp.</i>	8,0
<i>Enterobacter spp.</i>	5,1
<i>Serratia spp.</i>	1,5
<i>Citrobacter spp.</i>	1,4
<i>Koagulase-negative Staphylokokken</i>	0,9

Liegen strukturelle Anomalien oder eine Katheterisierung vor, so ist es nicht ungewöhnlich, mehr als eine Spezies in der Urinkultur zu isolieren. Die vermehrte Verwendung von Kathetern und Instrumenten bei diesen Patienten prädisponiert sie für Harnwegsinfektionen, die durch gramnegative Stäbchen wie *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* und *Pseudomonas* verursacht werden. Bei Patienten mit *Diabetes mellitus* sind Infektionen durch *Klebsiella*, *Enterobacter* und *Candida* häufiger anzutreffen (Medina and Castillo-Pino 2019).

## Exkurs Betalaktamasen und Betalaktame

1965 wurden die ersten Betalaktamasen (BL) aus *Escherichia coli* (TEM-1; Temoneira – benannt nach dem Namen des Patienten, bei dem der erste Nachweis erbracht wurde) und *Klebsiella pneumoniae* (SHV-1; *sulphydryl reagent variable*) isoliert. Bekannte Resistenzmechanismen, die bald nach der Einführung von Betalaktam-Antibiotika in den 1960er Jahren auftraten, sind der Verlust von Porinen, d. h. den Eintrittspforten von Antibiotika in gramnegative Bakterien, sowie die Hochregulierung von Efflux-Systemen, durch welche die Antibiotika wieder aus der Bakterienzelle hinaustransportiert werden. Mit der Entwicklung der Cephalosporine der 3. Generation (3GC), wie Cefotaxim und Ceftazidim, konnten Betalaktamase-Bildner in den 1980er Jahren wirkungsvoll bekämpft werden.

Nur wenig später wurden jedoch resistente *Enterobacteriaceen* mit modifizierten Enzymen isoliert, die ein erweitertes Substratspektrum besitzen, sogenannte *Extended-Spectrum-Betalaktamasen* (ESBL). ESBL gehören zu den Serin-Betalaktamasen (Witte and Mielke 2003) und besitzen eine hohe Aktivität gegen Amino- und Acylureidopenicilline und in unterschiedlichem Maß auch gegen Cephalosporine wie Ceftazidim (parenteral, Gruppe 3b), Cefotaxim (parenteral, Gruppe 3a) und Cefpodoxim (oral, Gruppe 3). Davon ausgenommen sind Cephamycine (z. B. Cefoxitin).

1989 wurde CTX-M (*active on cefotaxime*, erstmals isoliert in München) entdeckt. Sie besitzt eine hohe hydrolytische Aktivität gegenüber Cefotaxim und ist zwischenzeitlich die häufigste Ursache der Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation (3GCR) bei *Enterobacteriaceen*.

In den Folgejahren und mit Einführung der Carbapeneme traten viele weitere Enzymgruppen auf. So werden zwischenzeitlich über zehn verschiedene strukturelle (evolutionäre) Typen ESBL-Enzyme kodierender Gene unterschieden wie TEM, SHV, CTX-M, VEB (*Vietnam extended-spectrum  $\beta$ -lactamase*), PER (*Pseudomonas extended resistant* bzw. nach den Initialen der Entdeckern: Patrice, Esthel, and Roger), OXA (*active on oxacillin*), SFO-1 (*Serratia fonticola*), BEL-1 (*Belgium extended  $\beta$ -lactamase*), BES-1 (*Brazil extended spectrum*), TLA-1 (benannt nach Tlahuicas Indianern) und GES (*Guiana-extended spectrum*) (Rastuti et al. 2023).

ESBL werden durch sogenannte *site-spezifische* Betalaktamase-Inhibitoren (BLI; Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam) gehemmt. Durch deren Einsatz konnte Resistenzen wirkungsvoll begegnet werden. Doch durch einfache Punktmutationen, infolge derer Aminosäuren in den Enzymen substituiert wurden, entwickelten die Bakterien Resistenzen gegen BL/BLI-Kombinationen, und es kam weltweit zu Selektionen und Ausbrüchen (French et al. 2017; Gniadkowski 2001).

Betalaktame, zu denen Penicilline, Cephalosporine, Monobactame und Carbapeneme zählen, üben einen bakteriziden Effekt aus und zeigen eine zeitabhängige Tötungskinetik. Aus diesem Grund gilt die Zeitdauer des Wirkstoffspiegels oberhalb der minimalen Hemmkonzentration ( $T > \text{MHK}$ ) als wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Betalaktam-Antibiotika. (Bodmann).

Betalaktamasen werden gemäß der Definition von *Ambler et al.* 1980 anhand ihrer Aminosäuresequenz in vier Klassen eingeteilt, welche wiederum zwei Arten von Beta-laktamasen zugeordnet werden (Ambler 1980; Pfeifer 2010): Serin-Betalaktamasen besitzen einen Serylrest im katalytischen Zentrum, der die Spaltung des Betalaktam-Ringes der Antibiotika bewirkt. Bei Metallo-Betalaktamasen wird die Hydrolyse durch Zinkionen katalysiert.

Einen Überblick über verschiedene Betalaktamase-Subtypen gibt Tabelle 3-3.

Tabelle 3-3: Überblick über die Einteilung der Betalaktamasen nach Ambler (Pfeifer 2010)

	β-Lactamase-Klasse	β-Lactamasen	Beispiele	Relevante Spezies	Resistenzen <sup>1</sup>
Serin-β-Lactamasen	<b>A</b>	Breitspektrum-β-Lactamasen	TEM-1, TEM-2 SHV-1, SHV-11	Enterobacteriaceae und Nonfermenter <sup>2</sup>	Ampicillin, Cephalotin
		ESBL TEM	TEM-3, TEM-52		Penicilline, 3. Gen. Cephalosporine
		ESBL SHV	SHV-5, SHV-12		
		ESBL CTX-M	CTX-M-1, CTX-M-15		
		Carbapenemasen	KPC		alle β-Lactame <sup>3</sup>
	<b>C</b>	Cephamicinasen chromosomal-kodiert	AmpC	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp.	Cephamicine (Cefoxitin), 3. Gen. Cephalosporine
		Cephamicinasen Plasmid-kodierte AmpC	CMY, DHA, FOX, ACC		Cephamicine (Cefoxitin), 3. Gen. Cephalosporine
	<b>D</b>	Breitspektrum-β-Lactamasen	OXA-1, OXA-9	Enterobacteriaceae	Oxacillin, Ampicillin, Cephalotin
		ESBL OXA	OXA-2, OXA-10		3. Gen. Cephalosporine
		Carbapenemasen OXA Carbapenemasen OXA	OXA-48 OXA-23, -24, -58	Enterobacteriaceae <i>A. baumannii</i>	Ampicillin, Imipenem alle β-Lactame <sup>3</sup>
Metallo-β-Lactamasen	<b>B</b>	Metallo-β-Lactamasen	VIM IMP	Enterobacteriaceae und Nonfermenter	alle β-Lactame <sup>3</sup>

#### Abkürzungen:

ACC: *Ambler class C*; CMY: *active on cephamycins*; CTX-M: *active on cefotaxime*, erstmals isoliert in München; DHA: entdeckt in Dhahran, Saudi Arabien; ESBL: *Extended-Spectrum-Betalaktamase*; FOX: *active on cefoxitin*; IMP: *active on imipenem*; KPC: *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase; OXA: *active on oxacillin*; SHV: *sulfhydryl reagent variable*; TEM: benannt nach dem ersten Patienten Temoneira; VIM: *Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*

1: Angegeben sind charakteristische Resistenzen, die z. T. für die Diagnostik genutzt werden; 2: Die Breitspektrum-Betalaktamasen TEM-1 findet man auch bei Nonfermentern (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) häufig; 3: breites Hydrolysespektrum inklusive der Carbapeneme.

Zur **Ambler-Klasse A** gehören die in *Enterobacteriaceen* nachgewiesenen Breitspektrum-Betalaktamasen TEM und SHV, die vermutlich daraus mutierten TEM- und SHV-ESBL sowie die CTX-M-Enzyme und Enzyme mit hydrolytischer Aktivität gegenüber Carbapenemen (KPC).

Die Resistenz gegen neuere Cephalosporine wie Cefixim, Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ceftazidim wird bei *Enterobacteriaceen* neben den ESBL vor allem durch die AmpC-Betalaktamasen (**Ambler-Klasse C**) verursacht. Sie vermitteln Resistenzen gegenüber allen

Betalaktamen außer Cefepim, Cefpirom (beide Cephalosporine der 4. Generation) und Carbapenemen (Imipenem, Meropenem, Ertapenem).

Die Betalaktamasen der **Ambler-Klasse D** werden wegen ihrer ursprünglich hohen hydrolytischen Aktivität gegen Oxacillin (in Deutschland nicht mehr auf dem Markt) und Cloxacillin (in Deutschland nur noch als Tierarzneimittel erhältlich) als OXA-Betalaktamasen bezeichnet. Neben einfachen Breitspektrum-Betalaktamasen mit einem TEM-1-ähnlichen Substratspektrum können einige OXA-Betalaktamasen auch Cephalosporine der 3. Generation hydrolysieren und sind durch Inhibitoren hemmbar (OXA-ESBL). Der in *Enterobacteriaceae* beschriebene Typ OXA-48 vermittelt Resistenz gegenüber Penicillinen (Ampicillin) und Carbapenemen, kann jedoch keine Cephalosporine der 3. Generation hydrolysieren (Boyd et al. 2022). Er tritt allerdings in etwa der Hälfte der Fälle in Kombination mit CTX-M auf, in etwa 15 % mit TEM und weiteren 10 % mit SHV, d. h. in 75 % der Fälle gemeinsam mit Betalaktamasen, welche wiederum Cephalosporine der 3. Generation deaktivieren (Dortet 2023). In den letzten Jahren gewannen zudem OXA-48-like-Varianten an Bedeutung (Mairi et al. 2018). Sie entstehen durch Nukleotid-Deletionen und sind schwer nachweisbar, weil sie oft nur eine geringe In-vitro-Resistenz gegenüber Carbapenemen aufweisen (Dabos et al. 2022; Boyd et al. 2022).

Dennoch können sie in vivo zum Versagen von Carbapenem-Therapien führen (Boyd et al. 2022). Zudem weisen sie eine erhöhte Hydrolyseaktivitäten gegenüber Cephalosporinen mit einer Oxyimino-Seitenkette auf, wie den 3GC Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim sowie dem Monobaktam Aztreonam (Stojanoski et al. 2021).

Metallo-Betalaktamasen bilden eine eigenständige Klasse (**Ambler-Klasse B**) und umfassen insbesondere die Enzyme VIM (*Verona integron-encoded metallo-β-lactamase*), NDM (Neu-Delhi-Metallo-Betalaktamase) und IMP (*active on imipenem*), die inzwischen auch in vielen enterobakteriellen Spezies (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*) verbreitet sind (Pfeifer 2010; Zowawi et al. 2015).

## Komplikationen und Risikofaktoren

### Risikofaktoren

In einer retrospektiven Kohortenstudie, die zwischen 2013 und 2014 an 20 Krankenhäusern in acht Ländern Europas und des Nahen Ostens durchgeführt worden war, wurden die Risikofaktoren für eine hohe Mortalität bei 981 hospitalisierten Patienten mit komplizierten HWI analysiert (Eliakim-Raz et al. 2019).

Die 30-Tage-Gesamtmortalität lag bei 8,7 %. Die wichtigsten Risikofaktoren waren Bettlägerigkeit, Alter, Malignome, Aufenthalt in einer medizinischen Versorgungseinrichtung, Hospitalisierung wegen einer anderen Erkrankung, septischer Schock und eine invasive mechanische Beatmung.

Differenziert nach Art der Infektion war die Mortalität bei Patienten mit katheterassoziierten HWI am höchsten (17,4 %), während sie bei Patienten mit Pyelonephritis bei 2 % lag (Tabelle 3-4). Unter den Patienten mit Pyelonephritis wiesen 27 % eine Bakteriämie auf gegenüber 19,7 % der Patienten mit Dauerkathetern und 15,7 % mit anderen komplizierten HWI. Patienten

mit Pyelonephritis erhielten häufiger eine adäquate empirische Antibiotikatherapie als Patienten mit katheterassoziierten HWI (64,3 % vs. 43 %,  $p < 0,005$ ) (Eliakim-Raz et al. 2019).

Tabelle 3-4: Mortalität nach Art der Harnwegsinfektion (Eliakim-Raz et al. 2019)

	<b>Gesamt cUTI (N=989 Episoden)</b>	<b>Pyelonephritis (N=198 Episoden)</b>	<b>Katheter- assoziierte HWI (N=340 Episoden)</b>	<b>Andere cUTI (N=451 Episoden)</b>
30-Tage-Mortalität	85/976 (8,7 %)	n. b.	n. b.	n. b.
Sterblichkeit im Krankenhaus	91 (9,2 %)	4 (2 %)	59 (17,4 %)	28 (6,2 %)
Mortalität zwei Monate nach Krankhauserlassung	36/989 (3,6 %)	2 (1 %)	22 (6,5 %)	12 (2,7 %)
n. b.: nicht berichtet				

### **Blasenkatheter**

2022 waren 63,1 % der nosokomialen Harnwegsinfektionen mit einem Katheter assoziiert (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2023). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Dauer einer Harnblasen-Katheterisierung den Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer nosokomialen Harnwegsinfektion darstellt (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2023). Durch einen Blasenkatheter werden die natürlichen Abwehrmechanismen des Körpers gestört, und er bietet Mikroorganismen damit eine günstige Eintrittspforte. Während die äußere Oberfläche meist durch die endogene Flora des Patienten besiedelt wird, wird die innere Oberfläche häufig bei Diskonnektion des Kathetersystems kontaminiert (Lewalter and Lemmen 2020).

Zwischen 12 % und 16 % aller Krankenhauspatienten erhalten während ihres Krankenhausaufenthaltes einen Blasenverweilkatheter (Robert Koch-Institut 2015).

Pro 1.000 Blasenkatheter-Tage ist in Abhängigkeit vom Typ der Intensivstation mit 2,6–4,6 Infektionen zu rechnen, die mit der Anwendung eines Blasenkatheters assoziiert sind (Tabelle 3-5) (Geffers et al. 2002).

Tabelle 3-5: Blasenkatheter-assoziierte Harnwegsinfektions-Rate nach Art der Intensivstation (Geffers et al. 2002)

<b>Intensivstationstyp</b>	<b>Blasenkatheter-assoziierte HWI-Rate (pro 1.000 Blasenkatheter-Tage)</b>
Interdisziplinär	2,6
Internistisch	3,7
Chirurgisch	4,6



Bei Patienten mit einem Blasenkatheter über die Dauer von 2–10 Tagen kommt es in bis zu 26 % der Fälle zum Auftreten einer Bakteriurie (Saint 2000).

Die tägliche Inzidenz einer neu erworbenen Bakteriurie bei transurethral katheterisierten Patienten liegt zwischen 3–10 %. Der transurethrale Dauerkatheter ist somit der bedeutendste Risikofaktor für aufsteigende Harnwegsinfektionen wie Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, Zystitis, Pyelonephritis, Bakteriämie und Urosepsis (Mielke and Ruscher 2015).

Jede vierte dieser Bakteriurien (24 %) geht mit Symptomen einher, und bei 3,6 % ist mit dem Auftreten einer Urosepsis zu rechnen (Saint 2000).

### **Resistenzen**

Ein zentraler Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität sind Resistenzen. Studien bei Infektionen, die durch Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* verursacht werden, zeigen ein etwa zwei- bis fünffach höheres Sterberisiko im Vergleich zu Infektionen, die auf Carbapenem-empfindliche Stämme zurückzuführen sind (Patel et al. 2008; Borer et al. 2009; Paniagua-García et al. 2024). In einer spanischen Studie verstarben innerhalb von 30 Tagen über 11 % der Patienten mit komplizierten HWI und multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa* bzw. *Extended-Spectrum-Betalaktamase (ESBL)*-produzierenden *Klebsiella pneumoniae*. Die 90-Tage-Mortalität betrug 24 % (Sendra et al. 2022).

Eine europäische Studie, die zwischen März 2016 und November 2018 in 50 Kliniken durchgeführt worden war, ergab bei Patienten mit Carbapenem-resistenten *Enterobacterales* (CRE) eine 30-Tage-Mortalität von 18 % (24/133) gegenüber 8,3 % bei Patienten mit Carbapenem-empfindlichen Erregern (11/133;  $p=0,032$ ) und 5,5 % bei nicht infizierten Personen (22/399). Die Carbapenemase-Gene, die in den resistenten Isolaten gefunden wurden, kodierten in 112 Isolaten (47,6 %) für OXA-48-Enzyme, in 84 (35,7 %) für *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase (KPC) und in 44 (18,7 %) für Metallo-Betalaktamasen (MBL); bei 13 Isolaten wurde mehr als ein Carbapenemase-Gen gefunden (Paniagua-García et al. 2024).

Das Risiko für eine Infektion mit Carbapenemase-resistenten *Enterobacterales* ist dabei insbesondere durch eine vorangegangene Kolonisation oder Infektion mit CRE, einen Blasenkatheter und die Gabe von Breitspektrumantibiotika gegen gramnegative Erreger erhöht (Pérez-Galera et al. 2023).

### **Diabetes mellitus**

Patienten mit eingeschränkter Immunreaktion, wie Patienten mit Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen im Endstadium und Organtransplantationen, insbesondere Nierentransplantationen, gehören zu den am schwierigsten zu behandelnden Patientengruppen mit komplizierten HWI (Marantidis and Sussman 2023).

Diabetes-mellitus-Patienten entwickeln im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger eine schwere Harnwegsinfektion. Bei Patienten mit Diabetes waren ein Alter von über 60 Jahren, chronische Antibiotikaeinnahme, mehr als sechs Arztkontakte im Vorjahr,

Krankenhausaufenthalte im Vorjahr und Harninkontinenz unabhängig voneinander mit schweren Harnwegsinfektionen assoziiert. In einer anderen Studie wurde festgestellt, dass die höhere Morbidität bei Patienten mit Diabetes mellitus und komplizierten HWI durch die höhere Prävalenz kardiovaskulärer Morbidität und das höhere Alter erklärt werden kann. Zudem haben Patienten, die *sodium glucose linked transporter 2* (SGLT2)-Hemmer einnehmen, ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen und mykotische Genitalinfektionen, was wahrscheinlich auf den erhöhten Glukosegehalt im Urin zurückzuführen ist (Marantidis and Sussman 2023).

### ***Chronische Nierenerkrankungen***

Auch bei chronischen Nierenerkrankungen (*chronic kidney disease* [CKD]) besteht nachweislich ein höheres Risiko für Harnwegsinfektionen, was vermutlich auf den Verlust antimikrobieller Eigenschaften im Urin, eine leichte Immunsuppression bei Anämie und die Hemmung der schützenden Schleimhautproduktion im Urothel zurückzuführen ist. Am stärksten korreliert dies bei Patienten mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung, von denen 21–75 % im Laufe ihres Lebens an einer Harnwegsinfektion erkranken (Marantidis and Sussman 2023). Diese Patienten können eine Pyonephrose und Pyozysten entwickeln, bei denen sich die Zysten infizieren. Darüber hinaus ergab eine bevölkerungsbezogene Kohortenstudie mit fast 80.000 Patienten mit Diabetes mellitus und CKD, dass Patienten mit höheren *Frailty*-Scores zur Beurteilung der Gebrechlichkeit ein höheres Risiko für die Entwicklung von Harnwegsinfektionen haben, und dass eine schwerere *Frailty* tendenziell mit einer höheren Sepsisrate einhergeht (Marantidis and Sussman 2023).

### ***Nierentransplantat-Empfänger***

Bei Empfängern von Nierentransplantaten sind Infektionen ebenfalls mit einer höheren Morbidität und Mortalität verbunden. Die 1-Jahres-Sterblichkeit aufgrund infektiöser Komplikationen bei Nierentransplantat-Empfängern liegt zwischenzeitlich dennoch bei weniger als 5 %, nachdem sie in der Vergangenheit bei fast 50 % lag, was vor allem auf Fortschritte bei den Operationstechniken und der postoperativen Versorgung zurückzuführen ist (Sabih and Leslie 2023). Harnwegsinfektionen machen jedoch immer noch etwa 40–50 % aller infektiösen Komplikationen bei diesen Patienten aus (Marantidis and Sussman 2023).

Harnwegsinfektionen sind im ersten Jahr nach der Transplantation am häufigsten und treten in dieser Zeit bei etwa 25 % der Transplantatempfänger auf. Bei etwa 7 % der Nierentransplantat-Empfänger kommt es zu rezidivierenden Harnwegsinfektionen, die mit einem erhöhten Risiko einer mehrfachen Antibiotikaresistenz, eines Transplantatversagens und von Tod einhergehen. Aufsteigende Harnwegsinfektionen mit frühem Fortschreiten zu einer Pyelonephritis sind bei Nierentransplantat-Empfängern häufiger, da sie sehr kurze Harnleiter haben und ihnen oft ein wirksamer Mechanismus zur Verhinderung des Rückflusses fehlt (Marantidis and Sussman 2023).

Die Häufigkeit der akuten Pyelonephritis scheint auch mit der Häufigkeit von Abstoßungs-episoden und wiederkehrenden Harnwegsinfektionen im Zusammenhang zu stehen. Obwohl die akute Pyelonephritis inzwischen weniger oft tödlich verläuft, ist sie nachweislich ein Risikofaktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Nierentransplantat-Empfängern.

Daher sind eine rasche Diagnose und Behandlung entscheidend zum Erhalt der Transplantatfunktion. Um diese Verschlechterung der Transplantatfunktion zu verhindern, führen viele Transplantationszentren ein Screening auf asymptomatische Bakteriurie durch und wenden in den ersten sechs Monaten nach der Transplantation eine antimikrobielle Prophylaxe an. Diese Langzeitprophylaxe verringert nachweislich das Risiko einer Sepsis und Bakteriämie durch die Verwendung von Trimethoprim-Sulfamethoxazol, allerdings gibt es keinen Konsens über das Therapieschema. In einer bereits anfälligen Population kann diese Prophylaxe zu einer antimikrobiellen Resistenz führen. Man geht davon aus, dass fast 10 % der Patienten vor der Transplantation mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) kolonisiert sind, was eine Herausforderung für die Behandlung darstellt, wenn Patienten nach der Transplantation auf der Intensivstation septisch werden (Sabih and Leslie 2023).

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die Art der Immunsuppression das Risiko für Harnwegsinfektionen erhöht. Azathioprin, Mycophenolatmofetil und Antithymozyten-Globulin werden alle mit einer höheren Rate an Harnwegsinfektionen in Verbindung gebracht, andere Wirkstoffe wie Calcineurin-Inhibitoren und Everolimus hingegen nicht. Diverse Untersuchungen zeigen, dass Infektionen eher in der ersten Zeit nach der Transplantation auftreten, wobei die gemeldeten Infektionsraten in den ersten drei Monaten bis zu 30 % betragen (Marantidis and Sussman 2023).

### ***Schwangerschaft***

Eine weitere Risikogruppe sind Schwangere. Zwischen 2–7 % der schwangeren Frauen entwickeln eine asymptomatische Bakteriurie, in der Regel zu Beginn der Schwangerschaft (Sabih and Leslie 2023). In einer Stichprobe von 41.869 US-amerikanischen Frauen lag die Gesamtprävalenz der gemeldeten Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft sogar bei 18 % und schwankte zwischen 11–26 % je nach Studienstandort (Johnson et al. 2021). Bei Frauen mit früheren Harnwegsinfektionen, Diabetes, einer größeren Anzahl früherer Entbindungen und einem niedrigeren sozioökonomischen Status ist das gesundheitliche Risiko für die Mutter und insbesondere das Kind erhöht. Ohne Behandlung kommt es in bis zu 35 % der Fälle während der Schwangerschaft zu einer symptomatischen Harnwegsinfektion und/oder Pyelonephritis. Die meisten Studien deuten darauf hin, dass eine unbehandelte Bakteriurie während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie und perinatale Sterblichkeit verbunden ist. Eine Pyelonephritis kann insbesondere mit Frühgeburten assoziiert sein und erfordert in der Regel einen Krankenhausaufenthalt (Sabih and Leslie 2023).

### ***Rezidive***

Eine unzureichende Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen erhöht die Wahrscheinlichkeit eines frühen Wiederauftretens oder sogar eines völligen Scheiterns der Therapie. Die Infektion kann sich auf andere Organe ausbreiten, einen Abszess oder Bakteriämien verursachen oder sich zu einer Sepsis entwickeln (Sabih and Leslie 2023).

*Babich et al.* untersuchten in einer multinationalen, multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie, die in Europa und dem Nahen Osten durchgeführt wurde, 742 Patienten, die in den Jahren 2013–2014 aufgrund von komplizierten HWI hospitalisiert waren (Babich et al. 2021). Der primäre Endpunkt der Studie war die Rehospitalisierung nach dem ersten Krankenhausaufenthalt. Mehr als die Hälfte der Patienten wurde wegen einer Infektion erneut aufgenommen (57,1 %), wobei rezidivierende komplizierte HWI die häufigste Ursache für eine erneute Aufnahme waren (46,4 %). Die Anlage eines Blasenkatheters (*Odds Ratio* [OR] 1,62; 95 %-Konfidenzintervall, KI [1,07; 2,45]) bzw. einer perkutanen Nephrostomie (OR 3,68; 95 %-KI [1,67; 8,13]) waren die Hauptgründe für das Wiederauftreten der komplizierten HWI.

## Therapie

Es besteht internationaler Konsens, dass bei Verdacht auf eine komplizierte HWI vor Einleitung der Antibiotikatherapie grundsätzlich eine Urinkultur indiziert ist, da wegen des breiteren Erregerspektrums und der nicht immer vorhersehbaren Resistenzsituation immer die Möglichkeit der Therapieanpassung an das mikrobiologische Testergebnis gegeben sein muss (Bodmann).

Die internationalen Empfehlungen für die Behandlung von komplizierten HWI differieren jedoch stark, wobei die Unterschiede nicht ausschließlich auf Unterschiede in der Resistenzlage zurückgeführt werden können (Rando et al. 2022; Caron et al. 2018; National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018; Cueto et al. 2017; Società Italiana di Urologia 2015; Bodmann; Bonkat et al. 2022; Marantidis and Sussman 2023).

Die ESCMID-Leitlinien empfehlen zur Behandlung für komplizierte HWI Aminoglykoside, insbesondere Plazomycin (obwohl dieses Medikament derzeit nicht vermarktet wird), Co-Trimoxazol und intravenöses Fosfomycin. Die *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) sieht bei komplizierten HWI und Pyelonephritis Meropenem in hoher Dosierung als Mittel der ersten Wahl oder ein Aminoglykosid als eine Alternative. Die *Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology* (SEIMC) empfiehlt für Hochrisikopatienten Aminoglykoside und Fosfomycin (Cantón and Ruiz-Garbajosa 2023).

In Deutschland hat die Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) eine Leitlinie entwickelt, in der Therapieempfehlungen auch zu komplizierten HWI und AP gegeben werden. Die S2k-Leitlinie zur „Kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen“ war jedoch nur bis 30.11.2022 gültig und ist derzeit noch in Überarbeitung (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/082-006>).

Ein indikationsspezifisches Leitlinienvorhaben „S3-Leitlinie Komplizierte Harnwegsinfektionen bei Frauen und Männern“ wurde durch die Deutsche Fachgesellschaft für Urologie e.V. (DGU) angemeldet (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-060>). Eine Veröffentlichung der Leitlinie wird 2026 erwartet. Die Notwendigkeit der Leitlinie wird begründet mit der potenziellen Schwere der Erkrankung sowie mit der Zunahme an Antibiotikaresistenzen.

Im Folgenden wird daher entsprechend dem Vorgehen des G-BA in der Bewertung von Dalbavancin, Eravacyclin und Ceftazidim/Avibactam auf die Leitlinie der PEG zur kalkulierten Antibiotikatherapie Bezug genommen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2023, 2022f, 2022e).

### **Komplizierte HWI und AP**

Für die parenterale Initialtherapie erstmals ambulant erworbener komplizierter HWI eignen sich gemäß der Leitlinie Cephalosporine der Gruppe 3a, Fluorchinolone und Aminopenicilline/Betalaktamase-Inhibitoren (BLI). Bei Risikofaktoren für multiresistente Erreger (z. B. vorangegangene antibakterielle Therapien und nosokomiale Infektionen) können Antibiotika wie Cephalosporine/BLI (Cefolozan/Tazobactam; Ceftazidim/Avibactam) oder ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) eingesetzt werden (Bodmann).

Cefolozan/Tazobactam ist zudem wirksam gegen ESBL-positive *Enterobacterales*, jedoch nicht gegen AmpC- und Carbapenemase-bildende Stämme (Bodmann).

Ertapenem ist allerdings in Europa nicht für HWI und AP zugelassen (Infectopharm Oktober 2022).

Bei Patienten mit nosokomial erworbenen bzw. katheterassoziierten HWI kommen Cephalosporine der Gruppe 3b, einschließlich der Cephalosporin/BLI-Kombinationen Cefotolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam, oder der Gruppe 4 (Cefepim), Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 (lokale *Escherichia coli*-Resistenz beachten) und Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) in Frage (Bodmann).

Eine Übersicht zu den Empfehlungen findet sich in Tabelle 3-6.

