

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Aztreonam/Avibactam (Emblaveo®)*

PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des  
Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

### **Modul 3A**

*Behandlung von Infektionen aufgrund aerober  
gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit  
begrenzten Behandlungsoptionen*

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

Stand: 27.08.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	35
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	52
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	58
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	60
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	78
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	78
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	80
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	82
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	83
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	86
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	88
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	89
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	103

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Resistenzmechanismen verschiedener MRGN-Erreger.....	23
Tabelle 3-2: Multiresistenzen ausgewählter Erreger 2022 in Deutschland.....	24
Tabelle 3-3: Nicht abschließende Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger (RKI 2024) .....	30
Tabelle 3-4: Klinische Wirksamkeit von ATM-AVI gegen spezifische Pathogene gemäß Fachinformation im Vergleich zu kritischen Erregern auf der WHO Priority Pathogens List.....	32
Tabelle 3-5: Wirksamkeit von ATM /AVI gegen MRE auf Basis des vorläufigen PK/PD Grenzwerts von 8 mg/L (MIC <sub>50</sub> 0,25 mg/L; MIC <sub>90</sub> 0,5 mg/L) .....	49
Tabelle 3-6: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! aus dem InEK-Datenportal .....	53
Tabelle 3-7: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! mit Nebendiagnosen Z22.3, Z22.8 oder Z22.9 aus dem InEK-Datenportal .....	54
Tabelle 3-8: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! ohne Carrier-Fälle .....	55
Tabelle 3-9: Patientenzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! ohne Carrier-Fälle .....	55
Tabelle 3-10: Beobachtete und geschätzte Entwicklung der Anzahl von Patient:innen mit Infektionen durch 4MRGN- Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO): Darstellung der Patientenzahlen 2019-2023 und lineare Extrapolation bis ins Jahr 2029.....	56
Tabelle 3-11: Vergleich der Entwicklung der Infektionen oder Kolonisationen mit multiresistenten gramnegativen Erregern aus dem InEK-Datenportal und nach RKI in den Jahren 2019 bis 2023 .....	57
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	58
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	59
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	79
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	80
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	81
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	84
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	85

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	85
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	86
Tabelle 3-22: Empfohlene intravenöse Dosierung nach Art der Infektion bei erwachsenen Patienten mit CrCl <sub>a</sub> > 50 ml/min .....	91
Tabelle 3-23: Empfohlene Dosierung für Patienten mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min .....	92
Tabelle 3-24: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information .....	98
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken für die Kombination CAZ/AVI in fester Dosierung .....	99
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	102

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von ATM-AVI als Reserveantibiotikum. ....	14
Abbildung 2: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch Carbapenem-resistenten Enterobacterales. Eigene Darstellung nach [68].....	29
Abbildung 3: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von ATM-AVI, eigene Abbildung.....	34
Abbildung 4: Anteil an invasiven E. coli-Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations- Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2022 .....	41
Abbildung 5: Anteil an invasiven K. pneumoniae-Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2022 .....	41
Abbildung 6: Eigene Darstellung: Einordnung von ATM-AVI in die Therapielandschaft bei Behandlung komplizierter bakterieller Infektionen. ....	45
Abbildung 7: Übersicht zu den allgemeinen Schritten der Ableitung der Patienten- und Fallzahlen für das AWG „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen“ .....	53

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3GCR	Drittgenerations-Cephalosporin-resistente Bakterien
3MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 3 Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
aG-DRG	Ausgegliederte Diagnosebezogene Fallgruppen
ALBVVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
AmpC	Ampicillinase C
AMR	Antimikrobielle Resistenz
AM-VSG	Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ATM	Aztreonam
ATM-AVI	Aztreonam-Avibactam
AVI	Avibactam
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
ARVIA	ARS und AVS – Integrierte Analyse
AWaRe	Access, Watch, Reserve
AWG	Anwendungsgebiet
BAT	Best Available Therapy (Best Available Therapy)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAZ	Ceftazidim
CAZ-AVI	Ceftazidim/Avibactam
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection)
CLABSI	Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection)
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CrCL	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CRRT	Kontinuierliche Nierenersatztherapie (Continuous Renal Replacement Therapy)
CRPA	Carbapenem-resistente Pseudomonas aeruginosa
cSSTI	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DALY	Behinderungsbereinigtes Lebensjahr (Disability-adjusted life-year)
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DRG	Diagnosebezogenen Fallgruppen (Diagnosis Related Group)
E. coli	Escherichia coli
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEA	Europäische Wirtschaftsraum (European Economic Area)
E. faecalis	Enterococcus faecalis
E. faecium	Enterococcus faecium
EML	WHO Model List of Essential Medicines
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EURD-Liste	Liste der in der Europäischen Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates list)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (German Diagnosis Related Group)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-FGK	Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
IAI	Intra-abdominelle Infektionen
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IMP	Imipenemase
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
ITS	Intensivstation
IU	International Unit
i.v.	intravenös
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LTO	Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options)
MBL	Metallo-Beta-Lactamase
MDR	Multi-Drug Resistant
MIC	Minimal Hemmkonzentration (Minimum Inhibitory Concentration)
MRE	Multiresistenter bakterieller Krankheitserreger
MRGN-Erreger	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NDM	New Delhi Metallo-Beta-Lactamase
NRZ	Nationales Referenzzentrum
NUB	Neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden
OAT	Organo-Anion-Transporter
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OXA	Oxacillinase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PDR	Pandrug Resistant