Tabelle 3-6: Therapieempfehlungen der PEG (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V) zu akuter Pyelonephritis und komplizierten, nosokomialen bzw. katheterassoziierten Harnwegsinfektionen (Bodmann)

Tabelle 8.1: Empfehlungen zur empirischen parenteralen Antibiotika-Initialtherapie bei Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes (Antibiotika nach Gruppen)					
Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer (parenteral und oral)	EG
Akute unkomplizierte Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	Ciprofloxacin	2x 0,4g	5–7 Tage <sup>4</sup>	A
	<i>Proteus mirabilis</i>	Levofloxacin	1x 0,75g		A
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxim	3x 2g		A
	Andere Enterobacteriaceae	Ceftriaxon <sup>1,3,6</sup>	1x 1–2g		A
	<i>S. saprophyticus</i> (selten)	Ceftazidim <sup>2</sup>	3x 2g		A
		Piperacillin/Tazobactam <sup>1,3</sup>	3x 2,5–4,5g		A
		Cefepim <sup>1,3</sup>	2x 1–2g		B
		Ceftolozan/Tazobactam	3x 1,5g		B
		Ceftazidim/Avibactam	3x 2,5 g		B
		Gentamicin	1x 5 mg/kg		B
		Amikacin <sup>3</sup>	2x 7,5 mg/kg		B
			1x 15 mg/kg		
		Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g		C

Tabelle 8.1: Empfehlungen zur empirischen parenteralen Antibiotika-Initialtherapie bei Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes (Antibiotika nach Gruppen)							
Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer (parenteral und oral)	EG		
Harnwegsinfektionen – Kompliziert – Nosokomial – Katheter-assoziiert	<i>E. coli</i>	Ciprofloxacin <sup>1</sup>	2x 0,4 g	Bis 3–5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors	A		
	<i>Klebsiella spp.</i>	Levofloxacin	1x 0,75 g		A		
	<i>Proteus spp.</i>	Cefotaxim	3x 2 g		A		
	<i>Enterobacter spp.</i>	Ceftriaxon <sup>1,3,6</sup>	1x 1–2 g		A		
	Andere Enterobacteriaceae	Ceftazidim <sup>2</sup>	3x 2 g		A		
	<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin/Tazobactam <sup>1,3</sup>	3x 2,5–4,5g		A		
	Enterokokken	Cefepim <sup>1,3</sup>	2x 1–2 g		B		
	Staphylokokken		Ceftolozan/Tazobactam	3x 1,5 g		B	
			Ceftazidim/Avibactam	3x 2,5 g		B	
			Ertapenem	1x 1 g		B	
			Imipenem/Cilastatin <sup>1</sup>	3–4x 1g		B	
			Meropenem <sup>1</sup>	3x 1–2 g		B	
			Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g		C	
		Spektrumserweiterung bei Urosepsis ggf. Kombinationstherapie mit		Gentamicin	1x 5 mg/kg		B
				Ciprofloxacin <sup>1,5</sup>	2x 0,4 g		B
	Levofloxacin <sup>5</sup>		1x 0,75 g		B		

### ESBL

Betalaktame spielen damit bei komplizierten HWI und AP eine zentrale Rolle und sind generell die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe zur Behandlung bakterieller Infektionen (Ludwig et al. 2022). Ihr therapeutischer Nutzen gegen gramnegative Erreger ist jedoch durch die zunehmende Verbreitung von ESBL bedroht, die eine Resistenz gegen praktisch alle Betalaktame, einschließlich der wichtigen Cephalosporine der 3. (Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefotaxim) und 4. Generation (Cefepim), aber nicht gegen Carbapeneme, vermitteln (Bundesregierung 2015).

Bei Infektionen durch ESBL-bildende *Enterobacteriaceen* stehen derzeit Betalaktamase-Inhibitoren (Avibactam, Clavulansäure, Tazobactam) in fixer Kombination mit einem Penicillin (Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam) oder Cephalosporin (Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam) sowie Temocillin, Carbapeneme (Ertapenem [nicht für UTI/AP zugelassen], Imipenem/Cilastatin, Meropenem), Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin (nicht für HWI/AP zugelassen) zur Verfügung (Bodmann) (Tabelle 3-7).

Insbesondere die Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam schwindet bei diesen Erregern. Nur noch ca. 70 % bei *Escherichia coli*, 3GCR, und unter 50 % bei *Klebsiella pneumoniae*, 3GCR, sind sensibel, wobei Cefepim/Enmetazobactam gegenüber Piperacillin/Tazobactam in der Studie ALLIUM im primären Endpunkt „Gesamtbehandlungserfolg“ (klinische Heilung und mikro-biologische Eradikation) überlegen war (Kaye et al. 2022).

Die Empfehlungen enthalten außerdem eine nicht zugelassene Substanz (Ertapenem) und mit Temocillin ein schwer verfügbares Antibiotikum.

Tabelle 3-7: Therapieempfehlungen der PEG (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.) bei Infektionen durch ESBL-bildende *Enterobacteriaceen* (Bodmann)

Tabelle 16.2: Therapieempfehlungen bei Infektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae				
Diagnose	Therapieempfehlung	Dosierung/Tag	Therapiedauer	EG
Pneumonie	Meropenem oder	3x 1–2 g	7–14 Tage	A
	Imipenem	3–4x 1 g		A
	jeweils ggf. plus Fosfomycin oder	3x 4–8 g		A
	Temocillin*	2–3x 2 g		B
Sepsis	Meropenem oder	3x 1–2 g	7–10 Tage	A
	Imipenem	3–4x 1 g		A
	jeweils ggf. plus Fosfomycin oder	3x 4–8 g		A
	Temocillin*	2–3x 2 g		B
Intraabdominelle Infektion	Meropenem oder	3x 2 g	7–10 Tage	A
	Imipenem oder	3–4x 1 g		A
	Ertapenem oder	1x 2 g		B
	Tigecyclin oder	Anfangsdosis: 200 mg Danach: 100 mg alle 12 h		A
	Ceftolozan/Tazobactam oder	3x 1,5–3 g		B
Temocillin*	2–3x 2 g	B		
Komplizierte Harnwegsinfektion	Ertapenem oder	1x 2 g	Bis 3–5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors	A
	Piperacillin/Tazobactam oder	4x 4,5 g		B
	Ceftolozan/Tazobactam oder	3x 1,5 g		B
	Temocillin*	2–3x 2 g		B

EG: Empfehlungsgrad

\* in Deutschland und Österreich nur über die internationale Apotheke zu beziehen

Die Behandlungsmöglichkeiten für Infektionen, die durch ESBL-produzierende Erreger verursacht werden, sind somit begrenzt, und erfordern den Einsatz von Carbapenemen (Gibble et al. 2015; Gutiérrez-Gutiérrez and Rodríguez-Baño 2019), welche früher als letzte Therapieoption galten (Papp-Wallace et al. 2011).

### Prophylaxeoptionen

Die häufigste Ursache nosokomialer Harnwegsinfekte sind Blasenkatheter. Harnwegskatheter-assoziierte Infektionen lassen sich reduzieren, indem jede Anlage eines Harnwegskatheters eine gut begründete Indikation erfordert. Die Katheterisierung sollte unter aseptischen Bedingungen erfolgen, wobei ausschließlich sterile und geschlossene Harndrainagesysteme verwendet werden sollten. Ein Blasenkatheter sollte so lange liegen bleiben, wie er funktionstüchtig ist, und unnötige Manipulationen am Kathetersystem sollten vermieden werden. Sofern keine Notwendigkeit für einen Harnwegskatheter mehr vorliegt, sollte er zeitnah entfernt werden. Eine antibiotische Prophylaxe wird aufgrund der Resistenzsituation nicht empfohlen (Robert Koch-Institut 2015). Weitere Empfehlungen zur Prophylaxe – insbesondere in Krankenhäusern – geben die einschlägigen Fachbücher zur Hygiene. (Dettenkofer et al. 2020)

Unter den Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen gibt es neben den externen Faktoren - und damit durch geeignete Präventionsmaßnahmen verhütbaren bzw. beeinflussbaren Infektionsrisiken - auch immanente und damit nicht beeinflussbare Risikofaktoren. Eine komplette Vermeidung von Harnwegsinfekten ist daher nicht möglich (Walger et al. 2013).

### 3.2.1.2 Nosokomiale Pneumonien

#### Definitionen

##### *Nosokomiale Pneumonien*

Die nosokomiale Pneumonie zählt zu den häufigsten und auch folgenreichsten nosokomialen Infektionen in Europa (Rademacher et al. 2024; Cassini et al. 2016). Häufig werden nosokomiale Pneumonien weiter differenziert nach im Krankenhaus erworbenen Pneumonien (*hospital-acquired pneumonia* [HAP]), beatmungsassoziierten Pneumonien (*ventilator-associated pneumonia* [VAP]) sowie früh (*early onset*) und später auftretenden (*late onset*) Pneumonien (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Einteilung und Definition der nosokomialen Pneumonie (HAP) einschließlich beatmungsassoziiierter Pneumonie (VAP) (Rademacher et al. 2024)

<b>Begriff</b>	<b>Definition</b>
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie - HAP ( <i>hospital-acquired pneumonia</i> )	Später als 48 Stunden nach Aufnahme in ein Krankenhaus auftretende Pneumonie.
<b><i>Subgruppen der HAP</i></b>	
Beatmungsassoziierte Pneumonie - VAP ( <i>ventilator-associated pneumonia</i> )	Eine während einer maschinellen Beatmung über Endotrachealtubus oder Tracheostoma erworbene Pneumonie.  (Eine Pneumonie, die sich während einer nicht-invasiven Beatmung entwickelt, zählt nicht zu den VAP.)
<i>Early onset</i> HAP (bzw. VAP)	Eine frühestens 49 Stunden bis maximal Tag 4 nach Aufnahme in ein Krankenhaus/nach Beginn einer invasiven Beatmung auftretende HAP/VAP.
<i>Late onset</i> HAP (bzw. VAP)	Eine ab Tag 5 nach Aufnahme in ein Krankenhaus/nach Beginn einer invasiven Beatmung auftretende HAP/VAP.

In epidemiologischen Untersuchungen werden die Pneumonien und die Infektionen der unteren Atemwege meist zusammengefasst, da die im Rahmen der Erhebung zur Verfügung stehenden Informationen eine exakte Unterscheidung nicht immer ermöglichen (Rademacher et al. 2024). So liegt der Anteil an Pneumonien/Infektionen der unteren Atemwege unter allen nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen bei über 40 % (European Centre for Disease Prevention and Control 2023c), und eine Erhebung aus 2016 dokumentiert die Pneumonie/Infektion der unteren Atemwege für Deutschland als häufigste nosokomiale Infektion (Behnke et al. 2017).

##### ***Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP)***

Eine im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP) ist eine Infektion, die bei Aufnahme in das Krankenhaus noch nicht bestand. Zur Abgrenzung gegenüber den ambulant erworbenen Pneumonien (*community acquired pneumonia* [CAP]) wird meist zusätzlich eine Zeitgrenze zwischen Aufnahme ins Krankenhaus und Auftreten der ersten Infektionszeichen definiert



(Tabelle 3-8). Die nosokomiale Pneumonie ist definiert als eine später als 48 Stunden nach Aufnahme in ein Krankenhaus auftretende Pneumonie (Rademacher et al. 2024).

Generell wird eine Pneumonie als HAP definiert, wenn sich die Pneumonie später als 48 Stunden nach Aufnahme entwickelt (Ewig et al. 2021) und kommt daher auch in der HAP-Leitlinie zur Anwendung. Eine solche pauschale Zeitgrenze berücksichtigt zwar nicht die unterschiedlichen Inkubationszeiten der verschiedenen Erreger, verspricht aber innerhalb von Surveillance-Systemen oder bei der Durchführung von Studien eine praktikable Möglichkeit der einheitlichen Datenerfassung (Rademacher et al. 2024).

Das Infektionsschutzgesetz (IfSG), welches die Meldepflicht für nosokomiale Infektionsausbrüche konkretisiert, verwendet jedoch im Gegensatz dazu keine zeitliche Grenze. Eine nosokomiale Infektion wird dort definiert als „*eine Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen als Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder ihrer Toxine, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme steht, soweit die Infektion nicht bereits vorher bestand*“ (§2 Infektionsschutzgesetz) (Robert Koch-Institut 2024d).

### ***Beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP)***

Im Fall der beatmungsassoziierten Pneumonie handelt es sich um eine Pneumonie, die sich in Folge einer maschinellen Beatmung entwickelt (Rademacher et al. 2024). Gemäß der Surveillance-Systeme *National Healthcare Safety Network* (NHSN) in den USA und Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) in Deutschland wird eine HAP als VAP definiert, wenn vor der Pneumonie an mindestens 3 Kalendertagen eine maschinelle Beatmung über einen Endotrachealtubus oder ein Tracheostoma erfolgte (Rademacher et al. 2024). Mindestens ein Drittel aller HAP sind nach Literaturangaben VAP, entwickeln sich also im Verlauf einer maschinellen Beatmung (European Centre for Disease Prevention and Control 2023c; Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2023). So waren 2022 in Deutschland 33 % aller nosokomialen Pneumonien mit einer maschinellen Beatmung assoziiert (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2022). Da sich entsprechende Präventionsmaßnahmen im Zusammenhang mit dem (Beatmungs-) Gerät ergeben, kann die Ermittlung der VAP-Häufigkeit wichtige Hinweise zur Prävention liefern. Zudem ist im Vergleich zur CAP oder der nicht beatmungsassoziierten HAP aufgrund der Ätiologie grundsätzlich mit einer höheren Morbidität und Mortalität zu rechnen. Vor allem unterscheidet sich aber das Erregerspektrum, welches für Diagnostik- und Therapieentscheidungen berücksichtigt werden muss (Rademacher et al. 2024).

### ***Weitere Gruppen der nosokomiale Pneumonie***

Um das zu erwartende Erregerspektrum zu präzisieren, können HAP und VAP weiter in *early onset* und *late onset* unterschieden werden, wobei hier unterschiedliche Zeitgrenzen (zwischen >3 bis  $\geq 7$  Tagen) in der Literatur herangezogen werden (Rademacher et al. 2024). Im Update der aktuellen S3-Leitlinie nosokomialer Pneumonien wird auf diese Differenzierung verzichtet. Alternativ werden verschiedene Risikofaktoren für das Vorliegen multiresistenter Erreger (MRE) definiert, zu denen die *late onset* HAP ( $\geq 5$  Tage nach Hospitalisation) gehört.

Ferner existieren weitere HAP-Subgruppen wie z. B. die beatmungspflichtige HAP oder die mit einer nicht-invasiven Beatmung assoziierte HAP, die in der Leitlinie mit zu den HAP gezählt wird (Rademacher et al. 2024).

### Erregerspektrum

Die häufigsten Erreger nosokomialer Pneumonien sind Bakterien, darunter insbesondere aerobe und fakultativ anaerobe gramnegative Stäbchenbakterien (*Enterobacterales* und *Pseudomonas aeruginosa*). Bei den grampositiven Erregern dominieren *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Bakterielle Infektionserreger der nosokomialen Pneumonie (Rademacher et al. 2024)

<b>Patienten ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger oder <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterobacterales (z. B.)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Escherichia coli</i></li> <li>○ <i>Klebsiella</i> spp.</li> <li>○ <i>Enterobacter</i> spp.</li> </ul> </li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> </ul>
<b>Zusätzlich bei Patienten mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger oder <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistente Enterobacterales (z. B. ESBL-Bildner)</li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>
Seltener:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Acinetobacter baumannii</i></li> <li>• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></li> </ul>
ESBL: <i>Extended-Spectrum</i> -Betalaktamase

Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance nosokomialer Infektionen (NRZ) liefert Daten zum Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie in Deutschland (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2023). Die Daten zeigen, dass *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* sowohl bei nicht invasiv als auch invasiv beatmeten Patienten überwiegen und Pilze und Viren nur selten als Erreger identifiziert werden (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Bakterielle Infektionserreger der nosokomialen Pneumonie; nach KISS 2018-2022 (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2023)

Erregerspektrum bei Atemwegsinfektionen nicht invasiv beatmeter (NIV) Patienten	Erregerspektrum bei Atemwegsinfektionen invasiv beatmeter (INV) Patienten
Bakterien 56,8 % 45,7 % gramnegativ; 16,2 % grampositiv 3MRGN 2,3 %, 4MRGN 1,0 %	Bakterien 79,2 % 66,5 % gramnegativ; 21,7 % grampositiv 3MRGN 4,6 %, 4MRGN 1,5 %
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i> 11,4 % (davon 1,8 % MRSA)</li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i> 8,6 % (davon 0,5 % 3MRGN)</li> <li>• <i>Escherichia coli</i> 11,2 % (davon 0,9 % 3MRGN)</li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 7,4 % (davon 0,9 % 4MRGN)</li> <li>• <i>Enterobacter cloacae</i> 3,4 % (davon 0,1 % 3MRGN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i> 17,0 % (davon 1,9 % MRSA)</li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i> 12,1 % (davon 1,0 % 3MRGN)</li> <li>• <i>Escherichia coli</i> 13,8 % (davon 1,3 % 3MRGN)</li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 13,3 % (davon 0,9 % 4MRGN)</li> <li>• <i>Enterobacter cloacae</i> 5,1 % (davon 0,2 % 3MRGN)</li> </ul>
Pilze 5,6 %	Pilze 5,3 %
Viren 1,4 %	Viren 0,4 %
3MRGN: 3-fach multi-resistente gramnegative Stäbchen; 4MRGN: 4-fach multi-resistente gramnegative Stäbchen	

Das Erregerspektrum und deren Verteilung aus dem KISS spiegeln sich auch in den Ergebnissen des *ECDC Surveillance Reports 2016* (European Centre for Disease Prevention and Control 2018b) und den Daten aus westeuropäischen Krankenhäusern wider, die im Rahmen der weltweiten SENTRY-Studie (Sader et al. 2021) erhoben wurden (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie in verschiedenen geographischen Regionen; nach (Rademacher et al. 2024)

Erreger	SENTRY 2016-2019		NRZ 2017-2021		ECDC ICU 2018	
	West-Europa	USA	Ost-Europa	VAP	Deutschland	Europa
<i>Staphylococcus aureus</i>	20,1 %	27,3 %	9,1 %	17,14 %	19,8 %	17,8 %
<i>Klebsiella spp.</i>	---	---	---	17,7 %	19,5 %	16,1 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9,2 %	8,1 %	19,3 %	11,7 %	---	---
<i>Escherichia coli</i>	12,7 %	6,4 %	6,1 %	13,6 %	16,5 %	13,3 %
<i>S. marcescens</i>	4,3 %	4,3 %	2,3 %	---	---	---
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20,6 %	24,3 %	27,2 %	13,3 %	15,4 %	20,8 %
<i>Enterobacter spp.</i>	5,5 %	3,9 %	2,9 %	9,09 %	9,4 %	10,3 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	---	---	---	---	---	---
<i>Acinetobacter spp.</i>	1,9 %	2,8 %	19 %	---	1,5 %	4,1 %
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,2 %	4,7 %	3,9 %	---	3,8 %	4,5 %

Erreger	SENTRY 2016-2019		NRZ 2017-2021		ECDC ICU 2018	
	West- Europa	USA	Ost- Europa	VAP	Deutsch- land	Europa
<i>Haemophilus influenzae</i>	2,4 %	3 %	----	---	3 %	4,2 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	---	1,8 %	1 %	---	---	---

ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*; ICU: *intensive care unit* (Intensivstation); NRZ: Nationales Referenzzentrum; VAP: *ventilator-associated pneumonia* (beatmungsassoziierte Pneumonie)

Die Prävalenz und die Rangfolge der Pneumonie-Erreger unterscheiden sich abhängig von den geographischen Regionen (Koulenti et al. 2009).

Bei einer früh auftretenden VAP ohne Risikofaktoren sind die häufigsten Erreger *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und Methicillin-empfindlicher *Staphylococcus aureus*. Im Gegensatz dazu besteht bei den Erregern einer späten VAP ein hohes Risiko einer Antibiotikaresistenz. Hierunter fallen z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, MRSA und andere gramnegative Bakterien – in Abhängigkeit vom vorherrschenden Mikroorganismus im jeweiligen Krankenhaus bzw. der Intensivstation (Torres et al. 2017: 50).

Die sechs wichtigsten Erreger sind bei HAP und VAP identisch. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. hingegen sind bei der VAP häufiger als bei HAP generell nachweisbar. *S aureus* ist sowohl für HAP als auch für VAP ätiologisch bedeutsam (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2023; Quartin et al. 2013; Luyt et al. 2018).

Die Infektionen bei HAP und VAP sind häufig monobakteriell, aber auch polymikrobielle Infektionen kommen in bis zu einem Drittel der Fälle vor (Koulenti et al. 2009; Luyt et al. 2018; Ferrer et al. 2015). Darunter sind insbesondere bei der VAP Infektionen mit zwei Erregern am häufigsten. Eine polymikrobielle Ätiologie hatte jedoch keinen Einfluss auf die Prognose und den Krankheitsverlauf der Pneumonie. Zu beachten ist ferner, dass bei Immunsupprimierten auch Erreger berücksichtigt werden müssen, die sonst nicht regelhaft bei HAP/VAP zu erwarten sind (Rademacher et al. 2024).

Bakterien der normalen Schleimhautflora der oberen Luftwege haben als Pneumonie-Erreger keine Bedeutung, selbst wenn sie in größerer Menge in einem invasiv gewonnenen Atemwegsmaterial nachgewiesen werden (Rademacher et al. 2024)

## Komplikationen und Risikofaktoren

### *Risikofaktoren*

Das Risiko, eine nosokomiale Pneumonie zu erwerben, wird zum größten Teil von endogenen (85 %) und zu einem kleineren Anteil von exogenen Faktoren (15 %) bestimmt (Abele-Horn and Pitten 2015).

Endogene Risikofaktoren sind patientenspezifisch. Hierzu gehören die Grunderkrankung des Patienten, dessen Alter, Ernährungszustand und Immunstatus. Besonders gefährdet sind ältere Patienten sowie jene mit Raucheranamnese, chronischen Lungenerkrankungen, pulmonalen Vorerkrankungen, akutem Nierenversagen, schweren systemischen Grunderkrankungen sowie bewusstseinsgetriebene Patienten. Auch bei Patienten mit Polytrauma, Peritonitis oder ausgedehnten Verbrennungen werden höhere Pneumonieraten berichtet (Abele-Horn and Pitten 2015; Torres et al. 2018: 4).

Exogene Risikofaktoren umfassen die mangelnde Einhaltung von Hygienevorschriften (Händedesinfektion, Handschuhe, Schutzkittel) durch medizinisches Personal oder Kontakt mit kontaminierten Geräten, wie Beatmungsgeräten, Atemluftanfeuchtern, Verneblern oder Raumluftbefeuchtern, die zur Übertragung von potenziell pathogenen Keimen auf den Patienten führen können. Ferner sind noch die Verabreichung von Immunsuppressiva wie Cortison (setzen die Immunabwehr der Patienten herab), die Gabe von Sedativa oder Narkotika (beinhalten das Risiko für eine Aspiration) sowie eine nicht adäquate antibiotische Therapie, die zu Infektionen mit therapierefraktären resistenten Erregern führen kann, zu nennen (Abele-Horn and Pitten 2015).

### *Resistenzen*

Pneumonien durch MRE gehen häufiger als bei anderen Erregern mit einem Therapieversagen einher, insbesondere wenn die Therapie inadäquat ist (Garnacho-Montero et al. 2007) oder verzögert begonnen wurde (Kang et al. 2003).

Als wichtigsten Risikofaktor für Infektionen mit multiresistenten Erregern nennt die S3-Leitlinie eine antimikrobielle Therapie (>24 h) in den letzten 30 Tagen. Weitere Risikofaktoren sind unter anderem schwerwiegende Erkrankungen wie z. B. septischer Schock, akute respiratorische Insuffizienz und eine hohe lokale Rate an MRE (>25 %) (Tabelle 3-12) (Rademacher et al. 2024).

Tabelle 3-12: Therapierelevante Risikofaktoren für multiresistente Infektionserreger bei der HAP (Rademacher et al. 2024)

<b>Therapierelevante Risikofaktoren für multiresistente Infektionserreger</b>
Antimikrobielle Therapie (>24h) in den letzten 30 Tagen
Hospitalisierung $\geq 5$ Tage vor Krankheitsbeginn
Kolonisation durch gramnegative MRE oder MRSA <sup>a</sup>
Septischer Schock

Akute respiratorische Insuffizienz (ARDS)
Hämodialyse
Medizinische Versorgung in einem Hochprävalenzland für gramnegative MRE und MRSA innerhalb der letzten 12 Monate
<b>Zusätzliche Risikofaktoren für <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>
Strukturelle Lungenerkrankung (fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen)
Bekannte Kolonisation durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
a: Die Mehrzahl der Patienten mit einer derartigen Kolonisation werden keine HAP/VAP durch diese Erreger aufweisen
COPD: <i>chronic obstructive pulmonary disease</i> (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung); HAP: <i>hospital-acquired pneumonia</i> (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); MRE: multiresistenter Erreger; MRSA: Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> ; VAP: <i>ventilator-associated pneumonia</i> (beatmungsassoziierte Pneumonie)

Für die nicht ventilierte HAP liegen nur wenige Daten vor. Unter 140 nicht beatmeten Risikopatienten mit HAP (z. B. COPD, chronische Niereninsuffizienz, kongestive Herzerkrankung) ergab eine von *Seligman et al.* 2013 durchgeführte multivariate Analyse nur die Antibiotikatherapie mit Breitspektrumantibiotika innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Pneumonie ( $p=0,001$ ) als Risikofaktor für MRE (*Seligman et al.* 2013). Von 140 Patienten waren 42 % mit MRE infiziert (MRSA 64 %, *Enterobacter* spp. 13,6 %, *Klebsiella* spp. 12 %). In einer weiteren Studie waren bei Patienten mit HAP und VAP, die  $\leq 1$  Monat vor Pneumoniebeginn intravenös Antibiotika bekommen hatten, in 61,5 % der Fälle „potenziell resistente Bakterien“ (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, MRSA) und in 30,3 % der Fälle resistente Bakterien nachweisbar (*Leroy et al.* 2002). Im Vergleich dazu wurden nur bei 17,8 % und 6,7 % der Patienten ohne vorherige Antibiotikatherapie potenziell resistente und resistente Bakterien nachgewiesen. Eine vorbestehende Kolonisation mit MRE oder eine hohe lokale Rate an MRE ist ein weiterer Risikofaktor für Pneumonien mit MRE (*Rademacher et al.* 2024).

Als Risikofaktoren für Infektionen durch Carbapenem-resistente gramnegative Erreger (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, andere *Enterobacterales*) wurden in einem systematischen Review eine Kolonisation im Respirationstrakt, aber auch im Rektum, eine vorherige Antibiotikatherapie, insbesondere eine Carbapenem-Therapie sowie ein (längerer) Aufenthalt auf einer Intensivstation identifiziert (*Ferrer et al.* 2022).

Ein spezifischer Risikofaktor für nosokomiale Pneumonien durch *Pseudomonas aeruginosa* ist neben einer nachgewiesenen chronischen Atemwegsinfektion (*Ferrer et al.* 2022; *Kollef et al.* 2014) das Vorliegen schwerer struktureller Lungenerkrankungen (schwere COPD, Bronchiektasen) (*Parker et al.* 2008; *Koulenti et al.* 2015). In einer prospektiven Studie war darüber hinaus ein Aufenthalt auf Intensivstation über mehr als 29 Tage ein Hauptrisikofaktor (*Labaste et al.* 2019).

Insgesamt hängt das Risiko einer Infektion mit multiresistenten Erregern von der Suszeptibilität des Patienten, der Dauer und Intensität der Einwirkung einzelner Risikofaktoren, dem Zusammenwirken mehrerer Faktoren sowie der lokalen Erreger-Epidemiologie ab (Rademacher et al. 2024).

HAP und VAP sind mit höheren Morbiditäts- und Mortalitätsraten als andere Arten von Pneumonien verbunden (Corrado et al. 2017; Zilberberg et al. 2022). In einer internationalen multizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie versagte die initiale Antibiotikatherapie bei 72,5 % der Patienten mit nosokomialen Pneumonien. Bei 52,4 % der Patienten wurde ein multiresistenter Keim isoliert. Die multivariate Analyse zeigte, dass multiresistente Erreger statistisch signifikant mit einem höheren anfänglichen Versagen der Antibiotikabehandlung assoziiert waren (OR von 3,39; 95 %-KI [1,41; 8,16]; p=0,007) (Ryan et al. 2018).

Auf Basis der Daten nationaler Prävalenzstudien aus unterschiedlichen europäischen Ländern und der USA entwickeln Schätzungen zufolge pro Jahr in Deutschland ca. 400.000 bis 600.000 Patienten eine nosokomiale Infektion, von denen etwa 30.000 bis 35.000 Patienten eine nosokomiale Infektion mit einem MRE aufweisen. Wenngleich keine belastbaren Daten vorliegen, wie viele Todesfälle durch nosokomiale MRE-Infektionen bedingt sind, liegt die Zahl bestmöglichen Schätzungen zufolge zwischen 1.000 und 4.000 (Gastmeier et al. 2016).

## Therapie

Nach Etablierung der Arbeitsdiagnose „nosokomiale Pneumonie“ soll die Antibiotikatherapie nach Entnahme von adäquatem Untersuchungsmaterial gemäß S3-Leitlinie so früh wie möglich erfolgen (Rademacher et al. 2024). Bei Patienten mit septischem Schock soll eine Antibiotikatherapie innerhalb der ersten Stunde gegeben werden. Vornehmlich aus prognostischen Gründen wird empfohlen, Patienten mit Sepsis-assoziiierter Organdysfunktion eine Initialtherapie, die potenzielle MRE erfasst, zu verabreichen.

Entsprechend den konsentierten Empfehlungen der Experten soll für das Management und die initiale, kalkulierte antimikrobielle Therapie der nosokomialen Pneumonie zwischen Patienten mit und ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger und *Pseudomonas aeruginosa* unterschieden werden (siehe Tabelle 3-12). Dazu sind das Erregerspektrum und die Resistenzsituation der jeweiligen Station/Einrichtung in Abständen von 6-12 Monaten zu erheben und darzustellen sowie diese Daten für Entscheidungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie heranzuziehen (Rademacher et al. 2024).

Eine Übersicht zu den Empfehlungen der kalkulierten Therapie bei nosokomialer Pneumonie findet sich in Tabelle 3-13.

Tabelle 3-13: Kalkulierte Therapie bei nosokomialer Pneumonie (Rademacher et al. 2024)

Patienten <b>OHNE</b> septischem Schock			
OHNE erhöhtem Risiko für MRE (Tabelle 14)		MIT erhöhtem Risiko für MRE (Tabelle 14)	
<b>Aminopenicillin/BLI</b>		<b>Pseudomonas-wirksames Betalaktam</b>	
Ampicillin/Sulbactam	3-4 x 3 g i.v.	Piperacillin/Tazobactam	4 x 4,5 g i.v.
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g i.v.	<b>ODER</b>	
<b>ODER</b>		Cefepim	2 – 3 x 2 g i.v.
<b>Cephalosporin Gr. 3a</b>		<b>ODER</b>	
Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	Meropenem	3 x 1-2 g i.v.
Cefotaxim	3-4 x 2 g i.v.		
<b>ODER</b>			
<b>Fluorchinolon</b>			
Moxifloxacin	1 x 0,4 g i.v. oder p.o.		
Levofloxacin	2 x 0,5 g i.v. oder p.o.		
<b>Patienten MIT Septischem Schock</b>			
OHNE weiterem Risikofaktor für MRE (Tabelle 14)		MIT weiterem Risikofaktor für MRE (Tabelle 14)	
<b>Monotherapie</b>		<b>Kombinationstherapie</b>	
<b>Carbapenem</b>		<b>Pseudomonas-wirksames Betalaktam</b>	
Meropenem	3 x 1-2 g i.v.	<b>PLUS</b>	
		<b>Pseudomonas-wirksames Fluorchinolon</b>	
		Ciprofloxacin	3 x 0,4 g i.v.
		Levofloxacin	2 x 0,5 g i.v.
		<b>ODER</b>	
		<b>Aminoglykosid</b>	
		Tobramycin	1x 6 mg/kg i.v.
		<b>ODER</b>	
		Fosfomycin	3 x 4-5 g i.v.
<b>Bei MRSA-Verdacht PLUS</b>			
<b>Glykopeptid</b>			
Vancomycin	Initialdosis 15-20 mg/kg (bei sehr schweren Infektionen 25-30 mg/kg, maximal 3000mg) Erhaltungsdosis (1h): Dosierung nach Spiegelbestimmung (TDM), Zielspiegel: intermittierende Dosierung 15-20 mg/l, kontinuierliche Gabe 20-25 mg/l		
<b>ODER</b>			
<b>Oxazolidinon</b>			
Linezolid	2 x 0,6 g i.v. oder p.o.		

Bei Patienten ohne erhöhtes Risiko für MRE und *Pseudomonas aeruginosa* sollen gemäß Leitlinienempfehlung primär Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitor oder Cephalosporine der Gruppe 3a eingesetzt werden. Nachrangig können Pneumokokken-wirksame Fluorchinolone verwendet werden (Rademacher et al. 2024).

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für MRE inklusive *Pseudomonas aeruginosa* sollen Piperacillin/Tazobactam, Cefepim oder Meropenem eingesetzt werden. Kombinationspartner



sind Pseudomonas-wirksame Fluorchinolone, Fosfomycin oder Aminoglykoside. Die Substanzauswahl ist vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils zu treffen.

### **Prophylaxeoptionen**

Eine effektive Prävention nosokomialer Pneumonien umfasst die Aufdeckung des Erregerreservoirs und des Infektionsweges, die Unterbindung der Übertragung von Keimen auf den Patienten sowie die Reduzierung von Penetrationsmöglichkeiten für Mikroorganismen in das Lungengewebe (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut 2000).

Das größte Präventionspotential ist bei den exogenen Infektionen gegeben, die etwa 15 % der HAP/VAP ausmachen. Die anderen 85 % werden durch endogene Infektionen verursacht und können in gewissem Maße auch durch entsprechende Maßnahmen reduziert werden (Abele-Horn and Pitten 2015). So wurde in der SENIC-Studie (*Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*) gezeigt, dass durch Ausschöpfung geeigneter Präventions-, Surveillance- und Kontrollprogramme 13 % der nosokomialen Pneumonien bei internistischen und 27 % bei chirurgischen Patienten verhindert wurden (Hughes 1988). Kontrollierte Studien zum Effekt der Surveillance wurden seit der SENIC-Studie nicht publiziert (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention 2020).

Sowohl bei der postoperativen als auch der VAP gilt, dass die hygienische Händedesinfektion die wichtigste grundlegende Präventivmaßnahme darstellt (Abele-Horn and Pitten 2015). Diese ist vom medizinischen Personal vor und nach jedem Kontakt mit Trachealtubus, Tracheostoma oder Beatmungszubehör, vor und nach Kontakt mit Schleimhäuten sowie nach Kontakt mit respiratorischem Sekret oder Gegenständen, die mit diesem Sekret in Berührung kamen, durchzuführen.

Bei der VAP werden Prophylaxemaßnahmen unterschieden in Basismaßnahmen, Apparativ-technische Maßnahmen, patientenbezogene Maßnahmen und pharmakologische Maßnahmen (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention 2013). Die Empfehlungen richten sich in erster Linie an das medizinische Personal von Stationen für Intensivtherapie sowie an das betreuende Hygienefachpersonal. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) empfiehlt, relevante Präventionsmaßnahmen in Maßnahmenbündeln zusammenzufassen und deren Einhaltung regelmäßig durch Checklisten zu überprüfen, da die Vielfalt der vorhandenen Einzelempfehlungen zur Infektionsprophylaxe die Compliance der Mitarbeiter erschwert. Bestandteile solcher Maßnahmenbündel sind in der Regel konsequente Händehygiene, Mundpflege, subglottische Absaugung, regelmäßige Überprüfung des *Cuff*-Druckes sowie Protokolle zur Intensivbehandlung, Sedierung und Entwöhnung vom Beatmungsgerät.

### 3.2.1.3 Bakteriämien

#### Definitionen

Gemäß Definition spricht man bei kulturellem Nachweis von Bakterien im Blut von einer Bakteriämie. Dabei handelt es sich um einen mikrobiologischen Befund, welchem eine klinische Diagnose zugeordnet werden muss. In Abgrenzung dazu handelt es sich bei „Sepsis“ und „septischem Schock“ hingegen um klinische Diagnosen, hinter denen unterschiedliche Infektionen und Erreger verborgen sein können. (Hagel et al. 2013).

Bakteriämische Infektionen treten mit einer Häufigkeit von 100–200 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr auf (Hagel et al. 2013). Sie sind meist (>70 %) mit medizinischen Maßnahmen, sowohl diagnostischen als auch therapeutischen, assoziiert (Friedman et al. 2002). Die Inzidenz ist generell altersabhängig mit einem Gipfel im Neugeborenenalter und Anstieg im höheren Alter, der teilweise durch die zunehmenden Risiken im Rahmen der medizinischen Behandlung einer Grunderkrankung bedingt ist. Männer zeigen eine höhere Inzidenz als Frauen (Hagel et al. 2013).

In internationalen Registern, wie dem des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) oder dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), wird der Begriff Bakteriämie mit dem Begriff Sepsis gemäß den Definitionen gleichgesetzt (National Healthcare Safety Network 2024; Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2023). Die Klassifikation des CDC's *National Healthcare Safety Network* (NHSN) unterscheidet hierbei die primäre und sekundäre Form. Bei der primären Sepsis liegt ein kultureller Nachweis eines pathogenen Erregers im Blut vor, die nicht auf eine Infektion an einer anderen Körperstelle zurückzuführen ist, während die sekundäre Form definiert wird als Nachweis eines Erregers in Zusammenhang mit einer ortsspezifischen Infektion an einer anderen Körperstelle (Hagel et al. 2013; Horan et al. 2008).

Seitens Klinikern verschiedener Fachrichtungen sowie Epidemiologen und Mikrobiologen werden teils unterschiedliche Sepsisdefinitionen und Begrifflichkeiten verwendet (Hagel et al. 2013). Gemäß Expertenkonsens der aktuell für Deutschland gültigen S3-Leitlinie ist eine Sepsis *„eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion. Für die Diagnose einer Sepsis-assoziierten Organdysfunktion ist eine Veränderung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score um  $\geq 2$  Punkte zu verwenden.“* (Brunkhorst et al. 2018) Sepsis wird demnach immer durch eine akut lebensbedrohliche, weil dysregulierte Wirtsreaktion (Organdysfunktion) auf eine Infektion verursacht. Der Begriff der „schweren“ Sepsis entfällt, weil es eine „leichte“ Sepsis in dem neuen Konzept nicht gibt, welches im Rahmen der Neudefinition der Sepsis im Februar 2016 als Reaktion auf Inkonsistenzen von der Sepsis-3-Task-Force (einer internationalen Arbeitsgruppe der *European Society of Intensive Care Medicine* [ESICM] und der *Society of Critical Care Medicine* [SCCM]) erarbeitet worden war. Sepsis wurde damit erstmals im gesamten Krankenhaus, d. h. auch auf Normalstationen und in Notaufnahmen, berücksichtigt.

### **Bakteriämie bei komplizierten HWI und AP**

Nach europäischen Daten von 26.306 Blutstrominfektionen bei Patienten auf Intensivstation waren zwischen 2008 und 2012 40,3 % aller Sepsen katheterassoziiert. 34,1 % waren sekundär auf einen anderen Infektionsherd zurückzuführen, und 25,6 % der Fälle waren unbekanntem Ursprungs. Bei sekundären Blutstrominfektionen war der primäre Infektionsort in 13,9 % der Fälle der Harntrakt (European Centre for Disease Prevention and Control 2018c). Die häufigsten Komplikationen sind eine drohende Urämie, akute tubuläre Azidose, Arrhythmien, septisches Herzversagen, Hämorrhagien und eine septische Schocklunge (Jonitz 2001).

Die Sterblichkeitsraten im Zusammenhang mit harnwegsbedingten Bakteriämien bzw. Sepsen liegen bei 10–40 % und variieren in Abhängigkeit von der betrachteten Patientenpopulation und den zugrundeliegenden Definitionen (Kitagawa et al. 2019; Tocut et al. 2022; Babich et al. 2017; Dreger et al. 2015).

### **Bakteriämie bei nosokomialen Pneumonien**

Nach den Analysen des ECDC konnten 2008 bis 2012 46,6 % der sekundären Blutstrominfektionen auf eine pulmonale Ursache zurückgeführt werden (European Centre for Disease Prevention and Control 2018c). Die initiale Bakteriämie stellt neben der Schwere der akuten Lungenschädigung einen prognostisch negativen Einzelfaktor für die Letalität von Patienten mit HAP dar (Rademacher et al. 2024).

*Koulenti et al. 2017* berichteten die Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie, in der von 2.587 rekrutierten Patienten insgesamt 2.436 Patienten aus 9 europäischen Ländern (darunter Zentren in Deutschland, Frankreich und Spanien) auf das Auftreten von HAP/VAP untersucht wurden (Koulenti et al. 2017). Unter den Patienten mit HAP/VAP wurde in 14,6 % der Fälle eine Bakteriämie (angeführt durch MRSA und *Acinetobacter baumannii*) dokumentiert, was mit einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und erhöhter Mortalität verbunden war. In 29,7 % der Bakteriämien wurden *Enterobacteriaceen* isoliert (insbesondere *Klebsiella* und *Escherichia coli*), aber MRSA war der am häufigsten identifizierte Einzelerreger (22,6 %), gefolgt von *Acinetobacter baumannii* (17,9 %). Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Bakteriämie wurden mittels retrospektiver logistischer Regressionsanalyse eine nicht-traumatische Ursache der Krankenhausaufnahme, Infektionen mit MRSA bzw. *Acinetobacter baumannii* und die Dauer der mechanischen Beatmung ermittelt. Die Mortalität auf der Intensivstation war bei Patienten mit Bakteriämie höher als bei nicht bakteriämischen Patienten (57,1 % vs. 33 %,  $p < 0,001$ ). Tatsächlich erwies sich die Bakteriämie in der retrospektiven logistischen Regressionsanalyse nach Adjustierung auf die Schwere der Erkrankung als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität (OR 2,01;  $p = 0,008$ ). Die Verweildauer auf der Intensivstation war bei Patienten mit Bakteriämie länger ( $28,5 \pm 30,6$  vs.  $20,5 \pm 17,1$  Tage,  $p = 0,03$ ), wohingegen die Dauer der mechanischen Beatmung keinen signifikanten Unterschied aufwies (Koulenti et al. 2017).

### **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.*

Antimikrobielle Resistenz (AMR) zählt neben Erregern mit hohem Pandemiepotenzial und chemischen, biologischen, radiologischen und nuklearen Bedrohungen zu den drei größten prioritären Gesundheitsgefahren gemäß der Behörde für Krisenvorsorge und -reaktion bei gesundheitlichen Notlagen (*Health Emergency Preparedness and Response Authority* [HERA]) (European Commission 2022). Schätzungen zufolge sterben jedes Jahr in der EU bzw. dem Europäischen Wirtschaftsraum mehr als 35.000 Menschen unmittelbar an einer durch antibiotikaresistente Bakterien ausgelösten Infektion. Die gesundheitlichen Auswirkungen von AMR sind vergleichbar mit denen von Influenza, Tuberkulose und HIV/AIDS zusammengekommen (Rat der Europäischen Union 2023; European Centre for Disease Prevention and Control 2022a).

Am 13. Juni 2023 verabschiedete der Europarat daher eine Empfehlung zur Intensivierung der EU-Maßnahmen zur Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen im Rahmen des Konzepts „Eine Gesundheit“ (*one health*) (Rat der Europäischen Union 2023). Für 2030 werden mehrere EU-Ziele festgelegt, die gemeinsam mit dem ECDC entwickelt wurden. Dazu gehören eine 20-prozentige Senkung des Gesamtverbrauchs von Antibiotika beim Menschen, mindestens 65 % der insgesamt beim Menschen verbrauchten Antibiotika sollten wirkungsvoll verwendet werden (Verwendung des richtigen Antibiotikums) und eine Verringerung der Infektionen mit drei der wichtigsten antibiotikaresistenten Bakterien. Konkret soll die Gesamtinzidenz von Blutstrominfektionen mit MRSA, *Escherichia coli*, 3GCR, und *Klebsiella pneumoniae*, CR, in der EU bis 2030 um 15 %, 10 % bzw. 5 % gegenüber dem Basisjahr 2019 gesenkt werden. Dringend benötigt werden dabei neue Antibiotika, welche die Auswirkungen von AMR entschärfen (Rat der Europäischen Union 2023).

### **3.2.2.1 Komplizierte HWI und AP**

#### **Resistenzsituation**

Auch in der Behandlung von Harnwegsinfektionen spielen multiresistente Keime eine zunehmende Rolle. Die hauptverantwortlichen Erreger können Plasmide tragen, die für die Produktion von ESBL verantwortlich sind (Witte and Mielke 2003). Diese können Cephalosporine der 3. und 4. Generation und andere Antibiotika inaktivieren (Chen et al. 2013; Bradford 2001; Gupta and Bhadelia 2014).

Die Lokalisation der ESBL-Gene auf Plasmiden ermöglicht die schnelle Weiterverbreitung der Resistenz sowohl innerhalb einer Spezies als auch zwischen den verschiedenen gramnegativen Spezies. Insbesondere zu Beginn der 2000er Jahre wurde dabei eine dramatische Zunahme gramnegativer bakterieller Infektionserreger mit Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika beobachtet (Pfeifer et al. 2013). Eine Übersicht von weltweiten Studien zu Antibiotikaresistenzen bei gramnegativen Uropathogenen aus den Jahren 2009–2014 zeigte Resistenzen

bei 10–70 % der Erreger gegen Cephalosporine der 3. Generation und 5–35 % gegen Carbapeneme (Zowawi et al. 2015).

Wie das Robert Koch-Institut (RKI) 2016 berichtete, stieg in Deutschland bei *Escherichia coli* aus Blutkulturen der Anteil ESBL-positiver bzw. Cefotaxim-resistenter Isolate von 1,7 % im Jahr 2002 auf 10,5 % im Jahr 2014. Cefotaxim (Gruppe 3a) gehört zu den am häufigsten eingesetzten Cephalosporinen und ist nach Festlegung der KRINKO beim RKI Leitsubstanz unter den Cephalosporinen der 3. Generation (Reiser 2023; Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention 2012; Robert Koch-Institut 2016). Das am RKI lokalisierte Antibiotikaresistenz-Surveillance-System (ARS) zeigte einen deutlichen Anstieg der Cefotaxim-Resistenz bei *Escherichia coli* im Krankenhaus allgemein (6,5 % in 2008; 12,6 % in 2014), auf Intensivstationen (9,7 % in 2008; 16,4 % in 2014) und auch im ambulanten Bereich (2,9 % in 2008; 7,5 % in 2014). Die häufige klonale Linie *Escherichia coli*-ST131, die ambulant sowie stationär erworbene HWI und Bakteriämien verursacht, ist dabei vielfach mit einer zusätzlichen Resistenz gegenüber Fluorchinolonen (z. B. Ciprofloxacin) assoziiert und gilt aufgrund ihrer Antibiotika-Multiresistenz bereits als potenziell ernsthaftes Problem.

Abbildung 2 und Abbildung 3 bilden sowohl die Resistenzentwicklung der letzten Jahre als auch die aktuelle Resistenzsituation von *Escherichia coli* ab. In Deutschland waren in den Jahren 2008 und 2022 zwischen 10–30 % der *Escherichia coli*-Isolate resistent gegenüber Fluorchinolonen und rund 30–50 % gegenüber Penicillinen. Der Anteil von *Escherichia coli*-Isolaten aus Blutkultur mit Resistenz gegenüber den bei komplizierten HWI empfohlenen Carbapenemen, Piperacillin/Tazobactam oder Aminoglykosiden lag sowohl im Jahr 2008 als auch 2022 bei unter 10 %. Von 2008 bis 2022 stieg der Anteil resistenter *Escherichia coli*-Isolate aus Blutkultur gegenüber Cephalosporinen der 3. und 4. Generation leicht an und lag bei knapp unter 10 %.

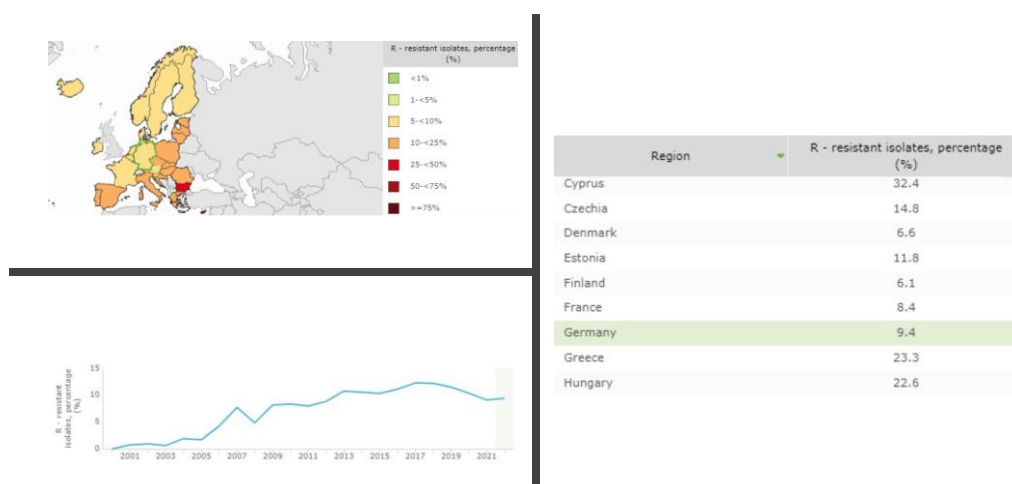


Abbildung 2: Resistenzen von *Escherichia coli* gegenüber 3GC im Jahr 2022 (European Centre for Disease Prevention and Control 2022b)

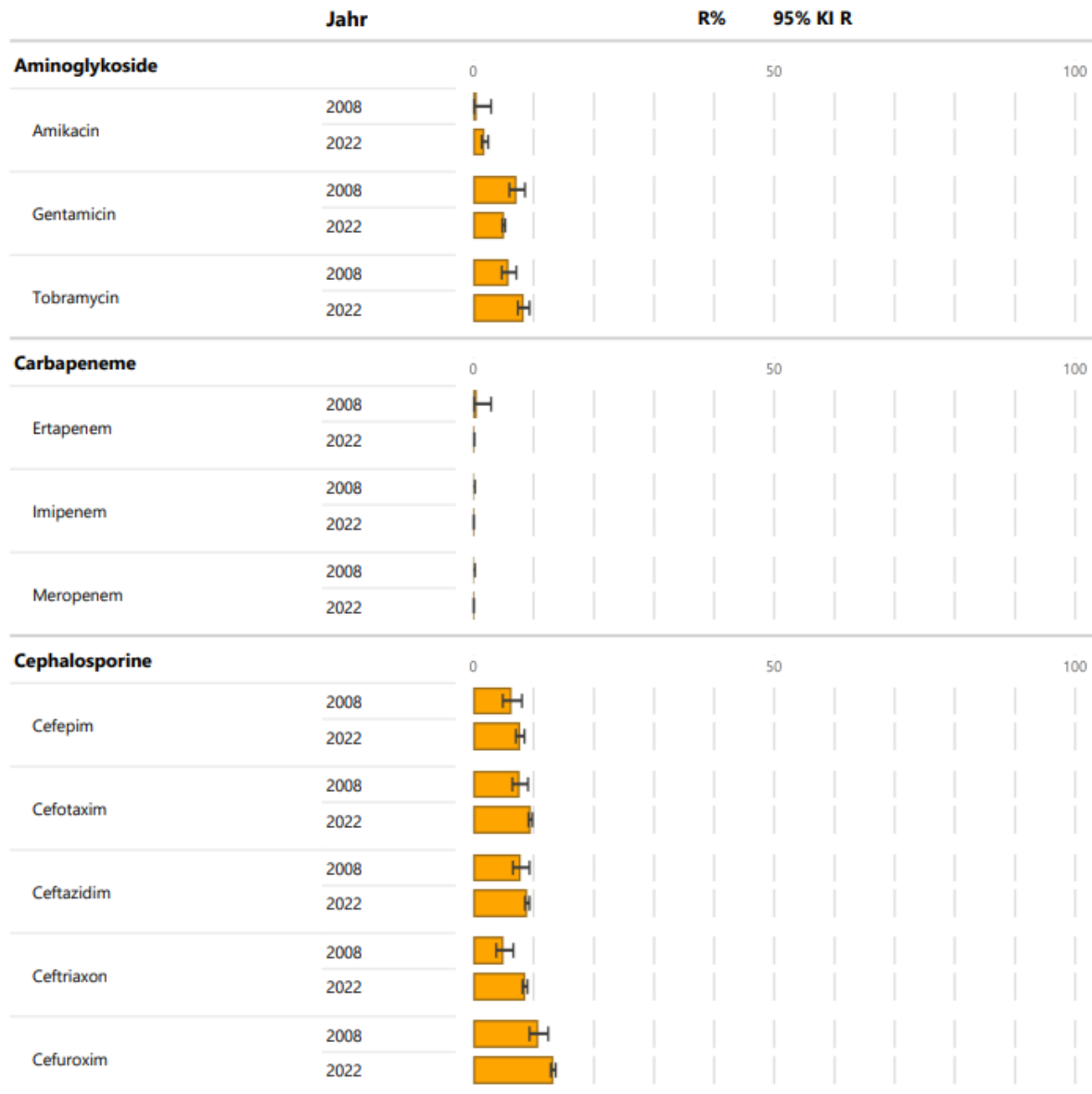


Abbildung 3: Resistenzen von *Escherichia coli* für die Jahre 2008 und 2022; stationär; Blutkultur (Robert Koch-Institut 2024a)

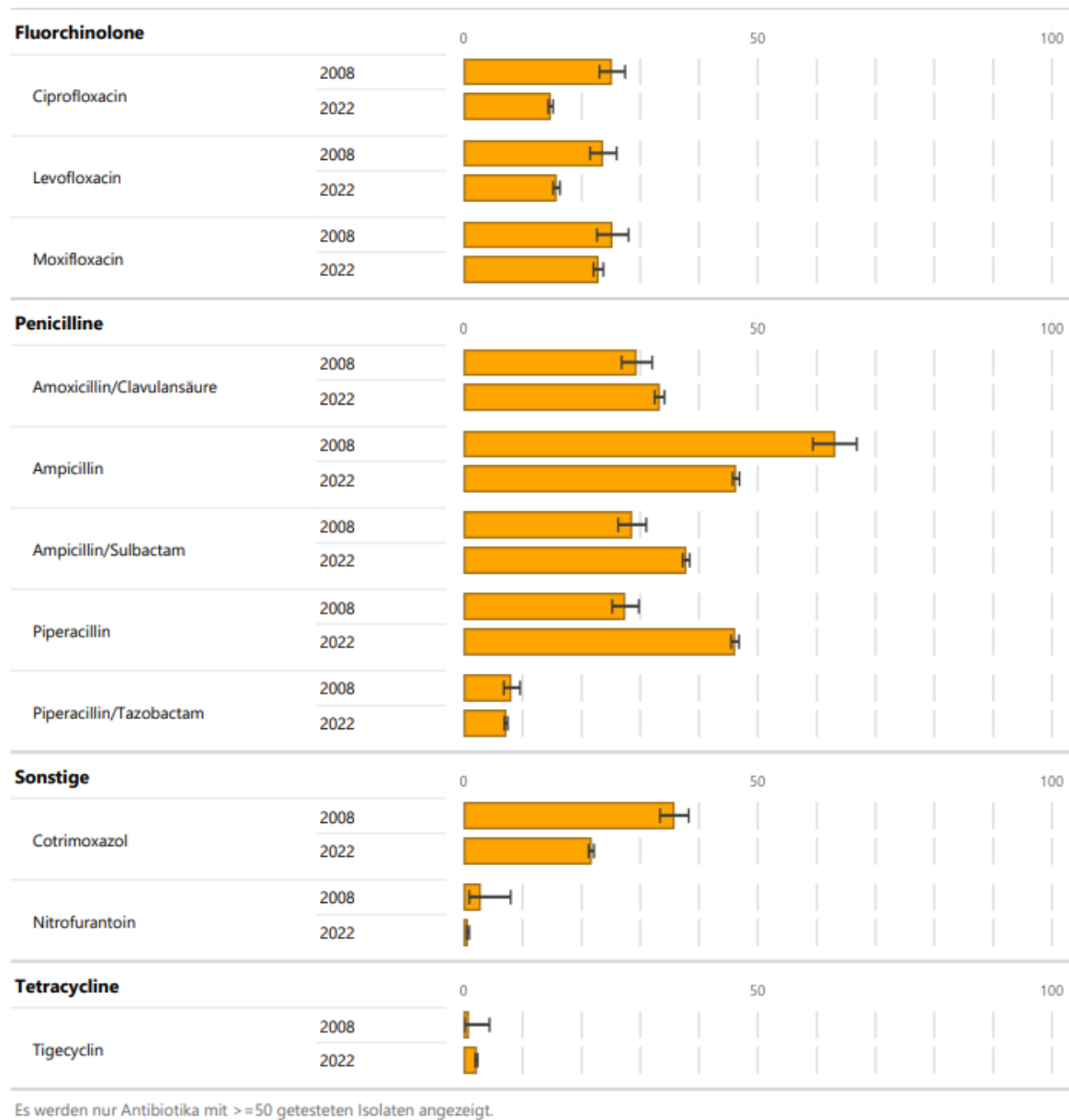


Abbildung 3: (Forts.) Resistenzen von *Escherichia coli* für die Jahre 2008 und 2022; stationär; Blutkultur (Robert Koch-Institut 2024a)

Neben *Escherichia coli* sind auch die Raten ESBL-bildender *Klebsiella pneumoniae* in den letzten Jahren in Deutschland gestiegen. Die Daten des ARS zu Cefotaxim-resistenten *Klebsiella pneumoniae* in Arztpraxen deuten darauf hin, dass auch diese als Darmbesiedler in der Bevölkerung vorkommen können. Hierbei zeigen *Klebsiella pneumoniae* im Gegensatz zu anderen *Enterobacteriaceen* das größte Risikopotenzial für nosokomiale Verbreitung und als Verursacher von Ausbrüchen (Pfeifer et al. 2013; Robert Koch-Institut 2024b).

Eine Übersicht der aktuellen Resistenzen zeigt Abbildung 4. Für das Jahr 2022 lag der Anteil resistenter *Klebsiella-pneumoniae*-Isolate aus Blutkulturen gegenüber Aminoglykosiden bei unter 10 %.

Gegenüber dem ebenfalls bei komplizierten HWI einsetzbaren Piperacillin/Tazobactam waren rund 15 % der *Klebsiella-pneumoniae*-Isolate resistent. Resistenzen gegen Cephalosporine waren bei etwa 10 % der *Klebsiella-pneumoniae*-Isolate nachweisbar. Gegen Mecillinam waren 70 % der Isolate resistent. Mit jeweils rund 25 % der *Klebsiella-pneumoniae*-Isolate folgten Resistenzen gegen Fosfomycin, das Fluorchinolon Moxifloxacin sowie die Penicilline Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin/Sulbactam (Abbildung 4).