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft e. V.
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
sp./spp.	Spezies
UTI	Harnwegsinfektion (Urinary Tract Infection)
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
VIM	Verona-Integron-mediated Metallo-Beta-Lactamase
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
XDR	Extensively Drug Resistant
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.*

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V vorliegen [1].

### 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 auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen [1].

*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 auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen [1].

### 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.*

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen [1].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam. Stand: 04.04.2024. 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.*

#### **Präambel zu den Indikationen von Aztreonam-Avibactam (ATM-AVI) und dem in diesem Modul 3A beschriebenen Anwendungsgebiet (AWG) „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen“ (Limited Treatment Options, LTO)**

Laut Zulassung [1] ist ATM-AVI „bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Emblaveo ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.“

Während sich die AWG cIAI, cUTI und HAP/VAP (Module 3B-D) auf Infektionen definierter Organsysteme (Gastrointestinaltrakt, Urogenital- oder respiratorisches System) beziehen, enthält das im vorliegenden Modul 3A „LTO“ dargestellte AWG A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen“ keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme. Dieses AWG überschneidet sich daher mit den AWG B (cIAI), C (cUTI) und D (HAP/VAP) (Abbildung 1)

**Voraussetzung für den Einsatz von ATM-AVI ist das Vorliegen von begrenzten Behandlungsoptionen, welche in diesem Modul 3A „LTO“ näher beschrieben werden und durch das Vorliegen multiresistenter gramnegativer Erreger begründet sind.**