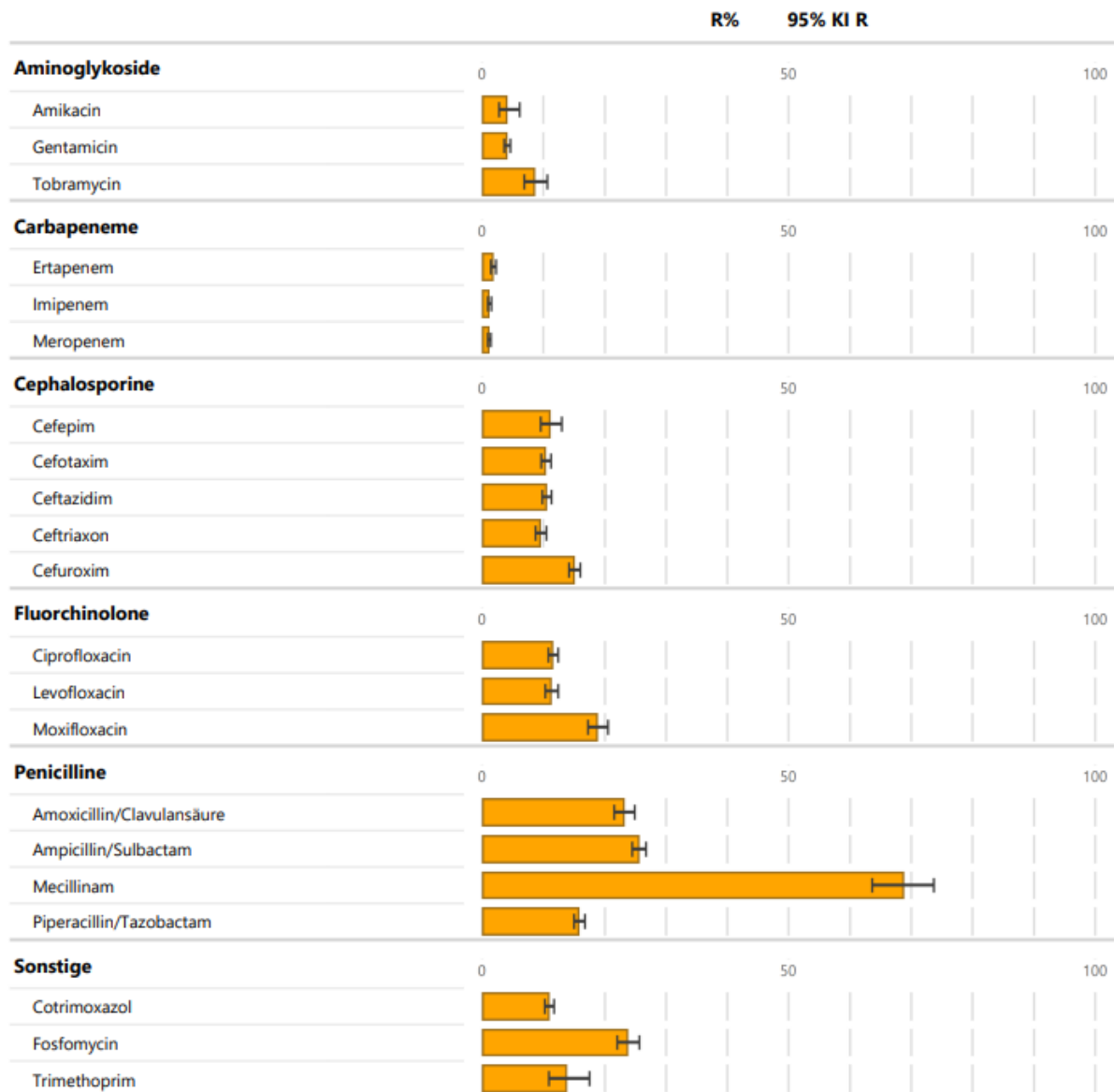


Abbildung 4: Resistenzen von *Klebsiella pneumoniae* für das Jahr 2022; stationär; Blutkultur (Robert Koch-Institut 2024c)



Auch die Prävalenz Carbapenem-resistenter Klebsiellen sowie *Escherichia coli* und weiterer *Enterobacterales* steigt in Deutschland langsam an, ist aber nach wie vor sehr gering. Die Daten des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Erreger zeigen, dass in Deutschland vor allem OXA-48 gefunden wird, daneben NDM-1, VIM-1, KPC-2 und NDM-5. Im Vergleich zum Vorjahr 2021 war eine deutliche Zunahme der Nachweise von OXA-48 um 42,8 % zu beobachten (Abbildung 5) (Robert Koch-Institut 2023).

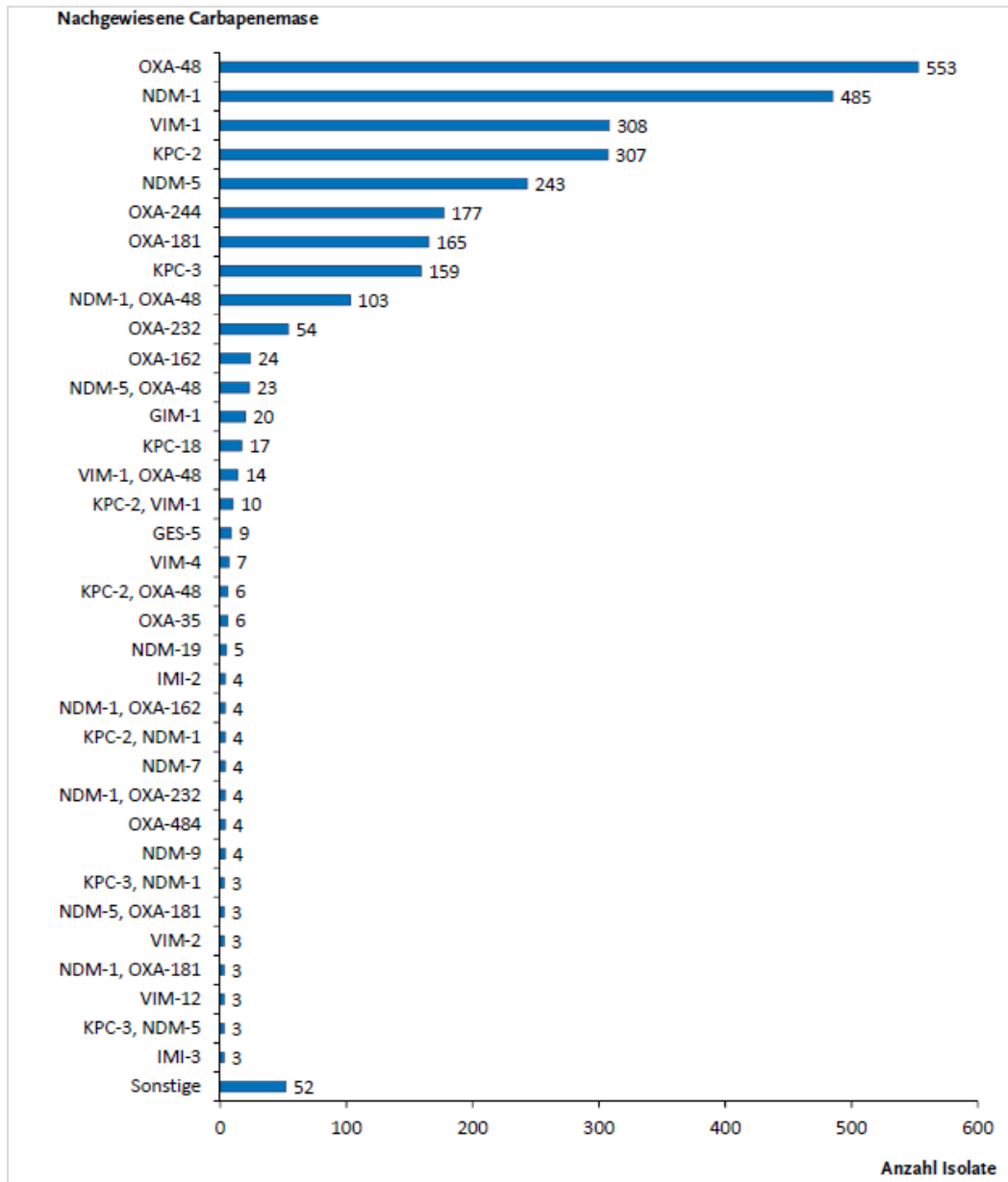


Abbildung 5: Carbapenemasen bei *Enterobacterales* im Jahr 2022; Duplikatisolate und Umgebungsisolat wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Angegeben sind alle Carbapenemasen oder Carbapenemase-Kombinationen, die in mehr als zwei Fällen nachgewiesen wurden (Robert Koch-Institut 2023)

Damit setzt sich der Trend der letzten Jahre zu einem Anstieg der Carbapenemasen fort (Abbildung 6).

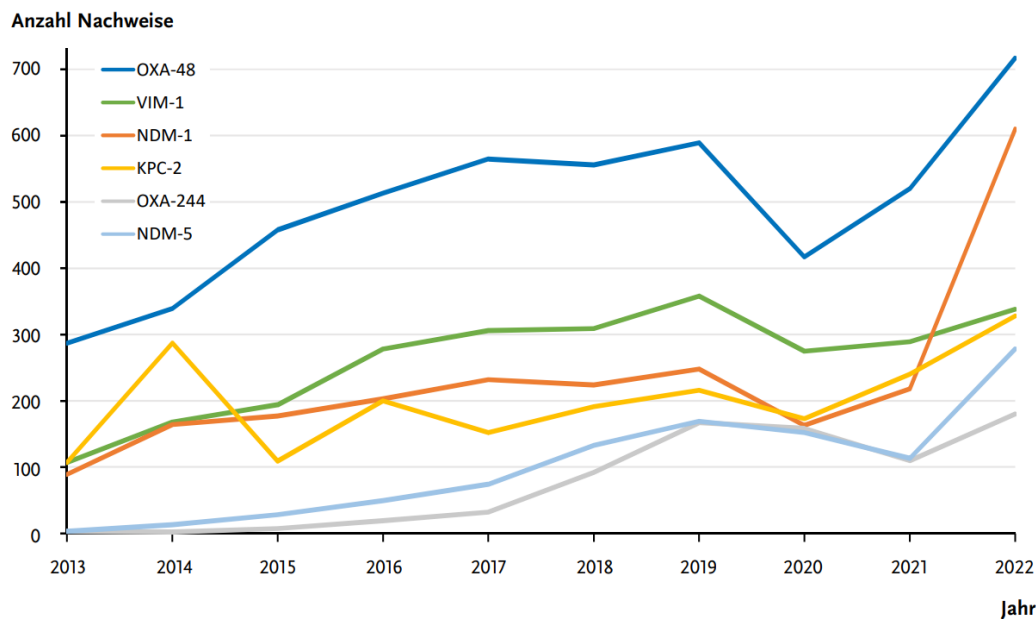


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Nachweise der sechs häufigsten Carbapenemasen zwischen den Jahren 2013 bis 2022 (Robert Koch-Institut 2023)

NDM-1/-5: Neu-Delhi-Metallo-Betalaktamase-1/-5; OXA-48/244: OXA-48/-244-Carbapenemase; KPC-2: *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase-2; VIM-1: Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase-1

Einen Eindruck von den Resistenzraten in der Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Fluorchinolonen, Cefuroxim, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Meropenem in Europa im Jahr 2018 vermittelt Abbildung 7. Grundlage war eine Untersuchung von 766 *Escherichia coli*, 260 *Klebsiella-pneumoniae*- und 104 *Proteus-mirabilis*-Isolaten von Harnwegsinfektionen in 18 Ländern im Rahmen des SENTRY-Überwachungsprogramms.

Bei *Escherichia coli* lagen die Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen, Cefuroxim und der Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol (TMP-SMX) bei über 20 %. Bei den ESBL-Phänotypen von *Escherichia coli* stieg die Resistenz auf über 60 %. Im Gegensatz dazu zeigten alle ESBL-Phänotypen von *Escherichia coli* keine Resistenz gegen das Carbapenem Meropenem.

Bei *Klebsiella pneumoniae* lagen die Resistenzraten bei über 32 % für die Fluorchinolone, Cefuroxim und TMP-SMX und stiegen bei den ESBL-Phänotypen auf über 69 % an. Zudem wurde eine Carbapenem-Resistenz festgestellt, die von 7,7 % bei allen Isolaten bis zu 17,9 % bei ESBL reichte (Critchley et al. 2020).

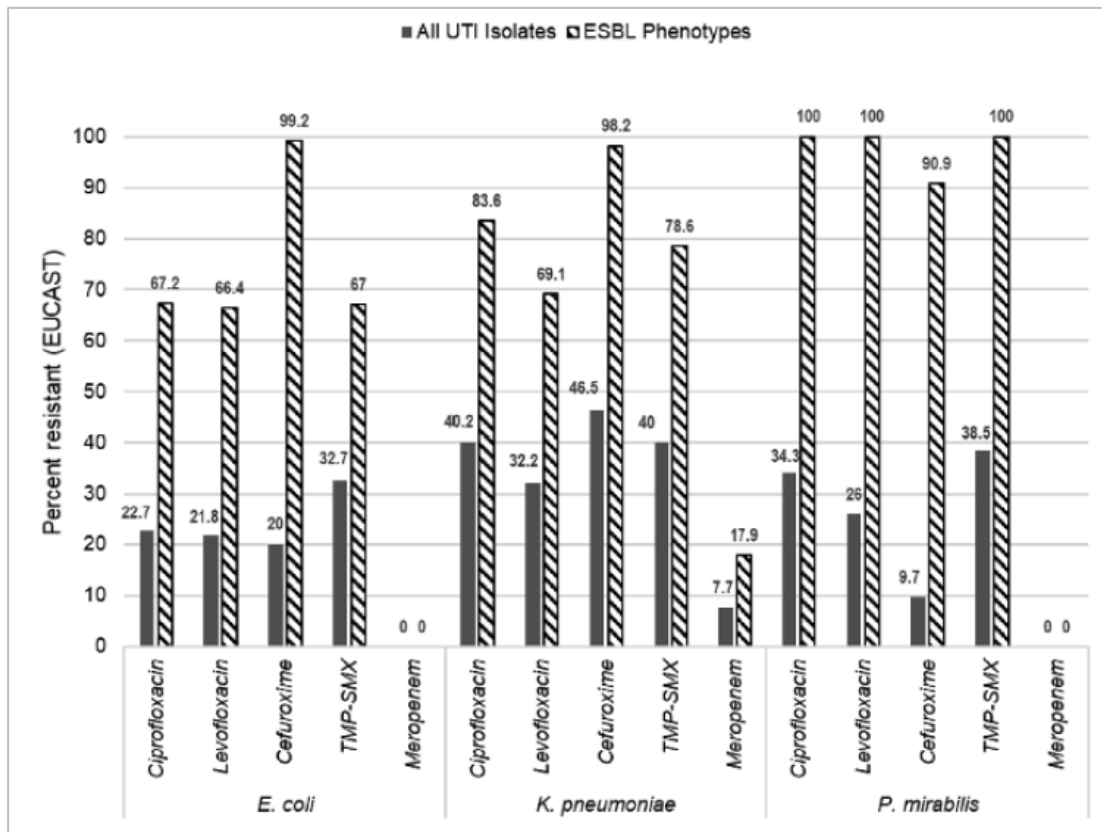


Abbildung 7: Resistenz von *Escherichia coli* (N=766), *Klebsiella pneumoniae* (N=260) und *Proteus mirabilis* (N=104) aus Harnwegsisolaten sowie ihrer ESBL-Phänotypen (*Escherichia coli*, N=134; *Klebsiella pneumoniae*, N=112; *Proteus mirabilis*, N=11) gegen ausgewählte Antibiotika (Critchley et al. 2020)

Eine andere, globale Studie fokussierte auf resistente Harnwegsisolat (Karlowsky et al. 2022).

Die 1.066 Harnwegsisolat von *Enterobacterales* waren alle nicht empfindlich gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, resistent gegenüber Levofloxacin und nicht empfindlich gegenüber einem oder mehreren weiteren oralen und parenteralen Wirkstoffen. Getestet wurden Antibiotika, die grundsätzlich für eine Behandlung von Patienten mit Harnwegsinfektionen eingesetzt werden. Bei lediglich zwei der untersuchten Antibiotika lagen die Resistenzraten unter 10 % (Abbildung 8).

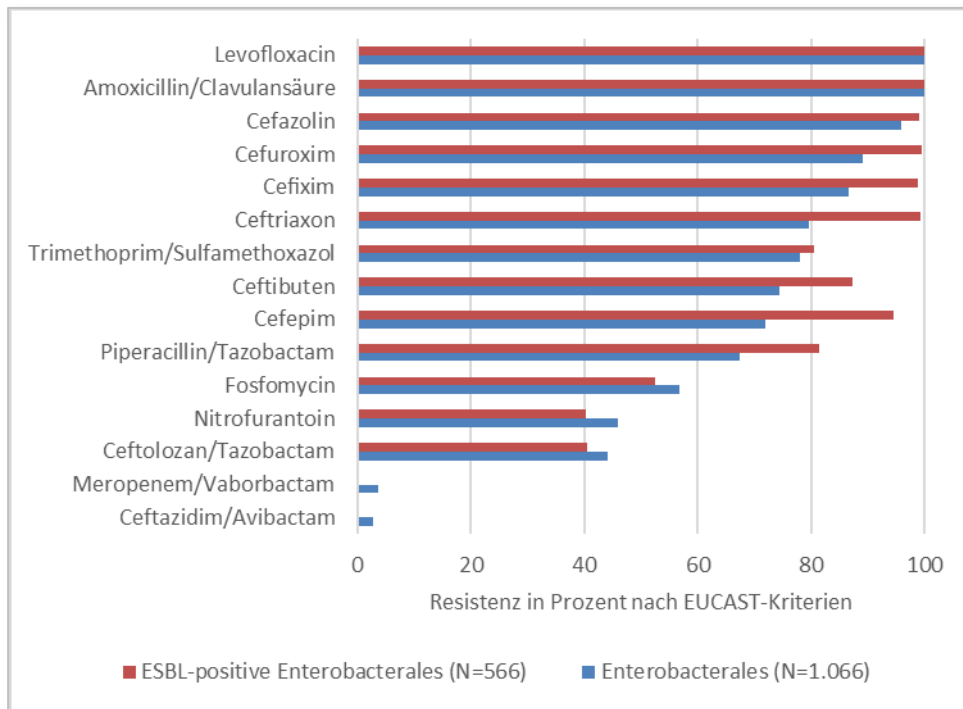


Abbildung 8: Resistenz multiresistenter Harnwegsisolat gegen ausgewählte Antibiotika (nach Kriterien des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* [EUCAST]; eigene Darstellung) (Karlowsky et al. 2022)

*Enterobacteriaceen*, die gegen 3GC resistent sind, wurden aufgrund ihrer hohen Bedeutung für die Bevölkerung und das Gesundheitswesen auf die Liste der fünf Pathogene aufgenommen, für die besonders hohe Anstrengungen in der Forschung und Entwicklung unternommen werden sollten (World Health Organization 2017).

In Deutschland waren 2019 insgesamt 9.650 Todesfälle auf Antibiotikaresistenzen zurückzuführen (Sterblichkeitsrate: 5 pro 100.000), und 45.700 Todesfälle standen im Zusammenhang mit Antibiotikaresistenzen (Sterblichkeitsrate: 22 pro 100.000). *Escherichia coli*, der häufigste Erreger sowohl für unkomplizierte als auch komplizierte HWI, wies dabei die höchsten Sterblichkeitsraten auf (Abbildung 9) (Antimicrobial Resistance Collaborators et al. 2022).

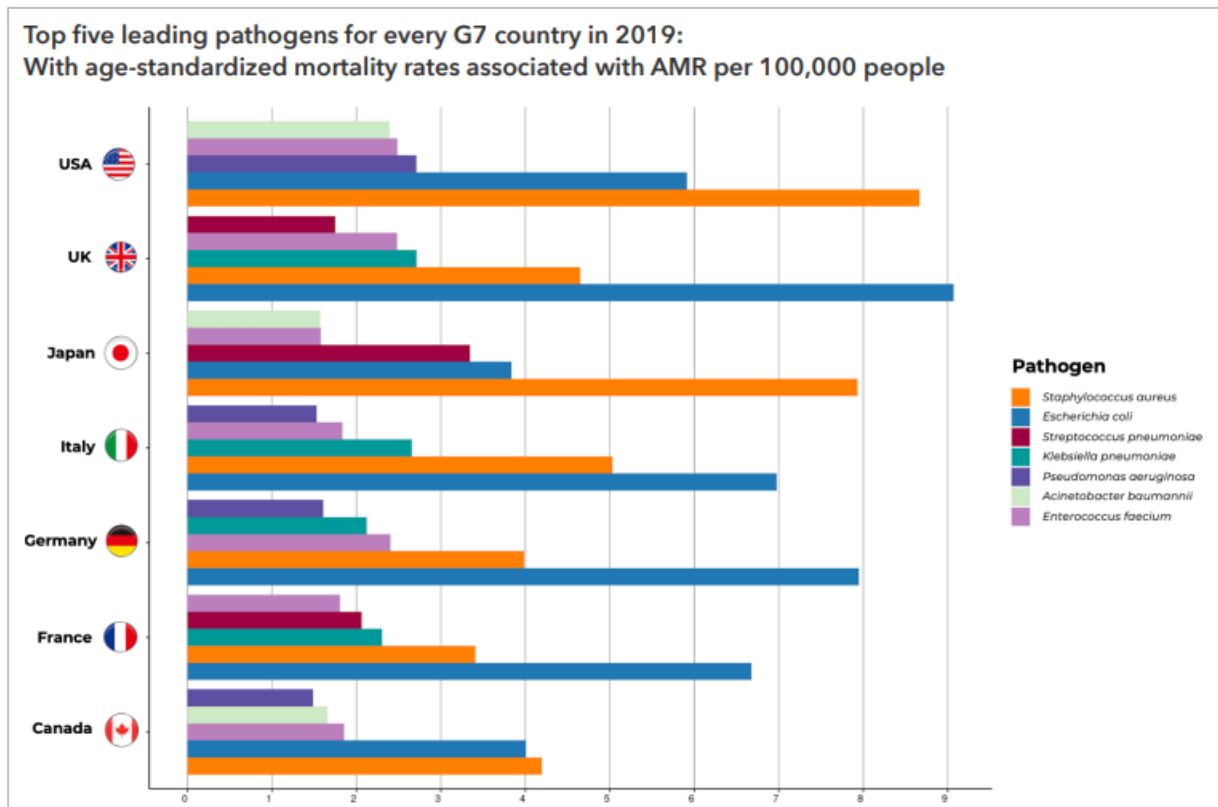


Abbildung 9: Die fünf wichtigsten Krankheitserreger für G7-Staaten im Jahr 2019 mit altersstandardisierten Sterblichkeitsraten im Zusammenhang mit Antibiotikaresistenzen pro 100.000 Personen (Antimicrobial Resistance Collaborators et al. 2022)

### Limitierte Therapieoptionen

Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für komplizierte HWI einschließlich Pyelonephritis mit ESBL-produzierenden gramnegativen Erregern sind begrenzt.

Seit den 1980er Jahren verleihen die in ihrer Anzahl zunehmenden ESBL-Varianten den Bakterien eine Resistenz gegen Cephalosporine der 3. (Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefotaxim) und 4. Generation (Cefepim) (Witte and Mielke 2003). Als Therapieoptionen verbleiben Betalaktamase-Inhibitoren (Avibactam, Clavulansäure, Tazobactam) in fixer Kombination mit einem Penicillin (Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam) oder Cephalosporin (Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam) sowie Temocillin, Carbapeneme (Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem), Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin (Bodmann) (Tabelle 3-7).

Colistin und Fosfomycin weisen eine hohe Toxizität auf. Tigecyclin ist nicht für HWI/AP zugelassen. Temocillin ist schwer verfügbar. Piperacillin/Tazobactam zeigt hohe Resistenzraten. Es bleiben Carbapeneme, von denen Ertapenem in Deutschland für HWI nicht zugelassen ist (European Medicines Agency Oktober 2022).

### Carbapenemresistenz

Die zunehmende Verwendung von Carbapenemen hat jedoch zu einer erhöhten Prävalenz von Carbapenem-Resistenzfaktoren wie KPC, MBL und Carbapenemasen vom OXA-Typ geführt (Joseph et al. 2015; Kim et al. 2018; Castanheira et al. 2019; Guo et al. 2019; Zeng et al. 2019).

Die Therapie von Infektionen durch Carbapenemase-bildende *Enterobacteriaceen*, vor allem *Klebsiella pneumoniae*, aber auch *Escherichia coli* und andere Vertreter, sogenannte 4MRGN (4-fach multi-resistente gramnegative Stäbchen), ist gekennzeichnet durch extrem limitierte Therapieoptionen (Bodmann).

Bei schweren Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern und Carbapenem-Resistenz war lange Zeit das nephrotoxische Colistin ggf. in Kombination mit Tigecyclin oder Fosfomycin eine favorisierte Therapie. Mit Entwicklung neuer Betalaktam-Antibiotika stehen bessere und weniger nephrotoxische Alternativen wie z. B. Imipenem/Relebactam und Meropenem/Varbobactam (in Deutschland nicht auf dem Markt; LAUER-TAXE® Stand: 01.05.2024), Ceftazidim/Avibactam und Cefiderocol für die Therapie zur Verfügung. Aufgrund dessen empfiehlt z. B. die IDSA, primär diese neuen Antibiotika einzusetzen und Colistin zu meiden.

Bis auf Cefiderocol haben jedoch alle diese neuen Antibiotika eine Wirksamkeitslücke gegenüber bestimmten Carbapenem-Resistenzmechanismen, insbesondere bei den Metallo-Betalaktamasen (Werner et al. 2023).

So hemmen die Betalaktamase-Inhibitoren Vaborbactam und Relebactam keine OXA-48-like Enzyme. Vielmehr sind sie spezifische Inhibitoren von KPC und anderen Carbapenemasen der Klasse A. Folglich sind Meropenem/Vaborbactam und Imipenem/Relebactam/Cilastatin keine Optionen gegen Infektionen mit OXA-48-like-Produzenten (Tabelle 3-14) (Boyd et al. 2022). Darüber hinaus ist Meropenem/Vaborbactam in Deutschland nicht auf dem Markt.

Ceftazidim/Avibactam ist aktiv gegen Betalaktamasen der Klasse A (ESBL, KPC), der Klasse C (AmpC, FOX [*active on cefoxitin*], CMY-2 [*active on cephamycins*], AAC-1 [*Ambler class C*]) und der Klasse D (OXA-48). Keine Wirkung zeigt es gegenüber Metallo-Proteinasen und *Acinetobacter*-OXA-Carbapenemasen (Gaibani et al. 2022).

Tabelle 3-14: Übersicht der Empfehlungen von ESCMID, IDSA und SEIMC zur Behandlung von *Enterobacterales*, CR (Cantón and Ruiz-Garbajosa 2023)

<b>Zusammenfassung der Empfehlungen in den ESCMID-, IDSA- und SEIMC-Leitlinien für die Behandlung von Infektionen durch Carbapenemase-produzierende <i>Enterobacterales</i><sup>a</sup></b>			
<b>Gesellschaft Jahr der Veröffentlichung</b>	<b>Carbapenemase-Typ</b>		
	<b>KPC</b>	<b>OXA-48</b>	<b>MBL</b>
ESCMID 2022 (Paul et al. 2022)	Ceftazidim/Avibactam Meropenem/Vaborbactam	Ceftazidim/Avibactam	Ceftazidim/Avibactam + Aztreonam Cefiderocol
	Nicht-schwere Infektion: Aminoglykoside (HWI) oder Tigecyclin (nicht bei Bakteriämie/Pneumonie)		
IDSA 2022 (Tamma et al. 2022)	Ceftazidim/Avibactam Meropenem/Vaborbactam Imipenem/Relebactam	Ceftazidim/Avibactam	Ceftazidim/Avibactam + Aztreonam Cefiderocol
	HWI: Aminoglykoside, Cefiderocol, Meropenem; abdominal: Tigecyclin, Eravacyclin		
SEIMC 2022 (Pintado et al. 2023)	Ceftazidim/Avibactam Meropenem/Vaborbactam	Ceftazidim/Avibactam	Ceftazidim/Avibactam + Aztreonam Cefiderocol
	Alternative: kombinierte Therapie (Meropenem, Colistin, Tigecyclin, Aminoglykoside ...)		

a: Die Dosierungen der verschiedenen antimikrobiellen Mittel entsprechen denen aus der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).  
CR: Carbapenem-resistent; cUTI: *complicated urinary tract infection*; ESCMID: *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; IDSA: *Infectious Diseases Society of America*; KPC: *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase; MBL: Metallo-Betalaktamasen; OXA: *active against oxacillin*; SEIMC: *Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology*

### Resistenzen gegen neue BL/BLI-Kombinationen

Jedoch lässt auch die Wirksamkeit der neuen Kombinationstherapien teils bereits nach.

Bedingt durch den Austausch einer Aminosäure in der Carbapenemase KPC-2 wurden bei *Escherichia coli* bereits Resistenzen gegen Ceftazidim/Avibactam beobachtet (Rodríguez-Baño et al. 2010; Bodmann).