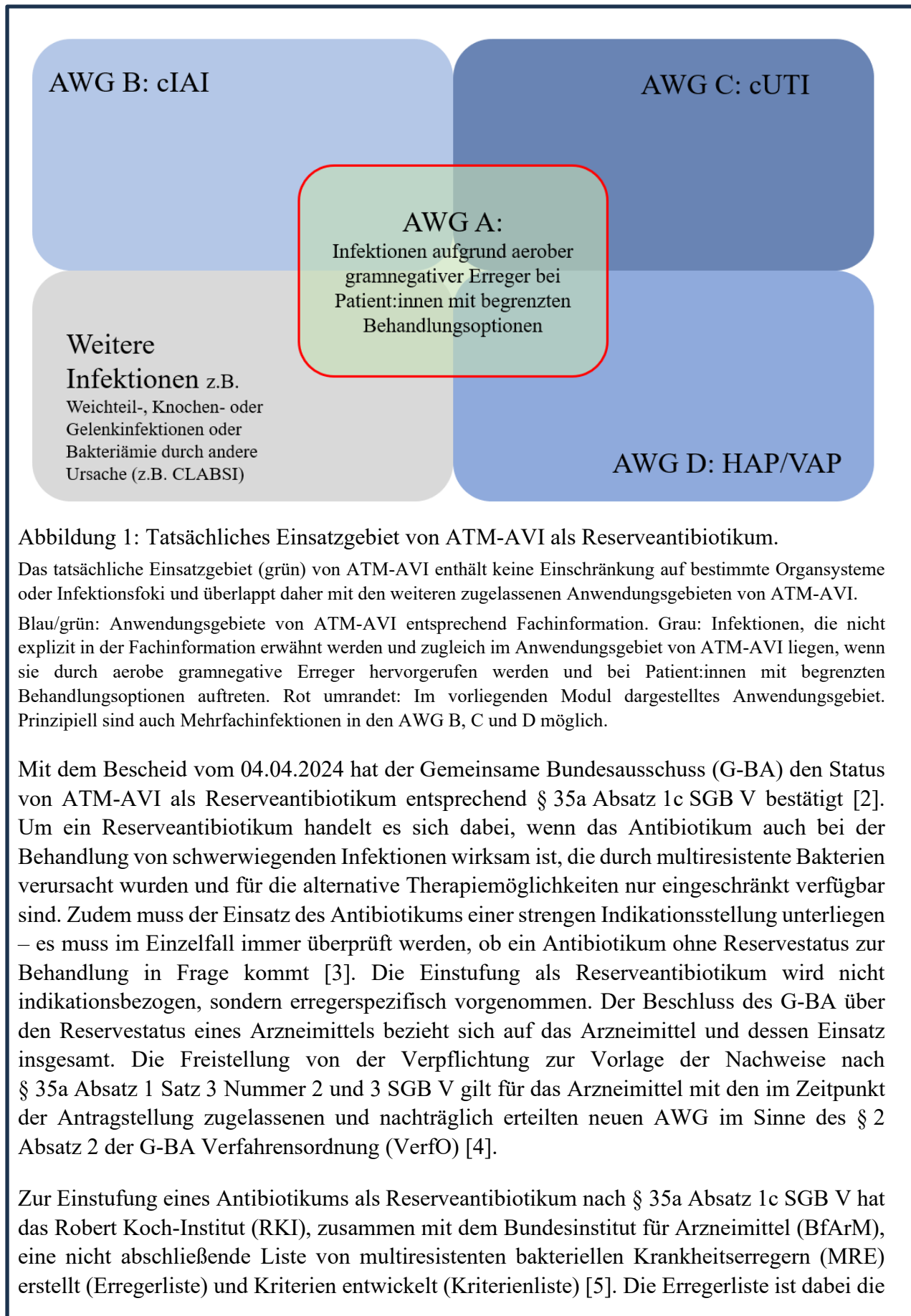


Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von ATM-AVI als Reserveantibiotikum.

Das tatsächliche Einsatzgebiet (grün) von ATM-AVI enthält keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme oder Infektionsfoki und überlappt daher mit den weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten von ATM-AVI.

Blau/grün: Anwendungsgebiete von ATM-AVI entsprechend Fachinformation. Grau: Infektionen, die nicht explizit in der Fachinformation erwähnt werden und zugleich im Anwendungsgebiet von ATM-AVI liegen, wenn sie durch aerobe gramnegative Erreger hervorgerufen werden und bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen auftreten. Rot umrandet: Im vorliegenden Modul dargestelltes Anwendungsgebiet. Prinzipiell sind auch Mehrfachinfektionen in den AWG B, C und D möglich.

Mit dem Bescheid vom 04.04.2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Status von ATM-AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt [2]. Um ein Reserveantibiotikum handelt es sich dabei, wenn das Antibiotikum auch bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen wirksam ist, die durch multiresistente Bakterien verursacht wurden und für die alternative Therapiemöglichkeiten nur eingeschränkt verfügbar sind. Zudem muss der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegen – es muss im Einzelfall immer überprüft werden, ob ein Antibiotikum ohne Reservestatus zur Behandlung in Frage kommt [3]. Die Einstufung als Reserveantibiotikum wird nicht indikationsbezogen, sondern erregerspezifisch vorgenommen. Der Beschluss des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels bezieht sich auf das Arzneimittel und dessen Einsatz insgesamt. Die Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt für das Arzneimittel mit den im Zeitpunkt der Antragstellung zugelassenen und nachträglich erteilten neuen AWG im Sinne des § 2 Absatz 2 der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) [4].

Zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c SGB V hat das Robert Koch-Institut (RKI), zusammen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM), eine nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern (MRE) erstellt (Erregerliste) und Kriterien entwickelt (Kriterienliste) [5]. Die Erregerliste ist dabei die

Grundlage für die Anwendung der Kriterienliste zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum. Als Grundlage für die Erregerauswahl der nicht abschließenden Erregerliste verwendete das RKI unter anderem die „Pathogen Priority List“ der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) [6]. Das Wirkspektrum von ATM-AVI umfasst unter anderem *Escherichia coli* (Carbapenem-resistent), *Klebsiella* spp. (Carbapenem-resistent) sowie *Stenotrophomonas maltophilia* und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung von ATM-AVI als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind.

Auf Grundlage dieser RKI-Liste [5] erhalten solche Antibiotika den Reservestatus vom G-BA in Deutschland ohne zusätzliche klinische Studiennachweise zugesprochen, die eine Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation gemäß European Medicines Agency (EMA)-Leitlinie CPMP/EWP/558/95 Rev. 3 [7] für die „Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen“ und eine „strenge Indikationsstellung“ in der Fachinformation nachweisen. All diese Voraussetzungen sind für ATM-AVI gemäß des entsprechenden Reserveantibiotika-Bescheids erfüllt [2]. Damit ist durch den G-BA-Bescheid zum Reservestatus offiziell für Deutschland bestätigt, dass ATM-AVI nur in diesen begrenzten Behandlungssituationen mit aeroben, gramnegativen, multiresistenten Erregern eingesetzt wird, die ein Reserveantibiotikum bedürfen. Der Zusatznutzen gilt damit gemäß § 35a Abs. 1c SGB V als belegt. Begrenzte Behandlungsoptionen können bestehen, wenn eine Infektion durch multiresistente Erreger verursacht wird, die gegen die meisten Therapiealternativen von vornherein unempfindlich sind.

2017 veröffentlichte die WHO die erste globale Liste resistenter bakterieller Erreger, für welche ein dringender Bedarf an neuen Therapien besteht, welche im Mai 2024 aktualisiert wurde [6, 8]. Die Krankheitserreger werden darin in 3 Stufen priorisiert: kritisch, hoch und mittel. Die höchste Prioritätsstufe umfasst Enterobacterales (Carbapenem-resistent, Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) sowie Rifampicin-resistente *Mycobacterium tuberculosis* und Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*. ATM-AVI ist nach aktuellem Wissensstand gegen die erste dieser 3 Erregergruppen, darunter auch MBL-bildende Erreger, wirksam. ATM-AVI sollte daher bei Infektionen durch CRE gezielt, bei Vorliegen definierter patientenindividueller Faktoren und Nachweis entsprechender Resistenzmechanismen eingesetzt werden, sowie bei Patient:innen, bei denen Alternativen versagt haben oder nicht vertragen wurden. Hier liegt das nach aktuellem Wissensstand geplante Einsatzgebiet von ATM-AVI in der klinischen Praxis. Eine Aufnahme von ATM-AVI in die entsprechenden EML/WHO-Listen wird deshalb von Pfizer angestrebt.

Grundsätzlich existieren bei der Therapie von Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger nur einige wenige Reservesubstanzen. Diese sind nicht miteinander austauschbar, sondern werden patientenindividuell, gemäß ihres Risikoprofils und nach Vorliegen eines entsprechenden Antibiogramms, eingesetzt. Im Zusammenspiel mit mehreren Faktoren von z. B. Resistenzmechanismen und anderen patientenindividuellen Aspekten kann ATM-AVI im individuellen Fall auch die einzige wirksame Therapieoption darstellen.



## Allgemeine Beschreibung der Erkrankung

### *Bakterielle Infektionen*

Bakterien sind einzellige, zellkernlose Mikroorganismen mit eigenem Stoffwechsel, die sich in der Regel außerhalb eines Wirtsorganismus vermehren können. Bestimmte Arten bilden unter anderem die natürliche physiologische Haut- und Darmflora des Menschen [9, 10]. Nur ein geringer Anteil aller Bakterienarten (etwa 1 %) ruft bei Menschen immer eine Erkrankung hervor (sogenannte obligat pathogene Erreger). Dazu gehören z. B. der Cholera-Erreger (*Vibrio cholerae*) oder der Erreger der Pest (*Yersinia pestis*) [10, 11].

Viel häufiger werden Infektionen von Bakterienarten verursacht, die in oder auf den meisten Menschen vorkommen, ohne Krankheiten auszulösen. Unter bestimmten Voraussetzungen (immunsupprimierende Therapie, schwere Grunderkrankung, Eindringen über Wunden) können Bakterien der physiologischen Flora Infektionen verursachen. Zu diesen sogenannten fakultativ pathogenen Erregern gehören beispielsweise Dickdarmbakterien wie Stämme von *Escherichia coli* (*E. coli*). Während einer Darmoperation oder einer Perforation des Darms können sie in die freie Bauchhöhle gelangen und zu schweren Infektionen führen (u. a. Peritonitis, Infektionen der unteren und oberen Harnwege, Wundinfektionen). Das Einschwemmen von Bakterien in die Blutbahn (Bakteriämie), z. B. bei Operationen und Traumen, kann zur Pneumonie und Meningitis führen, durch Endotoxinfreisetzung auch zum septischen Schock [9, 11]. *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) kommt im aquatischen Ökosystem vor. *S. maltophilia* kann insbesondere bei immunsupprimierten Patient:innen nosokomiale Infektionen verursachen, die aufgrund seiner häufig multiplen Resistenzen eine schwerwiegende Komplikation darstellen können. [12] Klebsiellen kommen in der Erde, im Wasser auf Pflanzen sowie im Verdauungstrakt und in den oberen Atemwegen bei Menschen vor. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) zählt zu den häufigsten Erregern einer bakteriellen Sepsis und ist häufig für im Krankenhaus erworbene Lungenentzündungen verantwortlich. Wie *S. maltophilia*, weist *K. pneumoniae* oft multiple Resistenzen gegenüber Antibiotika auf [13].