Obwohl Ceftazidim/Avibactam noch nicht lange für den klinischen Einsatz zugelassen wurde, haben sich in den USA und Europa rasch Resistenzen gegen diese neue Kombination entwickelt (Xiao et al. 2023; Shields et al. 2017; SENTRY Program and Element - Iowa City 2024) (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Aktivität von Ceftazidim/Avibactam gegen 1.668 Carbapenem-resistente Isolate im SENTRY-Programm (SENTRY Program and Element - Iowa City 2024)

Antimikrobieller Wirkstoff	Anzahl der Isolate	µg/ml			CLSI <sup>a</sup>		EUCAST <sup>a</sup>		US FDA <sup>a</sup>	
		MHK <sub>50</sub>	MHK <sub>90</sub>	MHK-Spanne	% S	% R	% S	% R	% S	% R
Ceftazidim/Avibactam	1.668	2	>32	≤0,015 bis >32	69,8	30,2	69,8	30,2	69,8 <sup>b</sup>	30,2

a: Kriterien wie von CLSI (2023), EUCAST (2023) und US FDA (2023) veröffentlicht.  
b: CLSI M100-Standard ist anerkannt.  
Isolate von *Citrobacter amalonaticus/farmeri* (2), *Citrobacter freundii species complex* (24), *Citrobacter koseri* (1), *Enterobacter cloacae species complex* (132), *Escherichia coli* (83), *Escherichia vulneris* (1), *Hafnia alvei* (1), *Klebsiella aerogenes* (37), *Klebsiella oxytoca* (48), *Klebsiella pneumoniae* (1.250), *Proteus mirabilis* (7), *Providencia rettgeri* (7), *Providencia stuartii* (7), *Raoultella ornithinolytica* (2), *Serratia marcescens* (61) und *Raoultella unspezifiziert* (5)  
CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute*; EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*; MHK<sub>50</sub> bzw. <sub>90</sub>: Minimale Hemmkonzentration für 50 % bzw. 90 % der getesteten Stämme; R: resistent; S: sensibel; US FDA: *United States Food and Drug Administration* (Amerikanische Zulassungsbehörde)

Das rasche Auftreten resistenter Stämme bei Ceftazidim/Avibactam gibt Anlass zu ernster Besorgnis, wie in der vom ECDC in Stockholm am 12. Juni 2018 veröffentlichten schnellen Risikobewertung (*rapid risk assessment*) hervorgehoben wird (European Centre for Disease Prevention and Control 2018a).

### Hohe Rückfallraten

Patienten mit klinischer Heilung aber mikrobiologischem Versagen nach einer Antibiotikatherapie bei komplizierten HWI einschließlich AP haben ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall verglichen mit Patienten, bei denen sowohl eine klinische Heilung als auch eine mikrobiologische Eradikation erreicht wurde. So zeigten die Ergebnisse einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung, in der Daten aus 13 Phase-III-Studien zu Harnwegsinfektionen in einer gepoolten Analyse (N=4.842 Patienten) betrachtet wurden, dass bei 22,6 % der Patienten eine Diskordanz zwischen klinischen und mikrobiologischen Endpunkten bestand. Die Outcomes der Patienten wurden in der jeweiligen Visite zum Ende der Therapie (*end of therapy* [EOT]; fand zum Abschluss der antibakteriellen Therapie statt), zum Test auf Heilung (*test of cure* [TOC]; sollte mindestens 5 Tage nach der Therapie stattfinden) und der späten Nachuntersuchung (*late follow-up* [LFU]; sollte 21-28 Tage nach Randomisierung stattfinden) ermittelt (Kadry et al. 2023).

Von den 4.842 Patienten waren 3.425 Patienten (70,7 %) zur TOC-Visite übereinstimmend (konkordant) erfolgreich und wiesen sowohl eine klinische Heilung als auch mikrobiologische Eradikation auf. Von diesen Teilnehmern hielt der Therapieerfolg bei 85,8 % (95 %-KI [84,5; 87,1]) in der späten Nachuntersuchung an.

Insgesamt 324 Patienten (6,7 %) wiesen sowohl ein klinisches als auch mikrobiologisches Versagen auf.



Bei insgesamt 22,6 % der Patienten gab es eine Diskordanz zwischen den klinischen und mikrobiologischen Ergebnissen: 871/4.842 Patienten (18,0 %) konnten klinisch geheilt werden, während die Keime persistierten. Bei 223 Patienten (4,6%) konnten die Keime eradiziert, jedoch keine Heilung erzielt werden.

Rückfälle erlitten 6,2 % der Patienten mit konkordantem Therapieerfolg bei EOT (95 %-KI [5,4; 7,2]) und 26,7 % der diskordanten Therapieerfolge (95 %-KI [23,6; 30,1]). Die adjustierte Odds Ratio für Rückfälle bei der LFU-Visite betrug 5,5 (95 %-KI [3,81; 7,88], bereinigt um zufällige Studieneffekte).

Demnach zeigt sich bei Patienten mit mikrobiologischem Misserfolg trotz klinischer Heilung ein 5,5-fach höheres Risiko für einen klinischen Rückfall innerhalb eines Monats im Vergleich zu Patienten mit konkordanter Heilung und mikrobiologischer Eradikation (Kadry et al. 2023).

### 3.2.2.2 Nosokomiale Pneumonien

Postoperative Wundinfektionen (24 % Anteil in 2022), untere Atemwegsinfektionen (22 %) und Harnwegsinfektionen (19 %) stellen die am häufigsten dokumentierten nosokomialen Infektionen in deutschen Krankenhäusern dar (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2022).

Die häufigsten Erreger unterer Atemwegsinfektionen sind dabei *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella pneumoniae* (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Die häufigsten Erreger von unteren Atemwegsinfektionen (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2022)

Untere Atemwegsinfektion	Anzahl 2022	Anteil 2022 (%)
<b>Alle unteren Atemwegsinfektionen</b>	<b>749</b>	<b>100</b>
mit Erregernachweis am Untersuchungstag	239	31,9
Alle Erreger	322	100
<b>Die häufigsten Erreger</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	58	18,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	12,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	36	11,2
<i>Escherichia coli</i>	30	9,3
<i>Candida albicans</i>	16	5,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	14	4,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	11	3,4
<i>Proteus mirabilis</i>	11	3,4
<i>Serratia marcescens</i>	11	3,4
<i>Aspergillus fumigatus</i>	6	1,9
<i>Candida glabrata</i>	6	1,9

Zur Behandlung von nosokomialen Atemwegsinfektionen kamen 2022 in deutschen Krankenhäusern am häufigsten Penicilline plus Betalaktamase-Inhibitoren sowie Carbapeneme zum Einsatz (Abbildung 10). Bei den Einzelsubstanzen war Piperacillin/Tazobactam führend (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2022).

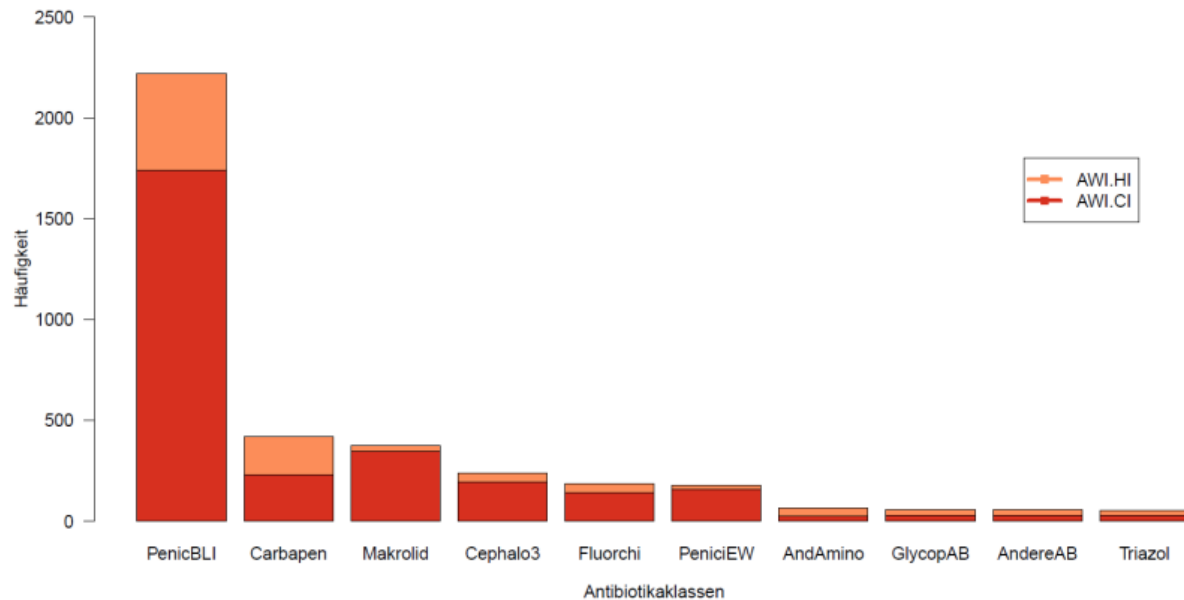


Abbildung 10: Anwendung der häufigsten Antibiotika-Klassen für die Therapie von Atemwegsinfektionen (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2022)

#### Abkürzungen spezifisch für obige Abbildung

AndAmino: Andere Aminoglykoside; AndereAB: Andere Antibiotika (J01XX); AWI: Atemwegsinfektion; Carbapen: Carbapeneme; Cephalo3: Cephalosporine der 3. Generation; CI: mitgebrachte Infektion; Fluorchi: Fluorchinolone; GlycopAB: Glycopeptid-Antibiotika; HI: nosokomiale Infektion; Makrolid: Makrolide; PenicBLI: Penicilline plus Beta-Lactamase-Inhibitoren; PeniciEW: Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum; Triazol: Triazol-Derivate

#### **Resistenzsituation**

Angesichts der hohen Resistenzen wird dieser intensive Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika kritisch gesehen (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen 2022). 5,3 % der *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolate sind zwischenzeitlich resistent gegenüber Meropenem und 13,6 % gegenüber Piperacillin/Tazobactam (Abbildung 11) (Robert Koch-Institut 2022).

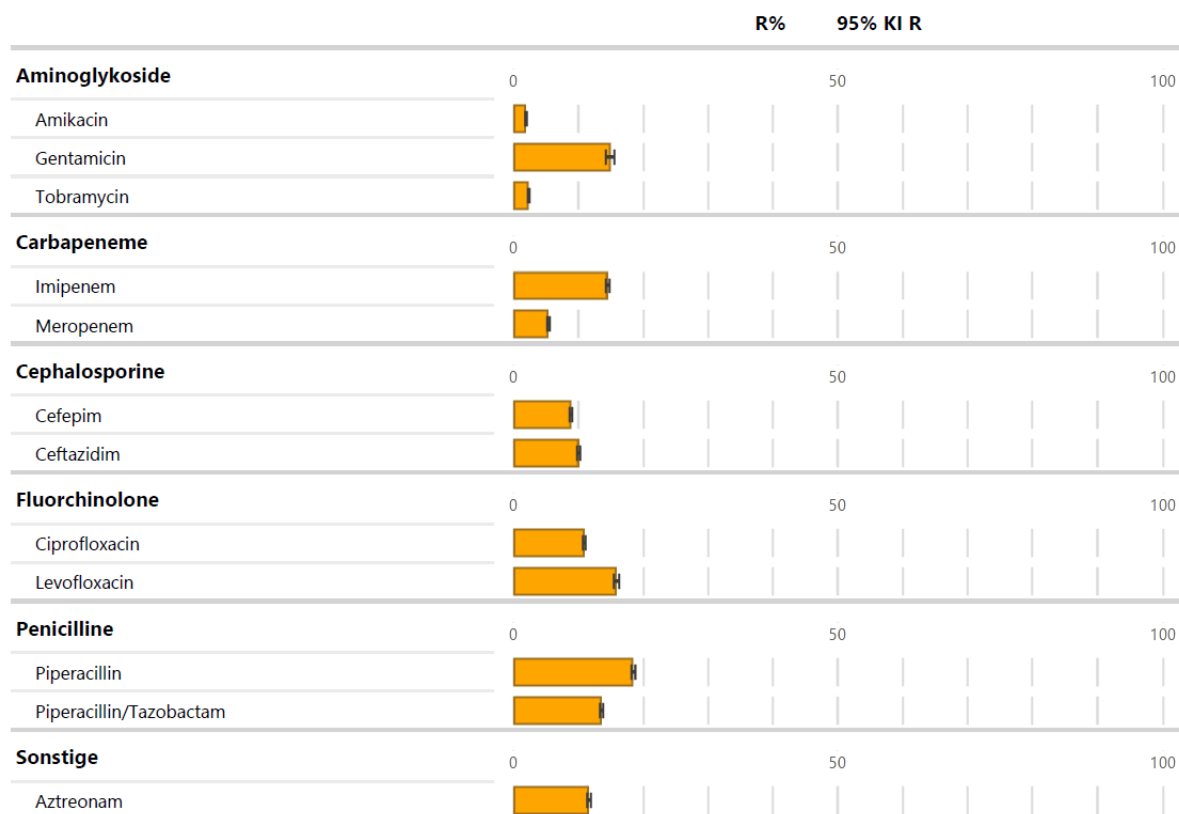


Abbildung 11: Resistenzstatistik *Pseudomonas aeruginosa* für das Jahr 2022; stationär; alle Kulturen (Robert Koch-Institut 2022)

Weitere Zunahmen der Resistenz sind mit Blick auf das europäische Ausland denkbar. In Europa wurden im Jahr 2021 in lediglich zwei (5 %) der 44 Länder, die Daten zu *Pseudomonas aeruginosa* meldeten, Resistenzraten von unter 5 % beobachtet (Dänemark und Finnland), während sechs (14 %) Länder Prozentsätze von 50 % oder mehr meldeten (Belarus, Georgien, Moldawien, Russland, Serbien und die Ukraine) (European Centre for Disease Prevention and Control 2023a).

### Limitierte Therapieoptionen

Aufgrund der eingeschränkten Therapieoptionen lag die Zahl der Infektionen mit Carbapenem-resistenten *Pseudomonas aeruginosa* nach Schätzungen der ECDC auf Grundlage von Daten des *European Antimicrobial Resistance Surveillance Networks* (EARS) im Jahr 2020 bei 67.638 und die Zahl der Todesfälle bei 3.210. Bei Carbapenem-resistenten *Klebsiella pneumoniae* liegen die Zahlen bei 38.668 Infektionen und 4.076 Todesfällen (European Centre for Disease Prevention and Control 2022a).

Hinzu kommt die Problematik, dass die Antibiotikakonzentrationen, die mit Carbapenemen in vivo mit den empfohlenen Dosen erreicht werden, mit einem größeren Selektionsdruck für Resistenzen bei *Pseudomonas aeruginosa* verbunden sind, wodurch es zu Resistenzentwicklung während der Therapie kommen kann (Sumi et al. 2019). Eine Meta-Analyse von 28 Studien ergab, dass sich bei 35 % der Patienten mit *Pseudomonas-aeruginosa*-

Infektionen während der Carbapenem-Behandlung eine Carbapenem-Resistenz entwickelte, ohne dass es zu einem Therapieversagen kam (Fish et al. 1995).

Bei der Wahl der Behandlung ist somit Vorsicht geboten, und der Einsatz neuer Antibiotika sollte zurückhaltend erfolgen, um sie in Notfällen nutzen zu können (Karruli et al. 2023).

Damit besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten.

### 3.2.2.3 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Cefepim/Enmetazobactam

Cefepim ist einerseits gegen gramnegative Bakterien wirksam, hat eine dem Ceftazidim (Cephalosporin der Gruppe 3b) vergleichbare *Pseudomonas*-Wirksamkeit und weist darüber hinaus eine den Cephalosporinen der Gruppe 3a vergleichbare Staphylokokken-Aktivität auf (Bodmann). Andererseits besitzt es eine intrinsische Resistenz gegen die Hydrolyse durch AmpC- und OXA-48-like Enzyme (Shapiro 2022).

Enmetazobactam ist ein neuartiger Betalaktamase-Inhibitor, der in seiner Struktur Tazobactam ähnelt, jedoch eine höhere Penetration in Bakterienzellen und eine stärkere Wirksamkeit aufweist. Es besitzt eine starke Aktivität gegen ein breites Spektrum von ESBL und schützt Cefepim vor dem Abbau durch Serin-Betalaktamasen wie die Varianten TEM, SHV und CTX-M (Papp-Wallace et al. 2019).

#### Gute In-vitro-Wirksamkeit gegen resistente Keime

In Kombination sind Cefepim/Enmetazobactam in vitro gegen ESBL- und AmpC-produzierende *Enterobacterales* sowie *Pseudomonas aeruginosa* aktiv und zeigen eine gute Wirkung gegen Klasse-D-Carbapenemase produzierende Erreger (insbesondere OXA-48 produzierende *Enterobacterales*) (European Medicines Agency März 2024).

Mehrere In-vitro-Studien belegen, dass Cefepim/Enmetazobactam eine hohe Wirksamkeit gegenüber multiresistenten Erregern hat, die auf der Liste des RKI aufgeführt sind (Belley et al. 2021; Morrissey et al. 2019; Dortet 2023; Bou 2024; Liu et al. 2022; Lee et al. 2021; Jean et al. 2022; Vázquez-Ucha et al. 2022; Knechtle et al. 2021; Tselepis et al. 2020; Papp-Wallace et al. 2019; Crandon and Nicolau 2015).

Enmetazobactam hat eine gute Wirksamkeit gegen Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL), und Cefepim ist stabil gegen die Hydrolyse durch OXA-48- und AmpC-Betalaktamasen. In Kombination zeigten die Substanzen eine starke In-vitro-Aktivität gegen *Enterobacterales*, die ESBL, OXA-48 und/oder AmpC exprimieren: Die Empfindlichkeit von gegenüber Cefepim/Enmetazobactam lag in den Studien

- für *Escherichia coli*, 3GCR, bei 100 % (Belley et al. 2021);
- für Carbapenem-resistente *Escherichia coli* mit OXA-Genotyp bei 86,7 % (Dortet 2023);
- für *Klebsiella spp.*, 3GCR, bei 100 % und für OXA-positive *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten bei fast 100 % (Belley et al. 2021; Dortet 2023);

- für OXA-positive *Enterobacter*-Isolate bei 100 % (Belley et al. 2021; Dortet 2023);
- für Carbapenem-unempfindliche *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate bei 58 % (Liu et al. 2022).

### **Gute In-vivo-Wirksamkeit gegen *Enterobacterales***

In der Zulassungsstudie ALLIUM konnte bei 72,3 % der Patienten mit 3GC-resistenten *Enterobacteriaceen* ein Behandlungserfolg mit Cefepim/Enmetazobactam erzielt werden. Die klinischen Heilungsraten lagen bei knapp 90 % (Kaye et al. 2022; Allegra Therapeutics SAS 2020).

In der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie AT-301 (ALLIUM) wurde die klinische Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik der Kombination Cefepim/Enmetazobactam mit der von Piperacillin/Tazobactam bei der Behandlung von Erwachsenen mit komplizierten HWI oder AP (18 Jahre oder älter) verglichen.

51,8 % der Patienten wiesen eine komplizierte HWI sowie 48,2 % eine AP auf.

1.041 Patienten mit einem klinischen Schweregrad der Erkrankung, der einen Krankenhausaufenthalt und den Einsatz von intravenösen Antibiotika über mindestens 7 Tage erforderte, wurden eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf folgende Gruppen randomisiert:

- Cefepim 2 g/Enmetazobactam 0,5 mg als Infusion über 2 Stunden alle 8 Stunden über 7 Tage. Bei Patienten mit moderater Nierenfunktionseinschränkung wurde die Cefepim/Enmetazobactam-Dosis auf 1 g Cefepim plus 250 mg Enmetazobactam angepasst. Sofern die Nierenfunktionseinschränkung bereits zu Beginn der Behandlung vorlag, war eine Dosisanpassung ab Tag 1 möglich.
- Piperacillin 4 g/Tazobactam 0,5 g als Infusion über 2 Stunden alle 8 Stunden über 7 Tage. Die Dosierung von Piperacillin/Tazobactam folgte den Empfehlungen der Fachinformation, die keine Anpassung der 4,5 g-Dosis bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung vorsah.

Nach Ermessen des Prüfarztes konnte die Behandlung bei Patienten mit einer positiven Blutkultur zu Studienbeginn bis zu 14 Tage fortgesetzt werden. Eine Umstellung auf eine orale Antibiotikatherapie war nicht zulässig.

Die Bewertung sowohl der klinischen als auch der mikrobiologischen Ergebnisse wurde zu den folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

- Tag 3 der Studienbehandlung
- Ende der Behandlung (EOT; d. h. letzter Tag der Einnahme des Studienmedikaments)
- *Test of Cure* (TOC)-Visite (EOT +7 Tage)
- Späte Nachuntersuchung (LFU; d. h. EOT +14 Tage)

1.034 Personen erhielten mindestens einmal eine der Studienmedikationen (**MITT**-Population; *modified intention-to-treat*; alle Patienten, welche die ITT-Kriterien erfüllten und eine beliebige Menge des Studienmedikaments erhalten hatten).

Die Patientencharakteristika waren in beiden Armen vergleichbar und entsprachen einer schwer kranken Population, die zur Behandlung einer komplizierten HWI/AP einen Krankenhausaufenthalt und eine intravenöse Antibiotikagabe benötigte. Knapp die Hälfte der Patienten war männlich. Die Mehrheit der MITT-Patienten war weiß (93,9 %), und ein erheblicher Prozentsatz (38,5 %) war  $\geq 65$  Jahre alt. Zu Studienbeginn lag bei 7,9 % der Patienten aus dem Behandlungsarm Cefepim/Enmetazobactam und 5,8 % der Patienten aus dem Behandlungsarm Piperacillin/Tazobactam eine begleitende Bakteriämie vor.

Für die Auswertung der Behandlungsergebnisse wurden weitere Analysesets definiert.

Die **m-MITT**-Population (*microbiological modified intention-to-treat*; N=678) umfasste alle randomisierten Patienten, welche die MITT-Kriterien erfüllten und einen gramnegativen Erreger aufwiesen, der nicht resistent gegen Cefepim/Enmetazobactam oder Piperacillin/Tazobactam war. Die m-MITT-Population war die primäre Population für die Evaluation der Wirksamkeit.

Die **m-MITT+R**-Population (*microbiological modified intention-to-treat including patients with resistant isolates*; N=771) umfasste alle randomisierten Patienten, welche die MITT-Kriterien erfüllten und einen gramnegativen Erreger aufwiesen - einschließlich Isolaten, die gegen Cefepim/Enmetazobactam oder Piperacillin/Tazobactam resistent waren (Allegra Therapeutics SAS 2020).

Die fünf häufigsten Erreger waren *Escherichia coli* (76,4 %; 518/678), *Klebsiella pneumoniae* (9,7 %; 66/678), *Proteus mirabilis* (5,6 %; 38/678), *Pseudomonas aeruginosa* (3,5 %; 24/678) und *Enterobacter cloacae* (1,5 %; 10/678); diese waren repräsentativ für die in der klinischen Praxis vorkommenden Spezies sowie diejenigen, die zunehmend resistent gegen 3GC sind (Belley et al. 2021). Eine begleitende Bakteriämie lag bei 9,7 % der Patienten (66/678) aus der **m-MITT**-Population vor.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten in der m-MITT-Population, die bei der TOC-Visite einen Gesamtbehandlungserfolg (klinische Heilung und mikrobiologische Eradikation) erzielten.

Die Mehrzahl der Patienten im Interventionsarm (79,1 %) hatte ein erfolgreiches Gesamtansprechen bei TOC gegenüber 58,9 % der Patienten im Vergleichsarm (Behandlungsunterschied: 21,2 %; 95 %-KI [14,3; 27,9]). Da die untere Grenze des 95 %-KI größer war als die vordefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze von -10 %, war Cefepim/Enmetazobactam gegenüber Piperacillin/Tazobactam nicht unterlegen. Da die untere Grenze des 95 %-KI sogar größer als 0 % war, war Cefepim/Enmetazobactam zudem Piperacillin/Tazobactam überlegen.

Subgruppenanalysen bestätigten die Konsistenz des Effektes von Cefepim/Enmetazobactam unabhängig von den Subgruppenmerkmalen Art der Infektion (d. h. AP, komplizierte HWI mit

und ohne entfernbarem Infektionsherd), nur ESBL-produzierende und ESBL-co-bildende Bakterien bei Studienbeginn, demografische Merkmale und Komorbiditäten.

Um die 3G-Resistenz der MRE auf der Erregerliste des RKI abzubilden, wurde *post hoc* eine weitere Analyse von Patienten mit *Enterobacterales*, 3GCR, durchgeführt, die in Tabelle 3-17 abgebildet ist (Advanz Pharma Limited and Staburo GmbH 2024). Bei diesen Patienten betrug der Behandlungserfolg (klinische Heilung und mikrobiologische Eradikation) 7 Tage nach Ende der Behandlung im Interventionsarm 72,3 % gegenüber 52,4 % der Patienten im Vergleichsarm (Behandlungsunterschied: 19,9 % (95 %-KI [4,9; 34,1])).

Tabelle 3-17: Post-hoc-Analyse der Patienten mit *Enterobacterales*, die eine phänotypische Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation aufweisen - m-MITT+R-Population<sup>a</sup> (Advanz Pharma Limited and Staburo GmbH 2024)

	Cefepim/ Enmetazobactam		Piperacillin/ Tazobactam		Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Chi- Quadrat
	N	%	N	%		
<i>Enterobacterales</i> , 3GCR <sup>b</sup>	94	-	84	-		
<b>Gesamterfolg<sup>d</sup></b>	68	72,3	44	52,4	19,9 [4,9; 34,1] 0,01	6,74
<b>Mikrobiologische Eradikation</b>	71	75,5	47	56,0	19,5 [4,8; 33,5] 0,01	6,78
<b>Klinische Heilung</b>	83	88,3	75	89,3	-1,0 [-10,6; 9,8] 0,84	0,04

a: Einschließlich Patienten mit Erregern, die gegen eines der Studienmedikamente resistent sind.

b: 3GCR definiert anhand der EUCAST-Breakpoints für *Enterobacterales*, die eine Resistenz gegen Ceftriaxon (MHK >2 µg/ml) oder Ceftazidim (MHK >4 µg/ml) aufweisen, aber weiterhin empfindlich gegenüber Meropenem (MHK ≤2 µg/ml) sind.

c: Chi-Quadrat-Test

d: Behandlungserfolg: klinische Heilung und mikrobiologische Eradikation zum Zeitpunkt TOC

3GCR: Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl an Patienten; m-MITT+R: *microbiological modified intention-to-treat including patients with resistant isolates*; MHK: Minimale Hemmkonzentration

Die Raten für den Gesamterfolg lagen unter Cefepim/Enmetazobactam für *Escherichia coli*, 3GCR, bei 79 % und für *Klebsiella spp.*, 3GCR, bei 63 % und damit deutlich höher als unter Piperacillin/Tazobactam (55 % und 41 %) (Tabelle 3-18).

80 % bzw. 74 % der beiden 3GCR-Erreger konnten mikrobiologisch eradiziert werden.

Tabelle 3-18: Post-hoc-Analyse der Patienten mit *Enterobacterales*, die eine phänotypische Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation aufweisen – differenziert nach Erregerm-  
m-MITT+R-Population<sup>a</sup>

	<b>Cefepim/Enmetazobactam</b> n/N <sup>b</sup> (% <sup>d</sup> )	<b>Piperacillin/Tazobactam</b> n/N <sup>c</sup> (% <sup>d</sup> )
<b>Gesamterfolg</b>		
<i>Escherichia coli</i> , 3GCR <sup>e</sup>	48/61 (78,7 %)	33/60 (55,0 %)
<i>Klebsiella spp.</i> , 3GCR	12/19 (63,2 %)	7/17 (41,2 %)
<i>Enterobacter spp.</i> , 3GCR	5/7	2/4
<i>Proteus spp.</i> , 3GCR	2/4	2/5
<i>Citrobacter spp.</i> , 3GCR	1/2	-
<i>Serratia spp.</i> , 3GCR	2/3	-
<b>Mikrobiologische Eradikation</b>		
<i>Escherichia coli</i> , 3GCR	49/61 (80,3 %)	34/60 (56,7 %)
<i>Klebsiella spp.</i> , 3GCR	14/20 (70,0 %)	10/18 (55,5 %)
<i>Enterobacter spp.</i> , 3GCR	5/7	2/4
<i>Proteus spp.</i> , 3GCR	2/4	2/5
<i>Citrobacter spp.</i> , 3GCR	2/2	-
<i>Serratia spp.</i> , 3GCR	2/3	-
<b>Klinische Heilung</b>		
<i>Escherichia coli</i> , 3GCR	58/61 (95 %)	57/60 (95 %)
<i>Klebsiella spp.</i> , 3GCR	15/20 (75,0 %)	13/18 (72,2 %)
<i>Enterobacter spp.</i> , 3GCR	6/7	4/4
<i>Proteus spp.</i> , 3GCR	3/4	4/5
<i>Citrobacter spp.</i> , 3GCR	1/2	-
<i>Serratia spp.</i> , 3GCR	3/3	-
Legende: siehe Folgeseite		



a: Einschließlich Patienten mit Erregern, die gegen eines der Studienmedikamente resistent sind.  
 b: Bei 2 der 94 Patienten wurden 2 Erreger nachgewiesen.  
 c: Bei 2 der 84 Patienten wurden 2 Erreger nachgewiesen.  
 d: Prozentangaben, wenn  $N \geq 10$ .  
 e: Behandlungserfolg: klinische Heilung und mikrobiologische Eradikation  
 f: 3GCR definiert anhand der EUCAST-Breakpoints für *Enterobacterales*, die eine Resistenz gegen Ceftriaxon (MHK  $>2 \mu\text{g/ml}$ ) oder Ceftazidim (MHK  $>4 \mu\text{g/ml}$ ) aufweisen, aber weiterhin empfindlich gegenüber Meropenem (MHK  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ) sind.  
 3GCR: Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation; m-MITT+R: *microbiological modified intention-to-treat including patients with resistant isolates*; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; spp.: Species pluralis (Abkürzung für Spezies [Plural] = die Arten)  
 Quelle: (Advanz Pharma Limited and Staburo GmbH 2024)

Bei Patienten mit Bakteriämie konnte mit Cefepim/Enmetazobactam in 70,7 % ein Gesamterfolg erzielt werden (vs. 50 % mit Piperacillin/Tazobactam) (Tabelle 3-19). Die Zahl der Bakteriämie-Patienten mit 3GCR-Erregern war gering und ist in der Anlage aufgeführt (Advanz Pharma Limited and Staburo GmbH 2024).

Tabelle 3-19: Post-hoc-Analyse der Patienten mit Bakteriämie (Advanz Pharma Limited and Staburo GmbH 2024)

	<b>Cefepim/Enmetazobactam</b> n/N	<b>Piperacillin/Tazobactam</b> n/N
<b>Gesamterfolg</b>	<b>29/41</b> <b>(70,7 %)</b>	<b>14/28<sup>a</sup></b> <b>(50,0 %)</b>
<i>Escherichia coli</i>	23/32	12/24
<i>Klebsiella spp.</i>	6/9	1/3
<i>Proteus spp.</i>	-	1/1
<b>Mikrobiologische Eradikation</b>	<b>33/41</b> <b>(80,5 %)</b>	<b>17/28</b> <b>(60,7 %)</b>
<i>Escherichia coli</i>	26/32	12/24
<i>Klebsiella spp.</i>	7/9	3/3
<i>Proteus spp.</i>	-	1/1
<b>Klinische Heilung</b>	<b>36/41</b> <b>(87,8 %)</b>	<b>23/28</b> <b>(82,1 %)</b>
<i>Escherichia coli</i>	28/32	21/24
<i>Klebsiella spp.</i>	8/9	1/3
<i>Proteus spp.</i>	-	1/1
a: Zwei Patienten wiesen eine Bakteriämie mit Non- <i>Enterobacterales</i> auf. n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; spp.: Species pluralis (Abkürzung für Spezies [Plural] = die Arten)		

## Fazit

Für die Therapie von komplizierten HWI und nosokomialen Pneumonien sind zunehmend häufig komplexe Resistenzsituationen zu berücksichtigen. Gerade bei komplizierten HWI durch multiresistente Erreger sind die verbleibenden Therapieoptionen im Wesentlichen Carbapeneme und die ebenfalls als Reserveantibiotika eingestuften Kombinationen Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam. Damit stehen nur limitierte, klinisch gleichwertige Therapiealternativen zur Verfügung.

Die Daten aus klinischen Studien und In-vitro-Untersuchungen belegen ein positives Nutzen-Risiko-Profil für Cefepim/Enmetazobactam. Aufgrund seiner guten Wirksamkeit gegen Carbapenem-resistente *Escherichia coli* sowie OXA-positive *Klebsiella-pneumoniae*- und *Enterobacter*-Isolate kann Cefepim/Enmetazobactam das Angebot an Reserveantibiotika bei OXA-Genotypen erweitern und damit den Selektionsdruck bei den anderen Reserveantibiotika reduzieren.

Es stellt somit eine wertvolle neue Therapie für diese Indikationen dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Zu den gemäß Fachinformation zugelassenen Indikationen von Cefepim/Enmetazobactam liegen keine verlässlichen Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz in Deutschland vor.

In Deutschland gibt es kein vollständiges, verbindliches Register, das Patienten mit allen Arten bakterieller und viraler Infektionen erfasst, die durch nicht-resistente oder (multi-) resistente Erreger verursacht werden. Für einige Krankheitserreger besteht gemäß § 7 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldepflicht, so für *Haemophilus influenza*, MRSA oder auch *Acinetobacter spp.* und *Enterobacterales* mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen. Zudem besteht eine Verpflichtung gemäß § 23 Abs. 4 IfSG, nach der Krankenhäuser und andere Einrichtungen vom RKI festgelegte nosokomiale Infektionen und Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen im Rahmen einer entsprechenden Surveillance gezielt erfassen und bewerten müssen. Darunter fallen neben postoperativen Wundinfektionen auch katheterassoziierte Septikämien, beatmungsassoziierte Pneumonien und katheterassoziierte Harnwegsinfektionen (Robert Koch-Institut 2013). Hinzu kommen in den einzelnen Bundesländern Gesetze und Verordnungen, welche die Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz erweitern.

Die gesammelten Daten zu meldepflichtigen Infektionskrankheiten stellt das RKI in seinem Infektionsepidemiologischen Jahrbuch zusammen und bewertet diese. Vorhandene Datensammlungen, vor allem zur Resistenzsurveillance, liefern jedoch nur indirekt eine Möglichkeit der Abschätzung der absoluten Patienten- und Fallzahlen pro Jahr.

In verschiedenen AMNOG-Verfahren wurden Inzidenz und Prävalenz der Erkrankungen im Anwendungsgebiet beschrieben, und die berichteten und berechneten Zahlen wurden durch das IQWiG bewertet (Tabelle 3-20) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022a, 2022b, 2022c). Im Folgenden wird daher auch auf diese Zahlen Bezug genommen.

Tabelle 3-20: Übersicht der AMNOG-Verfahren zu Indikationen des vorliegenden Dossiers

AMNOG-Verfahren zu	cUTI	Akute Pyelonephritis	HAP/VAP	Bakteriämien
Ceftolozan/Tazobactam (Verfahren 826)	Modul 3C	Modul 3D	Modul 3A	-
Ceftazidim/Avibactam (Verfahren 827)	Modul 3C	Modul 3C <sup>a</sup>	Modul 3D	Modul 3E
Imipenem/Cilastatin/ Relebactam (Verfahren 825)	-	-	Modul 3A	Modul 3B

a: Im AMNOG-Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam wurden die Fälle mit AP gemeinsam mit komplizierten HWI betrachtet und nicht getrennt berichtet.

AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; HAP: Hospital-acquired pneumonia (Im Krankenhaus erworbene Pneumonie); HWI: Harnwegsinfektion; VAP: Ventilator-associated pneumonia (Beatmungsassoziierte Pneumonie)

### Komplizierte Harnwegsinfektionen

Zur Häufigkeit komplizierter HWI (einschließlich AP) und tödlicher Verläufe in Deutschland liegen keine verlässlichen Zahlen vor, bzw. die Quellen machen keine Angaben zu den absoluten Patienten- und Fallzahlen in den Zulassungsindikationen von Cefepim/Enmetazobactam.

Generell wird davon ausgegangen, dass im ambulanten Bereich unkomplizierte HWI überwiegen, während es sich bei den im Krankenhaus behandelten Infektionen weitgehend um komplizierte HWI handelt (Sester 2012; Bilharz 2014).

In deutschen Krankenhäusern gehören Harnwegsinfektionen mit einem Anteil von 19 % zu den häufigsten therapieassoziierten Infektionen (European Centre for Disease Prevention and Control 2023c) (Abbildung 12).

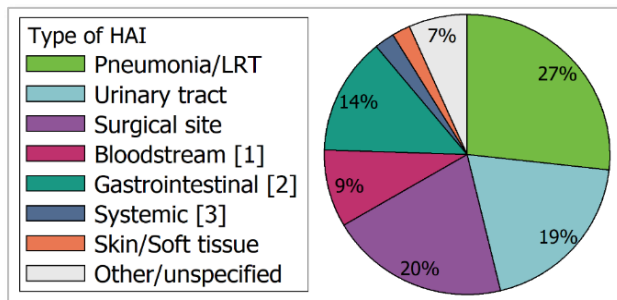


Abbildung 12: Verteilung therapieassoziierter Infektionen in deutschen Kliniken nach Organsystemen (European Centre for Disease Prevention and Control 2023c)

1: inkl. Katheter-assoziierten Bakteriämien 4,3 %; 2: inkl. *C. difficile*-Infektionen (9,4 %), 3: inkl. klinischer Sepsis (1,6 %)

Abkürzungen spezifisch für obige Abbildung:

HAI: *Healthcare-associated infection* (therapieassoziierte Infektion); LRT: *lower respiratory tract* (tiefe Atemwege)

Im Rahmen des AMNOG-Verfahrens zu Ceftazidim/Avibactam berichtete der pharmazeutische Unternehmer 377.394 bis 506.030 Krankenhausfälle in der Gesetzlichen Krankenkasse (GKV) mit komplizierter HWI (einschließlich Pyelonephritis) für das Jahr 2019, wobei Patienten teilweise mehrfach gezählt wurden. Nach Einschränkung auf Fälle, bei denen *Escherichia coli* oder andere *Enterobacterales* bzw. *Pseudomonas* und andere Nonfermenter als Ursache der Erkrankung identifiziert worden waren, ergab sich eine Spanne von 260.481 bis 444.657 Fällen in der GKV im Jahr 2019. Nach weiterer Einschränkung auf Infektionen mit *Enterobacterales* mit 4MRGN oder *Pseudomonas aeruginosa* mit 4MRGN wurden 2.423 bis 2.725 Fälle im Jahr 2019 geschätzt. Als Grundlage dienten Patientendaten der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig und der Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank der INMED GmbH (BM-DB) über die Jahre 2017 bis 2019. (Pfizer Pharma GmbH 2022a)

Im AMNOG-Verfahren zu Ceftolozan/Tazobactam wurde die Fallzahl der komplizierten HWI in der GKV in Deutschland ebenfalls auf Grundlage von Patientendaten in der DADB ermittelt und auf 693.926 Krankenhausfälle bei erwachsenen Patienten im Jahr 2020 geschätzt. Eingegrenzt auf Fälle von komplizierten HWI durch *Pseudomonas aeruginosa* mit 4MRGN gab der pharmazeutische Unternehmer 1.488 Fälle an (MSD Sharp & Dohme GmbH 2022d).

Das IQWiG bewertete die Herleitungen der Patientenzahlen als rechnerisch nachvollziehbar, aber methodisch teils als nicht nachvollziehbar. Hinterfragt wurde unter anderem die Auswahl der ICD-10-GM-Codes, die berücksichtigt wurden und komplizierende Faktoren widerspiegeln sollen, und das IQWiG schlussfolgerte, dass die hochgerechneten Fallzahlen mit Unsicherheiten behaftet sein können und sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben kann. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022c, 2022a).

Hinweise auf die Geschlechterverteilung liefert eine große US-amerikanische Registeranalyse, die unter den erfassten Patienten über 600.000 Patienten mit einer komplizierten HWI identifizierte und eine Inzidenz von 1,01 % berechnete. Frauen erkrankten insgesamt häufiger als Männer an einer komplizierten HWI. Mit zunehmendem Alter wurde dieser Geschlechtsunterschied jedoch kleiner. In der Altersgruppe der 55- bis 64-Jährigen waren die Inzidenzraten von Frauen und Männern vergleichbar. Bei Patienten in einem Alter von  $\geq 65$  Jahren lag die Inzidenzrate der Männer höher als die der Frauen (Carreno et al. 2019).

### **Akute Pyelonephritis**

Akute Pyelonephritiden treten häufiger bei Frauen als Männern auf (Czaja et al. 2007). Nach Auswertungen der BARMER GEK-Arzneimitteldaten lag die Prävalenz für eine Nierenbeckenentzündung bei Frauen im Jahr 2013 bei 0,2 %, und es waren keine altersspezifischen Unterschiede zu sehen (Glaeske and Schicktanz 2015).

Im Rahmen des AMNOG-Verfahrens zu Ceftolozan/Tazobactam schätzte der pharmazeutische Unternehmers auch die Zahl der Krankenhausfälle mit AP anhand von Krankenkassendaten der DADB. Für das Jahr 2020 gab er insgesamt 27.086 Krankenhausfälle mit AP bei Erwachsenen in der GKV-Population an. Darunter waren nach den Schätzungen 66 Fälle mit *Pseudomonas aeruginosa* mit 4MRGN (MSD Sharp & Dohme GmbH 2022e).

Das IQWiG bewertete das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Schätzung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation von Ceftolozan/Tazobactam als rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch nur teilweise nachvollziehbar. Auch in der Indikation AP seien die hochgerechneten Fallzahlen mit Unsicherheiten behaftet, und in der realen Versorgung könne sich eine geringere Anzahl von Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022c)

### **Nosokomiale Pneumonien**

Zur Zahl der nosokomialen Pneumonien (einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien) liegen aus drei AMNOG-Verfahren Schätzungen vor:

Im Rahmen des AMNOG-Verfahrens zu Ceftazidim/Avibactam führte der pharmazeutische Unternehmer auf Grundlage von Patientendaten in der DADB und der BM-DB nach Hochrechnung auf die GKV 91.828 bis 170.915 Krankenhausfälle mit HAP/VAP für das Jahr 2019 an. Nach Einschränkung auf Fälle, bei denen *Escherichia coli* oder andere *Enterobacterales* bzw. *Pseudomonas* und andere Nonfermenter als Ursache der Erkrankung identifiziert worden waren, ergab sich eine Spanne von 56.974 bis 74.341 Fällen in der GKV im Jahr 2019. Nach weiterer Eingrenzung auf Infektionen auf 4MRGN-Erreger wurden 1.688 bis 1.702 Fälle aufgeführt. (Pfizer Pharma GmbH 2022b)

Im AMNOG-Verfahren zu Ceftolozan/Tazobactam wurde die Zahl der Krankenhausfälle mit HAP/VAP auf Grundlage der gleichen Datenbasis auf 155.393 geschätzt – darunter 961 Fälle mit *Pseudomonas aeruginosa* mit 4MRGN.

Ebenfalls auf Grundlage der DADB schätzte der pharmazeutische Unternehmer im AMNOG-Verfahren zu Imipenem/Cilastatin/Relebactam 132.706 Infektionsfälle mit HAP/VAP in der GKV im Jahr 2020. Nach Eingrenzung auf *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* und *Pseudomonas aeruginosa* jeweils mit 4MRGN wurden 1.294 Fälle ermittelt. (MSD Sharp & Dohme GmbH 2022b)

In allen drei Verfahren weist das IQWiG darauf hin, dass sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben kann. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022a, 2022b, 2022c)

### **Bakteriämien bei komplizierten HWI/AP**

Im AMNOG-Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam schätzte der pharmazeutische Unternehmer auf Grundlage von Patientendaten in der DADB und der BM-DB eine Spanne von 17.144 bis 43.159 Fällen mit Bakteriämien bei komplizierten HWI/AP in der GKV im Jahr 2019. Nach Eingrenzung auf 4MRGN-Erreger wurden 284 bis 388 Infektionsfälle in der GKV angegeben. (Pfizer Pharma GmbH 2022c)

In der realen Versorgung können die Patientenzahlen nach IQWiG niedriger ausfallen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022a) .

### **Bakteriämien bei nosokomialen Pneumonien**

Im Rahmen des AMNOG-Verfahrens zu Ceftazidim/Avibactam ergab die Hochrechnung für die GKV für das Jahr 2019 2.733 bis 5.792 Krankenhausfälle mit HAP/VAP mit Bakteriämie bei Erwachsenen mit Infektion durch *Escherichia coli*, *Enterobacterales*, *Pseudomonas* und andere Nonfermenter basierend auf Patientendaten der DADB bzw. BM-DB. Eingegrenzt auf 4MRGN-Erreger schätzte der pharmazeutische Unternehmer 180 bis 199 Fälle. (Pfizer Pharma GmbH 2022c)

Für das Jahr 2020 wurde im Rahmen des AMNOG-Verfahrens zu Imipenem/Cilastatin/Relebactam eine Anzahl von 22.687 Fällen in der GKV mit HAP/VAP mit Bakteriämie geschätzt. Eingegrenzt auf *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* und *Pseudomonas aeruginosa* jeweils mit 4MRGN wurden 221 Fälle aufgeführt. (MSD Sharp & Dohme GmbH 2022c)

Auch hier weist das IQWiG jeweils darauf hin, dass die Zahlen in der realen Versorgung niedriger ausfallen können (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022a, 2022b).

### **Zusammenfassung**

Zur Häufigkeit komplizierter HWI (einschließlich AP), HAP/VAP sowie Bakteriämien im Zusammenhang mit einer der genannten Indikationen in Deutschland liegen keine verlässlichen Zahlen vor. Basierend auf Schätzungen verschiedener pharmazeutischer Unternehmer im Rahmen von drei AMNOG-Verfahren ergeben sich breite Spannen für die Zahl der Infektionsfälle, die maßgeblich vom Verfahren der Schätzung abhängig sind. Durch die Auswahl der herangezogenen ICD-Codes können die Zahlen über- oder unterschätzt werden,

wobei jedoch das Ausmaß der Abweichung in der Praxis nicht quantifizierbar ist. Darüber hinaus bilden die dokumentierten ICD-Codes nicht zwangsläufig das tatsächliche Infektionsgeschehen ab (Schwarzkopf et al. 2024; Maechler 2023; Diercke et al. 2018).

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

Zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von komplizierten HWI (einschließlich AP), HAP/VAP sowie Bakteriämien im Zusammenhang mit einer der genannten Indikationen in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre konnten keine verlässlichen Daten identifiziert werden.

Entscheidend werden die Zahlen von externen Faktoren wie dem geplanten Krankenhausversorgungsverbesserungsgesetz (KHVVG) beeinflusst werden, welches grundlegende Änderungen in der Struktur der Krankenhausversorgung und Abrechnung von Leistungen vorsieht (Bundesministerium für Gesundheit 2024).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

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

Tabelle 3-21: 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>
Cefepim/Enmetazobactam	2.979–7.562	2.600–6.600

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Bestimmung der Zielpopulation erfolgte in Anlehnung an die Beschlüsse des G-BA zu Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam und Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022c, 2022b, 2022d).

Da sich aus den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Cefepim/Enmetazobactam der restriktive Einsatz für alle Anwendungsgebiete ergibt, und sich andererseits aus dem in der Fachinformation genannten Wirksamkeitsspektrum ein Einsatz überwiegend für Infektionen mit gramnegativen Erregern ergibt, ergibt sich annähernd eine analoge Berechnung der Patientenzahlen wie im Beschluss zu Cefiderocol (Beschluss des G-BA vom 5. Mai 2022) (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022a) im Anwendungsgebiet „Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“.

Daher werden für die Darstellung der Patientenzahlen des gesamten Anwendungsgebiets (alle Patientengruppen) von Cefepim/Enmetazobactam die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde unter Berücksichtigung eines Anteils von 87,3 % an GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung berechnet, welcher sich aus 73,63 Millionen GKV-Versicherten sowie 84,36 Millionen Einwohnern in Deutschland im Jahr 2022 ergibt (Statistisches Bundesamt 2023; Bundesministerium für Gesundheit 2023)

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*



Tabelle 3-22: 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
Cefepim/Enmetazobactam	Erwachsene Patienten mit komplizierten HWI (einschließlich AP), HAP/VAP sowie Bakteriämien im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der genannten Indikationen	Gemäß 5. Kapitel § 12a Verfo des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.	2.600–6.600

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.4 angegeben) heran.*

Der Zusatznutzen von Cefepim/Enmetazobactam ergibt sich aus seiner antimikrobiellen Wirksamkeit und seinem Status als Reserveantibiotikum. Diese sind in erster Linie durch den Krankheitserreger definiert und in allen Patientengruppen der Zielpopulation unabhängig von Parametern wie Infektionsort oder Patientencharakteristika gleichermaßen vorhanden. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht deshalb über die gesamte Zielpopulation. Nach Sozialgesetzbuch (SGB) V §35a Absatz 1c gilt der Zusatznutzen eines vom G-BA von der Nutzenbewertung freigestellten Reserveantibiotikums als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen*

*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

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

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgten anhand der aktuell gültigen Leitlinien, Fachinformationen, sowie anhand von Büchern und relevanten Publikationen in entsprechenden Fachzeitschriften. Zudem erfolgten Recherchen bei einschlägigen Institutionen wie dem RKI, um weitere relevante Informationen und Publikationen zu identifizieren.

Die Beschreibung der Resistenzsituation erfolgte auf Basis der Ergebnisse verschiedener Surveillance-Programme, einschließlich dem Surveillance-Programm des RKI und somit mit Fokus auf die deutsche Versorgungsstruktur.

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation orientierten sich an den Angaben in der Fachinformation von Cefepim/Enmetazobactam sowie der nicht abschließenden Liste des RKI für multiresistente Erreger.

### **Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5**

Schätzungen zu den Fallzahlen in der GKV wurden den Angaben der pharmazeutischen Unternehmen in den AMNOG-Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam, Imipenem/Cilastatin/Relebactam sowie Cefiderocol entnommen (MSD Sharp & Dohme GmbH 2022b, 2022c; Pfizer Pharma GmbH 2022b, 2022c, 2022a; MSD Sharp & Dohme GmbH 2022a, 2022d, 2022e). Die Anzahl der GKV-Versicherten entstammt dem Bundesgesundheitsministerium, Bevölkerungszahlen entstammen dem Statistischen Bundesamt (Statistisches Bundesamt 2023; Bundesministerium für Gesundheit 2023).

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

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

1. Abele-Horn M, Pitten F-A. Nosokomiale Pneumonie – Antibiotikatherapie und hygienische Interventionsstrategien. In: Schwab S, Schellinger, eds. NeuroIntensiv. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 287–298. doi:10.1007/978-3-662-46500-4\_20.
2. Advanz Pharma Limited, Staburo GmbH. Zusatzanalysen ALLIUM für 3GCR. 2024.

3. Allecrea Therapeutics SAS. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cefepime-AAI101 Compared to Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis, in Adults. 2020.
4. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980;289(1036):321–31. doi:10.1098/rstb.1980.0049.
5. American Urological Association. Medical Student Curriculum: Adult UTI - American Urological Association. 2024. <https://www.auanet.org/meetings-and-education/for-medical-students/medical-students-curriculum/adult-uti>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
6. Antimicrobial Resistance Collaborators, Institute for Health Metrics and Evaluation, Robert Koch-Institut. The burden of antimicrobial resistance in G7 countries and globally: AN URGENT CALL FOR ACTION. 2022. [https://www.rki.de/EN/Content/infections/antibiotic/brochure\\_IHME\\_RKI.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/EN/Content/infections/antibiotic/brochure_IHME_RKI.pdf?__blob=publicationFile). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
7. Babich T, Eliakim-Raz N, Turjeman A, Pujol M, Carratalà J, Shaw E, et al. Risk factors for hospital readmission following complicated urinary tract infection. *Sci Rep.* 2021;11(1):6926. doi:10.1038/s41598-021-86246-7.
8. Babich T, Zusman O, Elbaz M, Ben-Zvi H, Paul M, Leibovici L, Avni T. Empirical Antibiotic Treatment Does Not Improve Outcomes in Catheter-Associated Urinary Tract Infection: Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2017;65(11):1799–805. doi:10.1093/cid/cix680.
9. Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Diaz LAP, Gastmeier P, Piening B. The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(50):851–7. doi:10.3238/arztebl.2017.0851.
10. Belley A, Morrissey I, Hawser S, Kothari N, Knechtle P. Third-generation cephalosporin resistance in clinical isolates of Enterobacterales collected between 2016–2018 from USA and Europe: genotypic analysis of  $\beta$ -lactamases and comparative in vitro activity of cefepime/enmetazobactam. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;25:93–101. doi:10.1016/j.jgar.2021.02.031.
11. Belyayeva M, Jeong JM, editors. *Acute Pyelonephritis.* StatPearls Publishing; 2022.
12. Bilharz C. Unkompliziert bis problematisch. 2014. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-18-2014/unkompliziert-bis-problematisch>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
13. Bodmann K-F. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018. <https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Empfehlungen-Leitlinien/PEG-S2k-Leitlinie-Update-2018.pdf>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
14. Bonkat G, Bartoletti F, Bruyere T, Cai SE, Geerlings. B, Köves S, et al. *EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.* 2022. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.

15. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberg K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(10):972–6. doi:10.1086/605922.
16. Bou G. Activity of cefepime/enmetazobactam against clinical isolates of carbapenem-resistant OXA-48- producing Enterobacterales (submitted to ESCMID 2024). 2024.
17. Boyd SE, Holmes A, Peck R, Livermore DM, Hope W. OXA-48-Like  $\beta$ -Lactamases: Global Epidemiology, Treatment Options, and Development Pipeline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(8):e0021622. doi:10.1128/aac.00216-22.
18. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):933-51, table of contents. doi:10.1128/CMR.14.4.933-951.2001.
19. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge AWMF-Registernummer: 079 – 001 Langversion 3.1 – 2018. 2018. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/079-0011\\_S3\\_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge\\_2020-03\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/079-0011_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022. 2023. [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). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Versorgungsqualität im Krankenhaus und zur Reform der Vergütungsstrukturen (Krankenhausversorgungsverbesserungsgesetz – KHVVG). 2024. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Gesetze\\_und\\_Verordnungen/GuV/K/KHVVG\\_RefE.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/K/KHVVG_RefE.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
22. Bundesregierung. DART 2020. 2015. [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). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
23. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Treatment guidelines for multidrug-resistant Gram-negative microorganisms. *Rev Esp Quimioter.* 2023;36 Suppl 1(Suppl 1):46–51. doi:10.37201/req/s01.11.2023.
24. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect.* 2018;48(5):327–58. doi:10.1016/j.medmal.2018.03.005.
25. Carreno JJ, Tam IM, Meyers JL, Esterberg E, Candrilli SD, Lodise TP. Longitudinal, Nationwide, Cohort Study to Assess Incidence, Outcomes, and Costs Associated with Complicated Urinary Tract Infection. *Open Forum Infect Dis* 2019. doi:10.1093/ofid/ofz446.
26. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank H-P, Ducomble T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population

- Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002150. doi:10.1371/journal.pmed.1002150.
27. Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, Canton R, Sader HS, Jones RN. Variations in the Occurrence of Resistance Phenotypes and Carbapenemase Genes Among Enterobacteriaceae Isolates in 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):S23-S33. doi:10.1093/ofid/ofy347.
  28. Chen Y-H, Ko W-C, Hsueh P-R. Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(5):587–96. doi:10.1517/14656566.2013.778827.
  29. Corrado RE, Lee D, Lucero DE, Varma JK, Vora NM. Burden of Adult Community-acquired, Health-care-Associated, Hospital-Acquired, and Ventilator-Associated Pneumonia: New York City, 2010 to 2014. *Chest.* 2017;152(5):930–42. doi:10.1016/j.chest.2017.04.162.
  30. Crandon JL, Nicolau DP. In Vitro Activity of Cefepime/AAI101 and Comparators against Cefepime Non-susceptible Enterobacteriaceae. *Pathogens.* 2015;4(3):620–5. doi:10.3390/pathogens4030620.
  31. Critchley IA, Cotroneo N, Pucci MJ, Jain A, Mendes RE. Resistance among urinary tract pathogens collected in Europe during 2018. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;23:439–44. doi:10.1016/j.jgar.2020.10.020.
  32. Cueto M de, Aliaga L, Alós J-I, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(5):314–20. doi:10.1016/j.eimc.2016.11.005.
  33. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clinical Infectious Diseases.* 2007;45(3):273–80. doi:10.1086/519268.
  34. Dabos L, Oueslati S, Bernabeu S, Bonnin RA, Dortet L, Naas T. To Be or Not to Be an OXA-48 Carbapenemase. *Microorganisms* 2022. doi:10.3390/microorganisms10020258.
  35. Dettenkofer M, Frank U, Just H-M, Lemmen S, Scherrer M, editors. *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2020.
  36. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen - Aktualisierung 2024. Langversion, 3.0, AWMF-Registernummer: 043/044. 2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
  37. Diercke M, Beermann S, Tolksdorf K, Buda S, Kirchner G. Infektionskrankheiten und ihre Codierung : Was kann sich durch die ICD-11 verbessern? *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2018;61(7):806–11. doi:10.1007/s00103-018-2758-3.

38. Dortet L. Evaluation of cefepime-enmetazobactam susceptibility on carbapenem resistant Enterobacterales - short report EMT-001-CRE (personal communication). 2023.
39. Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis - Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(49):837-47; quiz 848. doi:10.3238/arztebl.2015.0837.
40. Eliakim-Raz N, Babich T, Shaw E, Addy I, Wiegand I, Vank C, et al. Risk Factors for Treatment Failure and Mortality Among Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infection: A Multicenter Retrospective Cohort Study (RESCUING Study Group). *Clinical Infectious Diseases.* 2019;68(1):29–36. doi:10.1093/cid/ciy418.
41. European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of resistance to ceftazidime-avibactam in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. 2018a. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-emergence-resistance-ceftazidime-avibactam-carbapenem>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections in intensive care units. Annual Epidemiological Report for 2016. 2018b. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2016-HAI\\_0.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-HAI_0.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe, 2008-2012. 2018c. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-report-HAI-Net-ICU-mortality-2008-2012.pdf>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
44. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. Technical report. 2022a. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria.pdf>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
45. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases - Antimicrobial resistance *E. coli*. 2022b. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
46. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. 2023a. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial%20resistance%20surveillance%20in%20Europe%202023%20-%202021%20data.pdf>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
47. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units Annual Epidemiological Report 2019. 2023b. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-report-2019.pdf>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
48. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2016–2017. 2023c. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence->

- survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-5. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
49. European Commission. HEALTH UNION: Identifying top 3 priority health threats. 2022. [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-07/hera\\_factsheet\\_health-threat\\_mcm.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-07/hera_factsheet_health-threat_mcm.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
  50. European Medicines Agency. INVANZ: EPAR - Product information. Oktober 2022. [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/invanz-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/invanz-epar-product-information_de.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
  51. European Medicines Agency. EXBLIFEP: EPAR - Product information. März 2024. [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information_de.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
  52. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
  53. Ewig S, Kolditz M, Pletz M, Altiner A, Albrich W, Drömann D, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021. *Pneumologie*. 2021;75(9):665–729. doi:10.1055/a-1497-0693.
  54. Ferrer M, Difrancesco LF, Liapikou A, Rinaudo M, Carbonara M, Li Bassi G, et al. Polymicrobial intensive care unit-acquired pneumonia: prevalence, microbiology and outcome. *Crit Care*. 2015;19:450. doi:10.1186/s13054-015-1165-5.
  55. Ferrer R, Soriano A, Cantón R, Del Pozo JL, García-Vidal C, Garnacho-Montero J, et al. A systematic literature review and expert consensus on risk factors associated to infection progression in adult patients with respiratory tract or rectal colonisation by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(5):455–67. doi:10.37201/req/062.2022.
  56. Fish DN, Piscitelli SC, Danziger LH. Development of resistance during antimicrobial therapy: a review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. *Pharmacotherapy*. 1995;15(3):279–91.
  57. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–84. doi:10.1038/nrmicro3432.
  58. Food and Drug Administration. Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2018. <https://www.fda.gov/media/71313/download>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
  59. Frassetto LA. Acute pyelonephritis - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice US. 2022. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/551>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.