Das Eindringen von Bakterien in einen Wirtsorganismus wird dann als Infektion bezeichnet, wenn die Vermehrung der Bakterien zu einer Reaktion des Wirtes führt [14]. Nur die wenigsten Infektionen führen zu einer erkennbaren Erkrankung, da die Bakterien durch das Immunsystem abgetötet werden und es nicht zu klinischen Symptomen kommt. Erst, wenn die pathogenen Eigenschaften des Bakteriums größer sind als die Abwehrkräfte des menschlichen Organismus, wird die Infektion manifest. Bei Vorliegen von Symptomen spricht man von einer Infektionskrankheit. Die typischen Entzündungszeichen sind Wärme, Rötung, Schwellung, Schmerz und eingeschränkte Funktion des betroffenen Organs [9]. Diese frühe Phase der Immunabwehr ist essentiell, denn eingedrungene Bakterien vermehren sich im Gewebe exponentiell, so dass das Immunsystem nicht mehr in der Lage ist, eine bakterielle Streuung in den Organismus zu verhindern, was ohne Therapie fast immer tödlich endet [15]. Das Ausmaß und die Dauer der Erkrankung werden von der Abwehrlage der betroffenen Person, der Pathogenität des Erregers und der Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie mitbestimmt [9].

Unterschieden werden Bakterien unter anderem nach ihrem Gram-Status. Es gibt grampositive und gramnegative Bakterien. gramnegative Erreger unterscheiden sich von grampositiven Erregern (hauptsächlich Kokken wie z. B. Staphylokokken, Streptokokken oder Listerien) grundsätzlich hinsichtlich ihres Zellwandaufbaus. Insbesondere weisen gramnegative Bakterien neben einem sogenannten periplasmatischen Spalt eine äußere Membran auf, welche die Zugänglichkeit zur aus Peptidoglykan bestehenden Zellwand beschränkt. Bei gramnegativen Erregern ist die Zellwand mit ca. 2 nm dünner als bei grampositiven Bakterien (15-80 nm), bei denen diese aus mehreren Murein-Schichten besteht. grampositive Bakterien erscheinen nach der Gram-Färbung blau, da das mehrschichtige Murein die Farbe zurückhält. Bei gramnegativen Erregern kann die Farbe wieder herausgewaschen werden, sodass sie rot erscheinen [16].

Die äußere Membran stellt eine wichtige Permeabilitätsbarriere dar. Dadurch ist die Entwicklung von Therapien gegen gramnegative Erreger im Vergleich zu grampositiven erschwert. Die aus Lipopolysacchariden bestehende äußere Zellwand gramnegativer Erreger lässt eine einfache Penetration der Antibiotika kaum zu. Dazu kommen bei gramnegativen Bakterien deutlich häufiger Effluxpumpen vor, die kleine Moleküle aktiv nach außen transportieren [16, 17].

Zu den gramnegativen, stäbchenförmigen Erregern mit Relevanz als Infektionserreger gehören Enterobacterales<sup>1</sup> oder Legionellen [16, 18]. Um einen Überblick über die Häufigkeit von im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Infektionen und ihrer Erreger zu erhalten, wurde 2022 eine nationale Punkt-Prävalenzerhebung durch das Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen durchgeführt. Hier waren unter den 10 häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen mit *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* und *Enterobacter cloacae* 5 gramnegative Erreger dokumentiert [19].