60. French CE, Coope C, Conway L, Higgins JPT, McCulloch J, Okoli G, et al. Control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae outbreaks in acute settings: an evidence review. *J Hosp Infect.* 2017;95(1):3–45. doi:10.1016/j.jhin.2016.10.006.
61. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10):791–7. doi:10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007.
62. Gaibani P, Giani T, Bovo F, Lombardo D, Amadesi S, Lazzarotto T, et al. Resistance to Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam in Gram-Negative MDR Bacilli: Molecular Mechanisms and Susceptibility Testing. *Antibiotics (Basel)* 2022. doi:10.3390/antibiotics11050628.
63. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escorresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1888–95. doi:10.1097/01.CCM.0000275389.31974.22.
64. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H, et al. Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern - Häufigkeit und Sterblichkeit. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016;141(6):421–6. doi:10.1055/s-0041-106299.
65. Geffers C, Gastmeier P, Rüden H. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 8. Nosokomiale Infektion. Berlin: Robert Koch-Institut; 2002.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger). 2022a. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5415/2022-05-05\\_AM-RL-XII\\_Cefiderocol\\_D-741\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5415/2022-05-05_AM-RL-XII_Cefiderocol_D-741_BAnz.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Aufhebung der Freistellung; Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete). 2022b. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5703/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Ceftazidim-Avibactam\\_D-816\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5703/2022-11-03_AM-RL-XII_Ceftazidim-Avibactam_D-816_BAnz.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Ceftolozan/Tazobactam (Aufhebung der Freistellung; Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete). 2022c. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5701/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Ceftolozan-Tazobactam\\_D-815\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5701/2022-11-03_AM-RL-XII_Ceftolozan-Tazobactam_D-815_BAnz.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.



69. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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). 2022d. [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). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam. 2022e. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20\\_AM-RL\\_Freistellung\\_Ceftazidim-Avibactam\\_R-001\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Eravacyclin. 2022f. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8443/2022-04-21\\_AM-RL\\_Freistellung\\_Eravacyclin\\_R-002\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8443/2022-04-21_AM-RL_Freistellung_Eravacyclin_R-002_TrG.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Dalbavancin. 2023. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9447/2023-04-20\\_AM-RL-XII\\_Dalbavancin\\_2023-R-001\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9447/2023-04-20_AM-RL-XII_Dalbavancin_2023-R-001_TrG.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 wegen Reservestatus gemäß § 35a Abs. 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam. 02.05.2024.
74. Gible AM, Gross AE, Huang AM. Examining the Clinical Effectiveness of Non-Carbapenem  $\beta$ -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antibiotics (Basel)*. 2015;4(4):653–66. doi:10.3390/antibiotics4040653.
75. Glaeske G, Schicktanz C. Barmer GEK Arzneimittelreport 2015. 2015. <https://www.barmer.de/resource/blob/1026444/60143006d7108440f02512a6a80fcaea/barmer-gek-arzneimittel-report-2015-data.pdf>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
76. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(11):597–608. doi:10.1046/j.1198-743x.2001.00330.x.
77. Guo W, Sun F, Liu F, Cao L, Yang J, Chen Y. Antimicrobial resistance surveillance and prediction of Gram-negative bacteria based on antimicrobial consumption in a hospital

- setting: A 15-year retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):e17157. doi:10.1097/MD.00000000000017157.
78. Gupta K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):49–59. doi:10.1016/j.idc.2013.10.002.
  79. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(5):e103-20. doi:10.1093/cid/ciq257.
  80. Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Baño J. Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different groups of patients. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(8):932–42. doi:10.1016/j.cmi.2019.03.030.
  81. Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst FM, Seifert H, Kern WV. Bakteriämie und Sepsis. *Internist (Berl)*. 2013;54(4):399–407. doi:10.1007/s00108-012-3185-4.
  82. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309–32. doi:10.1016/j.ajic.2008.03.002.
  83. Hughes JM. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): results and implications for the future. *Chemotherapy*. 1988;34(6):553–61. doi:10.1159/000238624.
  84. Infectopharm. Fachinformation INVANZ®. Oktober 2022. <https://www.fachinfo.de>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
  85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. G22-16 - Ceftazidim/Avibactam - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1c SGB V - Version 1.0. 2022a. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5759/2022-05-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Ceftazidim-Avibactam\\_D-816.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5759/2022-05-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ceftazidim-Avibactam_D-816.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
  86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. G22-17 - Imipenem/Cilastatin/Relebactam - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1c SGB V - Version 1.0. 2022b. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5776/2022-05-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Imipenem-Cilastatin-Relebactam\\_D-814.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5776/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_D-814.pdf). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
  87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. G22-18 - Ceftolozan/Tazobactam - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1c SGB V - Version 1.0. 2022c. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5768/2022-05-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Ceftolozan-Tazobactam\\_D-815.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5768/2022-05-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ceftolozan-Tazobactam_D-815.pdf). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
  88. Jean S-S, Ko W-C, Lu M-C, Lee W-S, Hsueh P-R. Multicenter surveillance of in vitro activities of cefepime-zidebactam, cefepime-enmetazobactam, omadacycline, eravacycline, and comparator antibiotics against Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* complex causing bloodstream infection in

- Taiwan, 2020. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(6):941–53. doi:10.1080/14787210.2022.2021876.
89. Johansen TEB, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FME, Naber KG. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38 Suppl:64–70. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.009.
90. Johnson CY, Rocheleau CM, Howley MM, Chiu SK, Arnold KE, Ailes EC. Characteristics of Women with Urinary Tract Infection in Pregnancy. *J Womens Health (Larchmt).* 2021;30(11):1556–64. doi:10.1089/jwh.2020.8946.
91. Jonitz H. Welche Akutmaßnahmen sind notwendig bei Verdacht auf Urosepsis? *Der Urologe B.* 2001;41(6):567–8. doi:10.1007/s001310170007.
92. Joseph NM, Bhanupriya B, Shewade DG, Harish BN. Relationship between Antimicrobial Consumption and the Incidence of Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(2):DC08-12. doi:10.7860/JCDR/2015/11029.5537.
93. Kadry N, Natarajan M, Bein E, Kim P, Farley J. Discordant Clinical and Microbiological Outcomes Are Associated With Late Clinical Relapse in Clinical Trials for Complicated Urinary Tract Infections. *Clinical Infectious Diseases.* 2023;76(10):1768–75. doi:10.1093/cid/ciad010.
94. Kang C-I, Kim S-H, Kim H-B, Park S-W, Choe Y-J, Oh M-D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clinical Infectious Diseases.* 2003;37(6):745–51. doi:10.1086/377200.
95. Karlowsky JA, Hackel MA, Sahm DF. In Vitro Activity of Ceftibuten/VNRX-5236 against Urinary Tract Infection Isolates of Antimicrobial-Resistant Enterobacterales. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(1):e0130421. doi:10.1128/AAC.01304-21.
96. Karruli A, Catalini C, D'Amore C, Foglia F, Mari F, Harxhi A, et al. Evidence-Based Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Critical Reappraisal. *Antibiotics (Basel)* 2023. doi:10.3390/antibiotics12020399.
97. Kaye KS, Belley A, Barth P, Lahlou O, Knechtle P, Motta P, Velicitat P. Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;328(13):1304–14. doi:10.1001/jama.2022.17034.
98. Kim B, Kim Y, Hwang H, Kim J, Kim S-W, Bae I-G, et al. Trends and correlation between antibiotic usage and resistance pattern among hospitalized patients at university hospitals in Korea, 2004 to 2012: A nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(51):e13719. doi:10.1097/MD.00000000000013719.
99. Kitagawa K, Shigemura K, Yamamichi F, Osawa K, Uda A, Koike C, et al. Bacteremia complicating urinary tract infection by *Pseudomonas aeruginosa*: Mortality risk factors. *Int J Urol.* 2019;26(3):358–62. doi:10.1111/iju.13872.

100. Knechtle P, Shapiro S, Morrissey I, Piano C de, Belley A. Sigmoid Emax Modeling To Define the Fixed Concentration of Enmetazobactam for MIC Testing in Combination with Cefepime. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(8):e0092621. doi:10.1128/AAC.00926-21.
101. Kollef MH, Chastre J, Fagon J-Y, François B, Niederman MS, Rello J, et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med.* 2014;42(10):2178–87. doi:10.1097/CCM.0000000000000510.
102. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2012;55(10):1311–54. doi:10.1007/s00103-012-1549-5.
103. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2013;56(11):1578–90. doi:10.1007/s00103-013-1846-7.
104. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Surveillance von nosokomialen Infektionen : Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2020;63(2):228–41. doi:10.1007/s00103-019-03077-8.
105. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Prävention der nosokomialen Pneumonie Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2000;43(4):302–9. doi:10.1007/s001030050257.
106. Koulenti D, Blot S, Dulhunty JM, Papazian L, Martin-Loeches I, Dimopoulos G, et al. COPD patients with ventilator-associated pneumonia: implications for management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(12):2403–11. doi:10.1007/s10096-015-2495-6.
107. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2360–8. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a037ac.
108. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(11):1999–2006. doi:10.1007/s10096-016-2703-z.
109. Labaste F, Grossac J, Bounes FV, Conil J-M, Ruiz S, Seguin T, et al. Risk factors for acquisition of carbapenem-resistance during treatment with carbapenem in the intensive care unit: a prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(11):2077–85. doi:10.1007/s10096-019-03644-6.

110. Lee Y-L, Ko W-C, Lee W-S, Lu P-L, Chen Y-H, Cheng S-H, et al. In-vitro activity of cefiderocol, cefepime/zidebactam, cefepime/enmetazobactam, omadacycline, eravacycline and other comparative agents against carbapenem-nonsusceptible Enterobacterales: results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) in 2017-2020. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;58(3):106377. doi:10.1016/j.ijantimicag.2021.106377.
111. Leroy O, Giradie P, Yazdanpanah Y, Georges H, Alfandari S, Sanders V, et al. Hospital-acquired pneumonia: microbiological data and potential adequacy of antimicrobial regimens. *Eur Respir J*. 2002;20(2):432–9. doi:10.1183/09031936.02.00267602.
112. Lewalter K, Lemmen S. Harnwegsinfektionen: Krankenhaushygiene zur Vermeidung und Eindämmung. In: Dettenkofer M, Frank U, Just H-M, Lemmen S, Scherrer M, eds. *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020. p. 1–7. doi:10.1007/978-3-642-41169-4\_4-1.
113. Liu P-Y, Ko W-C, Lee W-S, Lu P-L, Chen Y-H, Cheng S-H, et al. In vitro activity of cefiderocol, cefepime/enmetazobactam, cefepime/zidebactam, eravacycline, omadacycline, and other comparative agents against carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates associated from bloodstream infection in Taiwan between 2018-2020. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55(5):888–95. doi:10.1016/j.jmii.2021.08.012.
114. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R. *Arzneiverordnungs-Report 2022*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2022.
115. Luyt C-E, Hékimian G, Koulenti D, Chastre J. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(5):332–8. doi:10.1097/MCC.0000000000000526.
116. Maechler F. *Epidemiologie von Kolonisationen und Infektionen mit multiresistenten enteralen Erregern und Präventionsstrategien im Krankenhaus*. 2023. [https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/41304/Maechler\\_Habilitationsschrift.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/41304/Maechler_Habilitationsschrift.pdf?sequence=3&isAllowed=y). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
117. Mairi A, Pantel A, Sotto A, Lavigne J-P, Touati A. OXA-48-like carbapenemases producing Enterobacteriaceae in different niches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(4):587–604. doi:10.1007/s10096-017-3112-7.
118. Marantidis J, Sussman RD. Unmet Needs in Complicated Urinary Tract Infections: Challenges, Recommendations, and Emerging Treatment Pathways. *Infect Drug Resist*. 2023;16:1391–405. doi:10.2147/IDR.S382617.
119. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172. doi:10.1177/1756287219832172.
120. Mielke M, Ruscher C. *Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle Katheter-assoziiierter Harnwegsinfektionen*. 2015. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Pr\\_aes\\_Empfehl\\_HWI\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Pr_aes_Empfehl_HWI_2015.pdf?__blob=publicationFile). Zuletzt geprüft am 03.02.2024.

121. Morrissey I, Magnet S, Hawser S, Shapiro S, Knechtle P. In Vitro Activity of Cefepime-Enmetazobactam against Gram-Negative Isolates Collected from U.S. and European Hospitals during 2014-2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2019. doi:10.1128/AAC.00514-19.
122. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3A Ceftolozan/Tazobactam. Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen. 2022a. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5764/2022\\_04\\_29\\_Modul3A\\_Ceftolozan\\_Tazobactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5764/2022_04_29_Modul3A_Ceftolozan_Tazobactam.pdf). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
123. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3A Imipenem/Cilastatin/Relebactam. Behandlung der im Krankenhaus erworbenen (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP). 2022b. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5773/2022\\_04\\_29\\_Modul3A\\_Imipenem\\_Cilastatin\\_Relebactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5773/2022_04_29_Modul3A_Imipenem_Cilastatin_Relebactam.pdf). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
124. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3B Imipenem/Cilastatin/Relebactam. Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird. 2022c. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5774/2022\\_04\\_29\\_Modul3B\\_Imipenem\\_Cilastatin\\_Relebactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5774/2022_04_29_Modul3B_Imipenem_Cilastatin_Relebactam.pdf). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
125. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3C Ceftolozan/Tazobactam. Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen. 2022d. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5766/2022\\_04\\_29\\_Modul3C\\_Ceftolozan\\_Tazobactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5766/2022_04_29_Modul3C_Ceftolozan_Tazobactam.pdf). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
126. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3D Ceftolozan/Tazobactam. Behandlung der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen. 2022e. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5767/2022\\_04\\_29\\_Modul3D\\_Ceftolozan\\_Tazobactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5767/2022_04_29_Modul3D_Ceftolozan_Tazobactam.pdf). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
127. National Healthcare Safety Network. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). 2024. [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc\\_clabscurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf). Zuletzt geprüft am 22.04.2024.
128. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/urinary-tract-infection-lower-antimicrobial-prescribing-pdf-66141546350533>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
129. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung. 2022. [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). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.

130. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Infektionen. KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS Referenzdaten Berechnungszeitraum: Januar 2018 bis Dezember 2022. 2023. [https://www.nrz-hygiene.de/files/Referenzdaten/ITS/Infektionen/201801\\_202212\\_ALLE\\_ITSRef.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/files/Referenzdaten/ITS/Infektionen/201801_202212_ALLE_ITSRef.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
131. Paniagua-García M, Bravo-Ferrer JM, Pérez-Galera S, Kostyanov T, Kraker MEA de, Feifel J, et al. Attributable mortality of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: results from a prospective, multinational case-control-control matched cohorts study (EURECA). *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(2):223–30. doi:10.1016/j.cmi.2023.11.008.
132. Papp-Wallace KM, Bethel CR, Caillon J, Barnes MD, Potel G, Bajaksouzian S, et al. Beyond Piperacillin-Tazobactam: Cefepime and AAI101 as a Potent  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination. *Antimicrob Agents Chemother* 2019. doi:10.1128/AAC.00105-19.
133. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):4943–60. doi:10.1128/AAC.00296-11.
134. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Day AG, Heyland DK. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care.* 2008;23(1):18–26. doi:10.1016/j.jcrc.2008.02.001.
135. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(12):1099–106. doi:10.1086/592412.
136. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521–47. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.025.
137. Pérez-Galera S, Bravo-Ferrer JM, Paniagua M, Kostyanov T, Kraker MEA de, Feifel J, et al. Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: an international matched case-control-control study (EURECA). *EClinicalMedicine.* 2023;57:101871. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101871.
138. Pfeifer Y. ESBL, AmpC und Carbapenemasen: Vorkommen, Verbreitung und Diagnostik  $\beta$ -Lactamase-bildender Gram-negativer Krankheitserreger / ESBL, AmpC and carbapenemases: emergence, dissemination and diagnostics of  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative pathogens. *Journal of Laboratory Medicine.* 2010;34(4):205–15. doi:10.1515/jlm.2010.042.
139. Pfeifer Y, Eller C, Leistner R, Giuseppe, Valenza, Nickel S, et al. ESBL-Bildner als Infektionserreger beim Menschen und die Frage nach dem zoonotischen Reservoir. *Hyg Med.* 2013;7/8(38):294–9.

140. Pfizer Pharma GmbH. Modul 3C Ceftazidim/Avibactam. Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI) einschließlich Pyelonephritis bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten. 2022a. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5756/2022\\_04\\_22\\_Modul3C\\_Ceftazidim\\_Avibactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5756/2022_04_22_Modul3C_Ceftazidim_Avibactam.pdf). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
141. Pfizer Pharma GmbH. Modul 3D Ceftazidim/Avibactam. Nosokomiale Pneumonien (HAP) einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten. 2022b. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5757/2022\\_04\\_22\\_Modul3D\\_Ceftazidim\\_Avibactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5757/2022_04_22_Modul3D_Ceftazidim_Avibactam.pdf). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
142. Pfizer Pharma GmbH. Modul 3E Ceftazidim/Avibactam. Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI), komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) oder nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassozierten Pneumonien (VAP) bei Erwachsenen. 2022c. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5758/2022\\_04\\_22\\_Modul3E\\_Ceftazidim\\_Avibactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5758/2022_04_22_Modul3E_Ceftazidim_Avibactam.pdf). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
143. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Aguilera-Alonso D, Baquero-Artigao F, Bou G, Cantón R, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023;41(6):360–70. doi:10.1016/j.eimce.2022.06.014.
144. Quartin AA, Scerpella EG, Puttagunta S, Kett DH. A comparison of microbiology and demographics among patients with healthcare-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:561. doi:10.1186/1471-2334-13-561.
145. Rademacher J, Ewig S, Grabein B, Nachtigall I, Pletz M, AbeleHorn M, et al. Update der S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. 2024. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0131\\_S3\\_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-erwachsener-Patienten-nosokomiale-Pneumonie\\_\\_2024-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0131_S3_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-erwachsener-Patienten-nosokomiale-Pneumonie__2024-03.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
146. Rando E, Giovannenze F, Murri R, Sacco E. A review of recent advances in the treatment of adults with complicated urinary tract infection. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(9):1053–66. doi:10.1080/17512433.2022.2121703.
147. Rastuti MR, Budayanti NNS, Dwija IBNP. Various types of extended spectrum  $\beta$ -lactamases: a literature review. *JCMID*. 2023;3(2):29–34. doi:10.51559/jcmid.v3i2.52.
148. Rat der Europäischen Union. EMPFEHLUNG DES RATES zur Intensivierung der EU-Maßnahmen zur Bekämpfung antimikrobieller Resistenz im Rahmen des Konzepts „Eine Gesundheit“: (2023/C 220/01). Amtsblatt der Europäischen Union. 2023:C 220/1-C 220/20.



149. Reiser LT. Entwicklung des Erregerspektrums, der Antibiotikaresistenz und des Antibiotikaverbrauches einer urologischen Universitätsklinik. 2023. <http://dx.doi.org/10.22029/jlupub-9856>. Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
150. Robert Koch-Institut. Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2013;56(4):580–3. doi:10.1007/s00103-013-1705-6.
151. Robert Koch-Institut. Prävention und Kontrolle Katheter-assoziiertes Harnwegsinfektionen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2015;58(6):641–50. doi:10.1007/s00103-015-2152-3.
152. Robert Koch-Institut. Bedeutung von LA-MRSA und ESBL-bildenden Enterobacteriaceae bei Masttieren für den Menschen (2.5.2016). 2016. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/LA\\_MRSA\\_und\\_ESBL.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/LA_MRSA_und_ESBL.html). Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
153. Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance - Pseudomonas aeruginosa - stationär - 2022. 2022. <https://ars.rki.de>. Zuletzt geprüft am 24.04.2024.
154. Robert Koch-Institut. NRZ-Bericht 2022: Gramnegative Krankenhauserreger. Epidemiologisches Bulletin. 2023;3–12.
155. Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance - E. coli - stationär - 2008/2022. 2024a. <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
156. Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance - K. pneumoniae - ambulant - 2008/2021. 2024b. <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>. Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
157. Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance - K. pneumoniae - stationär - 2008/2022. 2024c. <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>. Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
158. Robert Koch-Institut. Nosokomiale Ausbrüche. 2024d. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Ausbrueche/nosokomial/nosokomiale\\_Ausbrueche\\_node.html#doc5225310bodyText1](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Ausbrueche/nosokomial/nosokomiale_Ausbrueche_node.html#doc5225310bodyText1). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
159. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli: risk factors and prognosis. Clinical Infectious Diseases. 2010;50(1):40–8. doi:10.1086/649537.
160. Ryan K, Karve S, Peeters P, Baelen E, Potter D, Rojas-Farreras S, et al. The impact of initial antibiotic treatment failure: Real-world insights in healthcare-associated or nosocomial pneumonia. J Infect. 2018;77(1):9–17. doi:10.1016/j.jinf.2018.04.002.

161. Sabih A, Leslie SW. Complicated Urinary Tract Infections. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
162. Sader HS, Streit JM, Carvalhaes CG, Huband MD, Shorridge D, Mendes RE, Castanheira M. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from respiratory samples of patients hospitalized with pneumonia in Western Europe, Eastern Europe and the USA: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2016-19). *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(3):dlab117. doi:10.1093/jacamr/dlab117.
163. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. *Am J Infect Control.* 2000;28(1):68–75. doi:10.1016/s0196-6553(00)90015-4.
164. Schmiemann G, Hoffmann F, Hamprecht A, Jobski K. Patterns and trends of antibacterial treatment in patients with urinary tract infections, 2015-2019: an analysis of health insurance data. *BMC Prim Care.* 2022;23(1):204. doi:10.1186/s12875-022-01816-6.
165. Schwarzkopf D, Rose N, Fleischmann-Struzek C, Boden B, Dorow H, Edel A, et al. Understanding the biases to sepsis surveillance and quality assurance caused by inaccurate coding in administrative health data. *Infection.* 2024;52(2):413–27. doi:10.1007/s15010-023-02091-y.
166. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira VdA, Sanvicente C, Sartori J, Pacheco EF. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2013;39(3):339–48. doi:10.1590/S1806-37132013000300011.
167. Sendra E, López Montesinos I, Rodríguez-Alarcón A, Du J, Siverio-Parés A, Arenas-Miras M, et al. Comparative Analysis of Complicated Urinary Tract Infections Caused by Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiotics (Basel)* 2022. doi:10.3390/antibiotics11111511.
168. SENTRY Program, Element - Iowa City. Activity of ceftazidime-avibactam and comparator antimicrobial agents tested against 1,668 isolates CLSI 2023 CRE in the SENTRY program. 2024. <https://sentry-mvp.jmilabs.com/filters/112096/tables/webtable>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
169. Sester U. Harnwegsinfektionen. *Nephrologe.* 2012;7(4):289–97. doi:10.1007/s11560-011-0632-5.
170. Shapiro S. Cefepime/Enmetazobactam Is a Clinically Effective Combination Targeting Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(5):e0029822. doi:10.1128/aac.00298-22.
171. Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, et al. Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne blaKPC-3 Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017. doi:10.1128/AAC.02097-16.
172. Società Italiana di Urologia. Raccomandazioni in tema di Infezioni delle vie urinarie - Raccomandazioni SIU: 2015 - Linee Guida - SIU. 2015. <https://siu.it/linee->

guida/raccomandazioni-siu/2015-raccomandazioni-siu/raccomandazioni-in-tema-di-infezioni-delle-vie-urinarie. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.

173. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2022. 2023. <https://www-genesis.destatis.de/>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
174. Stojanoski V, Hu L, Sankaran B, Wang F, Tao P, Prasad BVV, Palzkill T. Mechanistic Basis of OXA-48-like  $\beta$ -Lactamases' Hydrolysis of Carbapenems. *ACS Infect Dis*. 2021;7(2):445–60. doi:10.1021/acsinfecdis.0c00798.
175. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(11):1407–43. doi:10.1007/s40262-019-00791-z.
176. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(2):187–212. doi:10.1093/cid/ciac268.
177. Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F, Naber K, Tenke P, van Ostrum E, Johansen TB. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol*. 2014;32(3):791–801. doi:10.1007/s00345-013-1154-8.
178. Tocut M, Zohar I, Schwartz O, Yossepowitch O, Maor Y. Short- and long-term mortality in patients with urosepsis caused by *Escherichia coli* susceptible and resistant to 3rd generation cephalosporins. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):571. doi:10.1186/s12879-022-07538-5.
179. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50. doi:10.1183/13993003.00582-2017.
180. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ Open Res* 2018; 4. doi:10.1183/23120541.00028-2018.
181. Tselepis L, Langley GW, Aboklaish AF, Widlake E, Jackson DE, Walsh TR, et al. In vitro efficacy of imipenem-relebactam and cefepime-AAI101 against a global collection of ESBL-positive and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105925. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105925.
182. Vázquez-Ucha JC, Lasarte-Monterrubio C, Guijarro-Sánchez P, Oviaño M, Álvarez-Fraga L, Alonso-García I, et al. Assessment of Activity and Resistance Mechanisms to Cefepime in Combination with the Novel  $\beta$ -Lactamase Inhibitors Zidebactam, Taniborbactam, and Enmetazobactam against a Multicenter Collection of

- Carbapenemase-Producing Enterobacterales. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(2):e0167621. doi:10.1128/AAC.01676-21.
183. Walger P, Popp W, Exner M. Stellungnahme der DGKH zu Prävalenz, Letalität und Präventionspotenzial nosokomialer Infektionen in Deutschland 2013. *Hyg Med.* 2013;38(7/8):329–38.
184. Werner G, Abu Sin M, Bahrs C, Brogden S, Feßler AT, Hagel S, et al. Therapierelevante Antibiotikaresistenzen im One-Health-Kontext. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2023;66(6):628–43. doi:10.1007/s00103-023-03713-4.
185. Witte W, Mielke M.  $\beta$ -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2003;46(10):881–90. doi:10.1007/s00103-003-0693-3.
186. World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. 2017. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/311820/WHO-EMP-IAU-2017.12-eng.pdf?sequence=1>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
187. Xiao S, Fu Q, Miao Y, Zhao M, Lu S, Xu J, Zhao W. Clinical efficacy and drug resistance of ceftazidime-avibactam in the treatment of Carbapenem-resistant gram-negative bacilli infection. *Front Microbiol.* 2023;14:1198926. doi:10.3389/fmicb.2023.1198926.
188. Zeng S, Xu Z, Wang X, Liu W, Qian L, Chen X, et al. Time series analysis of antibacterial usage and bacterial resistance in China: observations from a tertiary hospital from 2014 to 2018. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2683–91. doi:10.2147/IDR.S220183.
189. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Shorr AF. Descriptive Epidemiology and Outcomes of Hospitalizations With Complicated Urinary Tract Infections in the United States, 2018. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(1):ofab591. doi:10.1093/ofid/ofab591.
190. Zowawi HM, Harris PNA, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, et al. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol.* 2015;12(10):570–84. doi:10.1038/nrurol.2015.199.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cefepim/Enmetazobactam	Erwachsene mit cUTI/AP, HAP/VAP, Bakteriämien	3 x täglich	7-14	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-23 für Cefepim/Enmetazobactam entsprechen den Empfehlungen der EPAR-Produktinformation (European Medicines Agency März 2024):

Für komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, beträgt die empfohlene Dosis 2 g/0,5 g Cefepim/Enmetazobactam alle 8 Stunden.

Für nosokomiale Pneumonien, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien, beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion 2 g/0,5 g Cefepim/Enmetazobactam alle 8 Stunden.

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 7 bis 10 Tage. Im Allgemeinen sollte die Behandlung mindestens 7 Tage und maximal 14 Tage dauern. Bei Patienten mit Bakteriämie kann eine Behandlung bis zu 14 Tagen notwendig sein.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-23). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Cefepim/Enmetazobactam	Erwachsene mit cUTI/AP, HAP/VAP, Bakteriämien	3 x täglich	7-14
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie*

ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cefepim/ Enmetazobactam	Erwachsene mit cUTI/AP, HAP/VAP, Bakteriämien	7-14	2 g Cefepim / 0,5 g Enmetazobactam (1 Durchstechflasche)	21-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 mg: 42-84 g Cefepim/ 10,5-21 mg Enmetazobactam

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Durchschnittsverbrauch pro Infektion wurde aus den Behandlungstagen pro Infektion sowie den Dosierungen gemäß der EPAR-Produktinformation von Cefepim/Enmetazobactam berechnet.

Die empfohlene Dosierung von Cefepim/Enmetazobactam beträgt 2 g/0,5 g dreimal täglich. Der Verbrauch pro Gabe entspricht einer Durchstechflasche à 2 g/0,5 g. Der Verbrauch pro Behandlungstag entspricht drei Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g. Die Behandlungsdauer beträgt 7-14 Tage (European Medicines Agency März 2024).

Bei einer Behandlungsdauer von 7 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g pro Infektion. Bei einer Dosierung von 2 g/0,5 g dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von 7 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 g/10,5 g Cefepim/Enmetazobactam bzw. von 21 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g pro Fall.

Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g pro Fall. Bei einer Dosierung von 2 g/0,5 g dreimal täglich und einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch

von 84 g/21 g Cefepim/Enmetazobactam bzw. von 42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g pro Infektion.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patienten-individuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Durchstechflaschen werden bei dem zu bewertenden Arzneimittel für die zu verabreichende Dosis komplett verbraucht. Es ergibt sich dementsprechend kein Verwurf.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Cefepim/Enmetazobactam	PZN: 19147214 1.765,37 € (EXBLIFEP® 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 10 Durchstechflaschen)	1.765,37 €
a: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 %. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Stand der LAUER-TAXE®: 15.06.2024		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.*



Die Angaben in Tabelle 3-26 entstammen der LAUER-TAXE<sup>®</sup> mit Datum vom 15.06.2024.

Cefepim/Enmetazobactam ist in der LAUER-TAXE<sup>®</sup> gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung (zehn Durchstechflaschen pro Packung) abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der LAUER-TAXE<sup>®</sup> – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. des aktuell in Deutschland gültigen Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

Der Klinik-Einkaufspreis bzw. Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt netto 1.483,50 € für eine Packung von EXBLIFEP mit je zehn Stück á 2 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Stand 15.06.2024). Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer für eine Packung mit je zehn Stück 2 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates ergeben sich Kosten für das Arzneimittel von brutto 1.765,37 €.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Cefepim/Enmetazobactam	Erwachsene mit cUTI/AP, HAP/VAP, Bakteriämien	Nicht zutreffend.	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fachinformation von Cefepim/Enmetazobactam führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder einer Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (European Medicines Agency März 2024). Das Arzneimittel wird zudem im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine diagnosebezogene Fallgruppe (*diagnosis related group* [DRG]) abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für den einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM) ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-27 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 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-29 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle

3-27 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-28 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Cefepim/Enmetazobactam	Erwachsene mit cUTI/AP, HAP/VAP, Bakteriämien	Nicht zutreffend.	-

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-30 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cefepim/Enmetazobactam	Erwachsene mit cUTI/AP, HAP/VAP, Bakteriämien	3.707,27 €-7.414,53 €	-	39,00 €	3.746,27 €-7.453,53 €

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Mit dem Beschluss vom 02.05.2024 hat der G-BA Cefepim/Enmetazobactam unter der Voraussetzung einer strengen Indikationsstellung als Reserveantibiotikum eingestuft (Gemeinsamer Bundesausschuss 02.05.2024). Als Reserveantibiotikum wird Cefepim/Enmetazobactam bei potenziell schwerwiegenden Infektionen angewendet und erst dann eingesetzt, wenn aufgrund von Resistenzen die Therapiealternativen begrenzt sind.

Eine Abschätzung, wie viele der Patienten in der Zielpopulation künftig mit Cefepim/Enmetazobactam behandelt werden, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich.

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

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entstammen der Fachinformation von Cefepim/Enmetazobactam (European Medicines Agency März 2024) Die Kosten für EXBLIFEP wurden der LAUER-TAXE® Stand vom 15.06.2024.

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

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

1. European Medicines Agency. EXBLIFEP: EPAR - Product information. März 2024. [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information_de.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschuss über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 wegen Reservestatus gemäß § 35a Abs. 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam. 02.05.2024.

## **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 folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Cefepim/Enmetazobactam (EXPLIFEP) entnommen (European Medicines Agency März 2024).

### **Darreichungsform**

EXBLIFEP ist als trockenes, weißes bis gelbliches Pulver in Einzeldosis-Durchstechflaschen zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich. Jede Durchstechflasche enthält Cefepim-dihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 2 g Cefepim und 0,5 g Enmetazobactam.

## **Dosierung und Art der Anwendung**

### ***Dosierung***

Für komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 2 g/0,5 g Cefepim/Enmetazobactam alle 8 Stunden als intravenöse Infusion über eine Dauer von 2 Stunden.

Bei Patienten mit erhöhter renaler Clearance (eGFR >150 ml/min) wird eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 4 Stunden empfohlen.

Für nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP), beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion 2 g/0,5 g Cefepim/Enmetazobactam alle 8 Stunden als intravenöse Infusion über eine Dauer von 4 Stunden.

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 7 bis 10 Tage. Im Allgemeinen sollte die Behandlung mindestens 7 Tage und maximal 14 Tage dauern. Bei Patienten mit Bakteriämie kann eine Behandlung bis zu 14 Tagen notwendig sein.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### ***Ältere Patienten***

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung nur aufgrund des Alters erforderlich.

#### ***Nierenfunktionsstörungen***

Eine Dosisanpassung wird empfohlen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die eine absolute geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unter 60 ml/min haben. Die empfohlene Dosis bei Patienten mit unterschiedlichen Graden der Nierenfunktion ist in Tabelle 3-31 dargestellt.

Patienten, die mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CRRT) behandelt werden, benötigen eine höhere Dosis als Hämodialysepatienten. Für Patienten, die mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt werden, sollte die Dosis entsprechend der CRRT-Clearance ( $CL_{CRRT}$  in ml/min) angepasst werden.

Bei Patienten mit veränderlicher Nierenfunktion sollten Serumkreatinin-Konzentration und eGFR mindestens täglich kontrolliert und die EXBLIFEP-Dosis entsprechend angepasst werden.

Bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, sollte die Infusionsdauer unabhängig vom Grad der Nierenfunktionsstörung 4 Stunden betragen.

Tabelle 3-31: Empfohlene Dosis von Cefepim/Enmetazobactam bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Absolute eGFR (ml/min)	Empfohlenes Dosierungsschema für Cefepim/Enmetazobactam	Dosierungsintervall
Leicht (60 bis <90)	Cefepim 2 g und Enmetazobactam 0,5 g	Alle 8 Stunden
Mittelgradig (30 bis <60)	Cefepim 1 g und Enmetazobactam 0,25 g	Alle 8 Stunden
Schwer (15 bis <30)	Cefepim 1 g und Enmetazobactam 0,25 g	Alle 12 Stunden
Terminale Niereninsuffizienz (<15)	Cefepim 1 g und Enmetazobactam 0,25 g	Alle 24 Stunden
Hämodialysepatienten	Cefepim 1 g und Enmetazobactam 0,25 g als Sättigungsdosis am ersten Tag der Therapie, danach Cefepim 0,5 g und Enmetazobactam 0,125 g (an Dialysetagen alle 24 Stunden nach einer Hämodialysesitzung).	Alle 24 Stunden
Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD)	Cefepim 2 g und Enmetazobactam 0,5 g	Alle 48 Stunden

### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Art der Anwendung*

EXBLIFEP wird als intravenöse Infusion angewendet.

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen ein anderes Cephalosporin-Antibiotikum.
- Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Carbapeneme oder Monobactame).

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei mit Cefepim und Cefepim/Enmetazobactam behandelten Patienten berichtet.

Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalaktam-Antibiotika in der Anamnese können auch überempfindlich gegen Cefepim/Enmetazobactam sein. Vor Beginn

der Behandlung ist die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Betalaktam-Antibiotika sorgfältig abzuklären.

Cefepim/Enmetazobactam ist bei Patienten mit Asthma oder allergische Diathese in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden.

Der Patient muss während der ersten Gabe sorgfältig überwacht werden. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion ist die Behandlung sofort abzubrechen, und geeignete Notfallmaßnahmen sind einzuleiten.

### ***Nierenfunktionsstörungen***

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und absoluter eGFR unter 60 ml/min sollten Dosisanpassungen vorgenommen werden.

Reversible Enzephalopathien (Bewusstseinsstörung, einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, *Stupor* und Koma), Myoklonien, Krampfanfälle (einschließlich nicht-convulsiver *Status epilepticus*) und/oder Nierenversagen wurden unter Cefepim/Enmetazobactam berichtet, wenn die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht angepasst wurde. In einigen Fällen wurde Neurotoxizität bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion trotz Dosisanpassungen beschrieben.

Die Nierenfunktion ist sorgfältig zu überwachen, wenn Arzneimittel mit nephrotoxischem Potential, wie z. B. Aminoglykoside oder potente Diuretika, gleichzeitig mit Cefepim/Enmetazobactam angewendet werden.

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

Bei Behandlung mit Cefepim/Enmetazobactam wurde über CDAD berichtet, sie reichte von leichter Diarrhö bis zu Kolitis mit tödlichem Ausgang. Eine CDAD muss daher bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen während oder nach der Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam Durchfälle auftreten. Ein Abbruch der Cefepim/Enmetazobactam-Therapie und die Einleitung unterstützender Maßnahmen zusammen mit einer spezifischen Behandlung gegen *C. difficile* sollten erwogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik unterdrücken, dürfen nicht angewendet werden.

### ***Nicht empfindliche Erreger***

Die Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam kann zu einer Verschiebung der physiologischen Flora zugunsten von nicht empfindlichen Erregern führen, die eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erfordern kann.

### ***Ältere Patienten***

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Da die Wahrscheinlichkeit einer verminderten Nierenfunktion bei älteren Patienten erhöht ist, ist bei der Wahl der Dosis Vorsicht geboten und die Nierenfunktion ist zu überwachen.



### ***Einschränkungen der klinischen Daten***

#### *Nosokomiale Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie*

Die Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam zur Behandlung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, basiert auf Erfahrungen mit Cefepim als Monotherapie und auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen für Cefepim/Enmetazobactam.

#### ***Einschränkungen des Spektrums der antibakteriellen Wirkung***

Cefepim hat kaum oder keine Wirkung gegen die meisten grampositiven Erreger und Anaerobier. Wenn vermutet wird oder bekannt ist, dass diese Erreger zu dem Infektionsprozess beitragen, sollten zusätzliche Antibiotika angewendet werden.

Das Hemmspektrum von Enmetazobactam umfasst *Extended-Spectrum*-Betalaktamasen Klasse A. Enmetazobactam hemmt nicht zuverlässig die Klasse-A-Carbapenemase *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase (KPC) und hemmt keine Klasse-B-, Klasse-C- oder Klasse-D-Betalaktamasen. Cefepim ist im Allgemeinen stabil gegenüber Hydrolyse durch AmpC-Enzyme der Klasse C und OXA-48-Enzyme der Klasse D.

#### ***Wechselwirkungen mit serologischen Tests***

Während der Behandlung mit Cefepim/Enmetazobactam können positive Ergebnisse beim direkten oder indirekten Coombs-Test, ohne Nachweis einer Hämolyse, auftreten, wie es bei Cefepim beobachtet wurde.

Cephalosporin-Antibiotika können bei Kupfer-Reduktions-Tests zur Bestimmung von Glucose im Harn (Benedict- oder Fehling-Lösung oder mit Clinitest-Tabletten) ein falsch-positives Resultat ergeben, jedoch nicht bei Anwendung enzymatischer Methoden (Glucose-Oxidase) für Glucosurie. Daher wird empfohlen, Glucosetests auf der Basis von Glucose-Oxidase-Reaktionen zu verwenden.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien mit Enmetazobactam zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf In-vitro-Studien und angesichts der Eliminationswege ist das Potenzial für pharmakodynamische Wechselwirkungen für Enmetazobactam gering. Eine gleichzeitige Anwendung mit bakteriostatischen Antibiotika kann die Wirkungsweise von Betalaktam-Antibiotika beeinträchtigen. Cephalosporin-Antibiotika können die Wirkung von Cumarin-Antikoagulanzen verstärken, wie es bei Anwendung von Cefepim beobachtet wurde.

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien haben bei klinisch relevanter Enmetazobactam-Exposition eine Entwicklungstoxizität gezeigt, aber keine Hinweise auf eine Teratogenität ergeben. Enmetazobactam sollte während der Schwangerschaft nur bei klarer Indikationsstellung angewendet werden und nur, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind überwiegt.

### ***Stillzeit***

Physikalisch-chemische Daten deuten auf eine Ausscheidung von Cefepim/Enmetazobactam in die Muttermilch beim Menschen hin, und es wurde gezeigt, dass Cefepim/Enmetazobactam bei Ratten in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Cefepim/Enmetazobactam-Behandlung unterbrochen/nicht durchgeführt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter zu berücksichtigen sind.

### ***Fertilität***

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Cefepim und Enmetazobactam auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Bei männlichen und weiblichen Ratten, die mit Cefepim oder Enmetazobactam behandelt wurden, wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

EXBLIFEP hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Mögliche Nebenwirkungen, wie Bewusstseinsstörungen, Benommenheit, Verwirrtheit oder Halluzinationen, können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der Phase-III-Studie auftraten, waren erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (4,8 %), erhöhte Aspartataminotransferase (AST) (3,5 %), Diarrhö (2,9 %) und Phlebitis an der Infusionsstelle (1,9 %). Eine schwerwiegende Nebenwirkung in Form einer *Clostridioides difficile*-Kolitis trat bei 0,2 % (1/516) auf.

#### ***Tabellarische Liste der Nebenwirkungen***

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Cefepim als Monotherapie während klinischer Studien oder nach Markteinführung im Rahmen der Arzneimittelüberwachung berichtet und/oder wurden während Phase-II- oder Phase-III-Studien mit Cefepim/Enmetazobactam festgestellt (siehe Tabelle 3-32).

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit mit bevorzugten Bezeichnungen nach der MedDRA-Terminologie aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert wie folgt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ),

selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-32: Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugter Begriff (PT) nach MedDRA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	<i>Clostridioides difficile</i> -assoziierte Diarrhö (CDAD), orale Candidiasis <sup>a</sup> , vaginale Infektion
	Selten	Candida-Infektion <sup>a</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Positiver Coombs-Test <sup>a</sup>
	Häufig	Verlängerte Prothrombinzeit <sup>a</sup> , verlängerte partielle Thromboplastinzeit <sup>a</sup> , Anämie <sup>a</sup> , Eosinophilie <sup>a</sup>
	Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukopenie <sup>a</sup> , Neutropenie <sup>a</sup>
	Nicht bekannt	Aplastische Anämie <sup>b</sup> , hämolytische Anämie <sup>b</sup> , Agranulozytose <sup>a</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktion <sup>a</sup> , Angioödem <sup>a</sup> , allergische Dermatitis
	Nicht bekannt	Anaphylaktischer Schock <sup>a</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Glucosetest im Urin falsch positiv <sup>a</sup>
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Verwirrtheit <sup>a</sup> , Halluzinationen <sup>a</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel
	Selten	Krampfanfall <sup>a</sup> , Parästhesien <sup>a</sup> , Geschmacksstörungen
	Nicht bekannt	Koma <sup>a</sup> , Stupor, Enzephalopathie <sup>a</sup> , Bewusstseinsstrübung <sup>a</sup> , Myoklonus <sup>a</sup>
Gefäßerkrankungen	Häufig	Phlebitis an der Infusionsstelle
	Selten	Vasodilatation <sup>a</sup>
	Nicht bekannt	Hämorrhagie <sup>b</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Dyspnoe <sup>a</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö
	Gelegentlich	Pseudomembranöse Kolitis, Kolitis, Erbrechen, Übelkeit
	Selten	Bauchschmerzen, Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubinspiegel im Blut erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugter Begriff (PT) nach MedDRA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
	Gelegentlich	Erythem, Urtikaria, Pruritus
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse <sup>b</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>b</sup> , Erythema multiforme <sup>b</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnstoff im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht
	Nicht bekannt	Nierenversagen <sup>a</sup> , toxische Nephropathie <sup>b</sup>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Vulvovaginaler Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktion an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Fieber <sup>a</sup> , Entzündung an der Infusionsstelle
	Selten	Schüttelfrost <sup>a</sup>
Untersuchungen	Häufig	Amylase erhöht, Lipase erhöht, Lactatdehydrogenase erhöht
a: Nebenwirkungen, die nur bei Cefepim allein berichtet wurden.		
b: Nebenwirkungen, von denen allgemein angenommen wird, dass sie auch bei anderen Präparaten der Arzneimittelklasse auftreten (Klasseneffekte).		

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V des EPAR aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Überdosierung**

#### ***Symptome***

Mögliche Symptome einer Überdosierung sind Enzephalopathie (Bewusstseinsstörung, einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonien und Krampfanfälle.

#### ***Behandlung***

Eine unbeabsichtigte Überdosierung trat auf, wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörung hohe Dosen gegeben wurden.

In Fällen einer starker Überdosierung, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann eine Hämodialyse die Elimination von Cefepim und Enmetazobactam aus dem Körper unterstützen. Peritonealdialyse ist erfolglos.

**Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden, mit Ausnahme von Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, 5 %iger Glucoselösung für Injektionszwecke und einer Kombination aus Glucose-Injektionslösung und Natriumchlorid-Injektionslösung (mit 2,5 % Glucose und 0,45 % Natriumchlorid).

Es besteht eine physikalisch-chemische Inkompatibilität mit folgenden Antibiotika: Metronidazol, Vancomycin, Gentamicin, Tobramycinsulfat und Netilmicinsulfat. Wenn eine gleichzeitige Therapie angezeigt ist, müssen diese Arzneimittel separat angewendet werden.

**Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

***Nach Rekonstitution***

Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche sollte sofort weiterverdünnt werden.

***Nach Verdünnung***

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 6 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und anschließend 2 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

- Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).
- Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**Art und Inhalt des Behältnisses**

- 20-ml-Durchstechflasche (Klarglas Typ I) mit Stopfen (Brombutyl-Kautschuk) und Flip-Off-Verschluss.
- Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

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

Dieses Arzneimittel ist zur intravenösen Infusion bestimmt, und jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Bei der Herstellung der Infusionslösung sind aseptische Verfahren anzuwenden.

***Zubereitung der Dosen***

Cefepim/Enmetazobactam ist kompatibel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, 5 %iger Glucoselösung für Injektionszwecke und einer Kombination aus Glucose-

Injektionslösung und Natriumchlorid-Injektionslösung (mit 2,5 % Glucose und 0,45 % Natriumchlorid).

EXBLIFEP ist als trockenes Pulver in einer Einzeldosis-Durchstechflasche erhältlich; es muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert und weiterverdünnt werden, wie nachstehend beschrieben.

Für die Zubereitung der benötigten Dosis zur intravenösen Infusion ist der Inhalt der Durchstechflasche zu rekonstituieren, siehe nachstehende Tabelle 3-33:

1. 10 ml aus einem 250-ml-Infusionsbeutel (kompatible Injektionslösung) entnehmen und die Cefepim/Enmetazobactam-Durchstechflasche rekonstituieren.
2. Vorsichtig mischen, um das Pulver aufzulösen. Die rekonstituierte Cefepim/Enmetazobactam-Lösung hat eine ungefähre Cefepim-Konzentration von 0,20 g/ml und eine ungefähre Enmetazobactam-Konzentration von 0,05 g/ml. Das Endvolumen beträgt etwa 10 ml. Die rekonstituierte Lösung darf nicht direkt injiziert werden.

Die rekonstituierte Lösung muss vor der intravenösen Infusion sofort in einem 250-ml-Infusionsbeutel (kompatible Injektionslösung) weiterverdünnt werden. Zur Verdünnung der rekonstituierten Lösung den gesamten oder einen Teil des Inhalts gemäß nachstehender Tabelle 3-33 aus der rekonstituierten Durchstechflasche entnehmen und ihn wieder in den Infusionsbeutel überführen.

3. Die intravenöse Infusion der verdünnten Lösung muss innerhalb von 8 Stunden beendet sein, wenn die Lösung gekühlt gelagert wurde (d. h. bei 2 °C bis 8 °C über weniger als 6 Stunden, danach bei Raumtemperatur stehen lassen und dann bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 2 oder 4 Stunden anwenden).

Tabelle 3-33: Empfohlene Dosis von Cefepim/Enmetazobactam bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

<b>Cefepim/Enmetazobactam-Dosis</b>	<b>Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen</b>	<b>Aus der rekonstituierten Durchstechflasche zu entnehmendes Volumen für die weitere Verdünnung</b>	<b>Endvolumen des Infusionsbeutels</b>
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Gesamter Inhalt (ca. 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (nicht verwendeten Anteil verwerfen)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (nicht verwendeten Anteil verwerfen)	242,5 ml

Die Durchstechflasche ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung frei von Partikeln ist. Nur klare Lösungen verwenden. Wie andere

Cephalosporine können Cefepim/Enmetazobactam-Lösungen je nach den Lagerungsbedingungen eine gelbe bis bernsteinfarbene Farbe entwickeln. Dies hat jedoch keinen negativen Einfluss auf die Wirkung des Arzneimittels. Die zubereitete Lösung ist als intravenöse Infusion anzuwenden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

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

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

Anhang II-B der deutschsprachigen (EU) Produktinformation (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) weist darauf hin, dass für EXBLIFEP eine ärztliche Verschreibungspflicht besteht (European Medicines Agency März 2024).

Anhang II-C gibt die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von EXBLIFEP wieder. Darin sind die folgenden Bedingungen und Auflagen formuliert:

#### **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSUR)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR 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 (*list of EU reference dates and frequency of PSUR submission* [EURD-Liste]) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

### 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.*

Es liegt kein Anhang IV vor.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels sind in Anhang II-D („Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“) formuliert.

#### 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).

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Dies ist eine Zusammenfassung des Risikomanagementplans für EXBLIFEP 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Der RMP beschreibt wichtige Risiken von EXBLIFEP und wie diese Risiken minimiert werden können (Committee for Medicinal Products for Human Use 2024).



Die Fachinformation des Arzneimittels (SmPC) von EXBLIFEP und seine Packungsbeilage geben den medizinischen Fachkräften und Patienten wichtige Informationen darüber, wie Cefepim/Enmetazobactam angewendet werden sollte.

Diese Zusammenfassung des RMP für EXBLIFEP sollte im Kontext all dieser Informationen gelesen werden, einschließlich des Beurteilungsberichts der Bewertung und seiner Zusammenfassung in einfacher Sprache, die alle Teil des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) sind.

Wichtige neue Bedenken oder Änderungen an den aktuellen Bedenken werden in die Aktualisierungen des RMP von EXBLIFEP aufgenommen.

## **I. Das Medikament und wofür es angewendet wird**

EXBLIFEP ist zugelassen für die Behandlung von:

- komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis
- im Krankenhaus erworbener Pneumonie (*hospital-acquired pneumonia*, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (*ventilator-associated pneumonia*, VAP)

und bei der Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben aufgeführten Infektionen auftritt oder von der vermutet wird, dass sie damit in Zusammenhang steht.

Es enthält Cefepim/Enmetazobactam als Wirkstoff und wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Weitere Informationen über die Bewertung des Nutzens von EXBLIFEP sind im EPAR zu EXBLIFEP zu finden, einschließlich der Zusammenfassung in einfacher Sprache, die auf der Website der EMA auf der Internetseite des Medikaments verfügbar ist.

## **II. Risiken im Zusammenhang mit dem Medikament und Aktivitäten zur Minimierung oder weiteren Charakterisierung der Risiken**

Wichtige Risiken von EXBLIFEP, zusammen mit Maßnahmen zur Minimierung solcher Risiken und den vorgeschlagenen Studien, um mehr über die Risiken von EXBLIFEP zu erfahren, sind unten aufgeführt.

Maßnahmen zur Minimierung der für Arzneimittel identifizierten Risiken können folgende sein:

- Spezifische Informationen, wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zur korrekten Anwendung, in der Packungsbeilage und der Fachinformation für Patienten und medizinische Fachkräfte.
- Wichtige Hinweise auf der Verpackung des Arzneimittels.

- Die genehmigte Packungsgröße – die Menge des Medikaments in einer Packung wird so gewählt, dass sichergestellt wird, dass das Medikament richtig angewendet wird.
- Der rechtliche Status des Medikaments – die Art und Weise, wie ein Medikament dem Patienten zur Verfügung gestellt wird (z. B. mit oder ohne Verschreibung) kann helfen, seine Risiken zu minimieren.

Zusammen stellen diese Maßnahmen *routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung* dar.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden kontinuierlich Informationen über Nebenwirkungen gesammelt und regelmäßig analysiert, einschließlich der Bewertung des regelmäßigen Berichts zur Sicherheitsaktualisierung (PSUR), damit bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen stellen routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten dar.

Wenn noch keine wichtigen Informationen zur Verfügung stehen, die die sichere Anwendung von EXBLIFEP beeinflussen könnten, sind diese unter „Fehlende Informationen“ unten aufgeführt.

## II.A Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen

Wichtige Risiken von EXBLIFEP sind Risiken, die besondere Risikomanagementmaßnahmen erfordern, um das Risiko weiter zu untersuchen oder zu minimieren, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder als potentiell angesehen werden. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die es einen ausreichenden Nachweis für einen Zusammenhang mit der Anwendung von EXBLIFEP gibt. Potenzielle Risiken sind Bedenken, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf der Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang jedoch noch nicht nachgewiesen wurde und weiter untersucht werden muss. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und erfasst werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-34: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen

Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen	
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
<b>Fehlende Informationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung bei schwangeren Frauen</li> <li>• Anwendung bei stillenden Frauen</li> </ul>

## II.B Zusammenfassung wichtiger Risiken

Tabelle 3-35: Zusammenfassung wichtiger Risiken

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko:</b> Keine
<b>Wichtiges potenzielles Risiko:</b> Keine

<b>Fehlende Informationen – Anwendung bei schwangeren Frauen</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen zur vorsichtigen Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam während der Schwangerschaft sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.6 enthalten.</li> <li>• Hinweise in der Packungsbeilage in Abschnitt 2</li> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
<b>Fehlende Informationen – Anwendung bei stillenden Frauen</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Hinweis für stillende Frauen, entweder das Stillen zu unterbrechen oder die Cefepim/Enmetazobactam-Therapie abzusetzen, ist in der Fachinformation in Abschnitt 4.6 enthalten.</li> <li>• Hinweise in der Packungsbeilage in Abschnitt 2</li> </ul> <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine

## II.C Entwicklungsplan nach der Zulassung

### II.C.1 Studien, die Bedingungen für die Marktzulassung sind

Es gibt keine Studien, die Bedingungen für die Marktzulassung oder eine spezifische Verpflichtung für Cefepim/Enmetazobactam darstellen.

### II.C.2 Andere Studien im Entwicklungsplan nach der Zulassung

Für Cefepim/Enmetazobactam sind keine Studien erforderlich.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Cefepim/Enmetazobactam ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt. Es ist nicht für die ambulante Therapie vorgesehen sondern wird ausschließlich als Klinikpackung

und nur über Krankenhausapotheken oder krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben. Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Cefepim/Enmetazobactam sind die offiziellen Leitlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika zu berücksichtigen (European Medicines Agency März 2024).

Grundsätzlich sollte Cefepim/Enmetazobactam nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie angewendet werden. Die strenge Indikationsstellung als Reserveantibiotikum setzt in der Regel die Kenntnis des Erregers voraus. Advanz bietet den Krankenhäusern Plättchentests zur Bestimmung des Hemmhofdurchmessers sowie Teststreifen zur Bestimmung der MHK für Forschungszwecke an. Sollte sich im Rahmen des Erregernachweises ergeben, dass der Erreger gegen andere Antibiotika (ohne Reservestatus) eine Sensibilität aufweist, ist die Therapie entsprechend zu deeskalieren, um eine nicht notwendige Verwendung des Reserveantibiotikums zu vermeiden. Eine empirische Therapie mit Cefepim/Enmetazobactam sollte so kurz wie möglich erfolgen.

Zur Umsetzung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung ist es notwendig, dass sie in den klinikinternen Regelungen/Prozessen Berücksichtigung finden. Für die Integration in die Prozesse ist die jeweilige Arzneimittelkommission zuständig. Für die Umsetzung kommen evidenzbasiert insbesondere Antibiotic-Stewardship-Teams in Frage (Rademacher et al. 2024; Bodmann; Brunkhorst et al. 2018).

Gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz hat die Behandlungseinrichtung zudem verpflichtend eine Verbrauchs- und Resistenzsurveillance durchzuführen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

### **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.*

#### **Zu 3.4.1**

Die Angaben zu den Anforderungen stammen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von EXBLIFEP (European Medicines Agency März 2024).

#### **Zu 3.4.2**

Die Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden Anhang II-B und II-C der deutschsprachigen (EU) Produktinformation entnommen (European Medicines Agency März 2024).

**Zu 3.4.3**

Für die Bedingungen oder Einschränkungen an den sicheren und wirksamen Einsatz von EXBLIFEP wurden die Informationen aus Anhang II-D der deutschsprachigen (EU) Produktinformation herangezogen (European Medicines Agency März 2024).

**Zu 3.4.4**

Die Informationen zum RMP stammen aus dem EU Risk Management Plan (RMP) zu EXBLIFEP (Committee for Medicinal Products for Human Use 2024).

**Zu 3.4.5**

Nicht zutreffend.

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Bodmann K-F. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018. <https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Empfehlungen-Leitlinien/PEG-S2k-Leitlinie-Update-2018.pdf>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
2. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge AWMF-Registernummer: 079 – 001 Langversion 3.1 – 2018. 2018. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/079-0011\\_S3\\_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge\\_2020-03\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/079-0011_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. Risk Management Plan Cefepime-Enmetazobactam. 2024. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/exblifep-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/exblifep-epar-risk-management-plan_en.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
4. European Medicines Agency. EXBLIFEP: EPAR - Product information. März 2024. [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information_de.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
5. Rademacher J, Ewig S, Grabein B, Nachtigall I, Pletz M, AbeleHorn M, et al. Update der S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. 2024. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0131\\_S3\\_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-erwachsener-Patienten-nosokomiale-Pneumonie\\_\\_2024-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0131_S3_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-erwachsener-Patienten-nosokomiale-Pneumonie__2024-03.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

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

Die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von EXBLIFEP mit Stand von März 2024 führt keine notwendigen weiteren ärztlichen Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf (European Medicines Agency März 2024). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der zugelassenen Indikationen 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 3-11, 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 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

1. European Medicines Agency. EXBLIFEP: EPAR - Product information. März 2024. [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information_de.pdf). Zuletzt geprüft am 10.06.2024.