#### *Häufige im Krankenhaus erworbene Infektionen*

Seit 1995 werden Laboratorien mit entsprechender Expertise als NRZ zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannt und durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) für einen jeweils 3-jährigen Zeitraum berufen. Bei der Entscheidung, welche Referenzzentren berufen werden sollen, werden u. a. Überlegungen zur epidemiologischen Relevanz von Erregern sowie zur Resistenzsituation und zu Maßnahmen des Infektionsschutzes berücksichtigt [20]. In der nationalen Punkt-Prävalenzerhebung des NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen von 2022 zählten zu den häufigsten dokumentierten Infektionen im Krankenhaus postoperative Wundinfektionen mit 23,5 %, Infektionen der unteren Atemwege

---

<sup>1</sup> Aus der Familie der Enterobacteriaceae wurden 2016 mehrere Gattungen herausgelöst und neu etablierten Familien zugeordnet. Die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere Familien wurden der neu etablierten Ordnung Enterobacterales zugeordnet. Das Taxon Enterobacterales schließt alle Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae inklusive der neu zugeordneten Vertreter ein. Das Taxon Enterobacteriaceae enthält nun nicht mehr Spezies wie z. B. die Gattungen Hafnia, Morganella, Proteus, Providencia, Serratia und Yersinia. Die Verwendung der Begriffe „Enterobacterales“ und „Enterobacteriaceae“ ist auch in offiziellen Quellen nicht immer taxonomisch korrekt und konsistent. Im vorliegenden Dossier wird der in der jeweiligen Quelle stehende Begriff verwendet, sodass sich im Folgenden auch die Bezeichnung Enterobacterales findet, obwohl vielleicht nur die Familie Enterobacteriaceae relevant wäre.

(21,6 %), Harnwegsinfektionen (19,0 %) und primäre Sepsis (6,7 %). Die häufigsten dokumentierten bakteriellen Erreger waren E. coli (14,7 %), Staphylococcus aureus (13,3 %), Enterokokken (v. a. Enterococcus faecalis [E. faecalis] (6,6 %) und Enterococcus faecium [E. faecium] (6,4 %)) und K. pneumoniae (6,0 %) [19].

K. pneumoniae war der dritthäufigste Erreger bei Infektionen der unteren Atemwege (11,2 %) und bei Harnwegsinfektionen (9,5 %). E. coli war der häufigste Erreger bei Harnwegsinfektionen (33,6 %) sowie der zweithäufigste Erreger bei postoperativen Wundinfektionen (12,4 %). Bei Infektionen der unteren Atemwege (9,3 %) und bei einer primären Sepsis (7,7 %) war es der vierthäufigste Erreger. Daten zu S. maltophilia legt das NRZ nicht vor.

Für die Therapie von insbesondere schweren bakteriellen Infektionen sind Antibiotika unverzichtbar. Sie können das bakterielle Wachstum hemmen oder die Bakterien töten, ohne den Wirt zu schädigen [15]. Allerdings erschweren Antibiotika-resistente Bakterien, besonders im Krankenhausbereich, zunehmend die Behandlung einer bakteriellen Infektion.

### ***Wirkmechanismen von Antibiotika und Hauptformen der bakteriellen Resistenz***

Die verschiedenen Antibiotikaklassen unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus hinsichtlich ihrer bakteriellen Zielstrukturen. Die häufigsten Angriffspunkte an bakteriellen Strukturen sind [21]:

- Eingriff in die bakterielle Zellwandsynthese,
- Inhibition bakterieller Proteinsynthese,
- Eingriff in die Nukleinsäuresynthese,
- Inhibition bakterieller Stoffwechselwege.

Für Mikroorganismen stellt der Erwerb von Resistenzeigenschaften eher einen Nachteil dar, da sie meist weniger virulent sind und sich langsamer replizieren als entsprechende sensible Organismen. Erst unter veränderten Bedingungen, wie z. B. unter antimikrobieller Therapie, bedeutet die Resistenz einen Selektionsvorteil [18]. Die klassischen Mechanismen der Antibiotikaresistenz von Bakterien lassen sich in 3 Kategorien zusammenfassen [18, 22, 23]:

- inaktivierende Enzyme, die das Antibiotikum unwirksam machen (z. B. enzymatischer Abbau durch Beta-Lactamasen),
- veränderte oder fehlende Zielstrukturen, die den Angriff des Antibiotikums unmöglich machen (z. B. Veränderung von Rezeptoren),
- veränderter Zugang zu Zielstrukturen (z. B. aktives Ausschleusen aus Zellen mittels Effluxpumpen oder erschwerte Aufnahme in die Zelle durch Verlust von Porinen in der äußeren Zellmembran).

Unterschieden wird zwischen der primären Resistenz, die ein Art- oder Gattungsmerkmal darstellt, und der erworbenen sekundären Resistenz, die auch der Multiresistenz zugrunde liegt [18]. Genetische Determinanten, die für eine Resistenz kodieren, können ein intrinsischer Teil des Bakterienchromosoms sein; häufig sind sie jedoch auf chromosomal und/oder extrachromosomal gelagerten mobilen genetischen Elementen lokalisiert (z. B. Resistenzplasmiden, Transposons, Insertionssequenzen, genomischen Inseln und Antibiotika-Resistenzkassetten), die für eine schnelle horizontale Ausbreitung von Resistenzen – auch zwischen Vertretern verschiedener Spezies – verantwortlich sind [22]. Phänotypbedingte Resistenzmechanismen wie die Bildung von Biofilmen oder das Eindringen der Erreger in Wirtszellen, können ebenfalls dazu führen, dass in-vitro empfindlich getestete Antibiotika nicht oder nur eingeschränkt wirken können [22].

### ***Therapeutisches Vorgehen bei bakteriellen Infektionen im klinischen Alltag***

Im klinischen Alltag ist die Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie bei schwerwiegenden Infektionen durch eine hohe Komplexität gekennzeichnet und stellt immer wieder eine große Herausforderung dar. Eine patientenindividuelle antibiotische Therapie muss das lokale Erregerspektrum, das (lokale) Resistenzprofil, das Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemeinem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) berücksichtigen [22].

Grundsätzlich ist bei der Antibiotikatherapie von Infektionen zwischen einer gezielten Therapie und einer kalkulierten (auch empirisch genannt) Therapie zu unterscheiden [22].

Eine **gezielte Antibiotikatherapie** basiert immer auf mikrobiologischen Befunden, in der Regel in Form einer mikrobiologischen Empfindlichkeitsbestimmung (Antibiogramm), dessen Ergebnisse nach ca. 48 bis 72 Stunden vorliegen. Neuere Testmethoden wie automatisierte Mikrodilutionsverfahren, die innerhalb von 6 oder nach 18-24 Stunden Ergebnisse liefern können, sind aktuell in Deutschland nicht flächendeckend etabliert [24]. Die Probenentnahme für den mikrobiologischen Befund sollte nach Möglichkeit noch vor Einleitung einer antibiotischen Therapie erfolgen [25, 26]. Um eine geeignete empirische Therapie einleiten zu können, sind Kenntnisse über das typische Erregerspektrum der Infektion, die lokale sowie globale Resistenzsituation und patientenindividuelle Faktoren, wie bspw. die Krankenhaushistorie, von großer Bedeutung. Aus diesem Grund ist eine Kooperation zwischen der behandelnden Person und Mikrobiolog:innen bzw. Krankenhaushygieniker:innen unbedingt notwendig. Nach Erhalt des Ergebnisses folgen eine gemeinschaftliche fachärztliche Bewertung sowie die Abstimmung über eine rationale Therapie unter Berücksichtigung von Leitlinien, Kontraindikationen und Wechselwirkungen. Basierend auf der Anwendung von Antibiotic Stewardship (ABS)-Prinzipien (Details siehe Abschnitt Antibiotic Stewardship) sollte die Zusammenarbeit in der Entwicklung und Implementierung von lokalen Leitlinien zur Antibiotikaverordnung münden [22, 26, 27].

Unter einer **kalkulierten (empirischen) Therapie** versteht man die akute Behandlung mit einem Antibiotikum, bevor die Ergebnisse des Antibiogramms vorliegen. Sie erfolgt somit im klinischen Alltag vor der gezielten Antibiotikatherapie, bspw. bei kritisch erkrankten Patient:innen, bei denen eine Therapie unverzüglich gestartet werden muss. Dabei ist es äußerst wichtig, die Erreger-Epidemiologie und die krankenhauserinterne Resistenzlage in die Therapieauswahl mit einzubeziehen [22]. Ziel einer kalkulierten Therapie ist es, das in einem gegebenen klinischen Infektionskontext angenommene Erregerspektrum bestmöglich mit der gewählten Substanz zu erfassen. Eine kalkulierte Therapie mit Breitspektrumantibiotika oder mit Antibiotikakombinationen ist regelhaft nicht nur angezeigt, sondern im Notfall geboten, um Schaden von Patient:innen abzuwenden, der durch den zu späten Beginn mit einer gezielten Therapie entstehen würde. Es ist schnell und adäquat zu therapieren, um die Überlebenschancen betroffener Patient:innen zu verbessern [28, 29], zum Beispiel bei lebensbedrohlichen Infektionen oder der Behandlung von abwehrgeschwächten Patient:innen. Die Therapie sollte nach Erhalt des Antibiogramms, jedoch spätestens nach 2 bis 3 Tagen erneut evaluiert werden. Gerade bei Verdacht auf durch MRE verursachte Infektionen ist es zwar wichtig, das angenommene Erregerspektrum initial weitgehend vollständig abzudecken, jedoch sollte, wenn der Verdacht auf MRE mittels Antibiogramms nicht bestätigt werden konnte, die Therapie zeitnah deeskaliert, d.h. auf ein Standardantibiotikum umgestellt werden [22].

### **Resistenzentwicklung bei bakteriellen Erregern**

Der weltweite Anstieg von Antibiotika-Resistenzen ist aktuell eine der größten Herausforderungen für die globale Gesundheit. Die Entstehung von Antibiotikaresistenzen kann nicht verhindert, sondern höchstens verlangsamt werden [30]. In den zurückliegenden Jahrzehnten lag das Hauptaugenmerk im Bereich multiresistenter Erreger auf dem bekanntesten Vertreter, dem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). In den letzten Jahren haben dagegen multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)-Erreger an Bedeutung gewonnen und stellen Kliniker:innen, z. B. bei Ausbildung von Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL), Carbapenemasen, darunter auch Metallo-Beta-Lactamasen (MBL), zunehmend vor eine größere therapeutische Herausforderung als MRSA [18]. Dabei ist der Zusammenhang zwischen intensivem Antibiotikaeinsatz und ansteigenden bakteriellen Resistenzraten belegt [31].

### ***Resistenz gramnegativer Erreger***

Beta-Lactam-Antibiotika bilden die größte Gruppe unter den Antibiotika, das zunehmende Auftreten von Resistenzen erschwert jedoch den klinischen Einsatz. Bei gramnegativen Bakterien ist die Produktion von Beta-Lactamasen, die Beta-Lactam-Antibiotika irreversibel zerstören, der wichtigste Resistenzmechanismus [32]. Während bei grampositiven Bakterien Beta-Lactamasen in den Extrazellulärraum abgegeben werden, sezernieren gramnegative Bakterien die Enzyme in den periplasmatischen Raum zwischen Plasmamembran und äußerer Zellmembran, sodass hier hohe Konzentrationen an Beta-Lactamasen erreicht werden können. Daher werden bei gramnegativen Erregern, bei denen Beta-Lactame auf dem Weg zu ihren Zielstrukturen durch die äußere Membran diffundieren müssen, durch Beta-Lactamasen

angreifbar. Eine Verminderung dieser Kanäle durch Mutation kann die Wirkung weiter verstärken. Durch die verlangsamte Diffusion wird zusammen mit der hohen Enzymkonzentration im periplasmatischen Raum der Abbau des Antibiotikums und damit die Resistenz gesteigert [32].

Beta-Lactamasen weisen ein strukturell determiniertes Hydrolyseprofil auf, d. h. es wird ein unterschiedliches Spektrum von Beta-Lactam-Antibiotika inaktiviert. Klinisch besonders wichtig sind die Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL), die in der Lage sind, Cephalosporine der 3. Generation zu inaktivieren. Diese auf Plasmiden kodierten  $\beta$ -Lactamasen werden zunehmend in klinischen *E. coli*- und *K. pneumoniae* -Isolaten gefunden und führen zu einer erheblichen Limitierung der therapeutischen Optionen.

Die bei Enterobacterales auftretenden Carbapenemasen sind, anders als ESBL, in der Lage, auch Carbapeneme wirksam zu hydrolysieren [33]. Carbapenemasen werden einer der drei Beta-Lactamase-Gruppen, den Ambler Klassen A, B und D, mit unterschiedlichen Hydrolyseaktivitäten und klinisch signifikanten Unterschieden zugeordnet. Metallo-Beta-Lactamasen (MBL) unterscheiden sich strukturell stark von den anderen Beta-Lactamasen. Sie bilden die Ambler Klasse B und zählen aufgrund ihrer Fähigkeit, alle verfügbaren Beta-Lactame mit Ausnahme von Aztreonam und Cefiderocol zu hydrolysieren, zu den besonders kritischen Resistenzmutationen und schränken damit die Therapieoptionen gegen CRE weiter ein. Keiner der derzeit im klinischen Einsatz befindlichen Beta-Lactamase-Inhibitoren ermöglicht eine Inhibition aller drei Carbapenemase-Gruppen (A, B, D) (siehe Abbildung 2) [33-35].

Weitere international geläufige Bezeichnungen zur Beschreibung der Resistenz (z. B. Multi-Drug Resistant [MDR], Extensively Drug Resistant [XDR], Pandrug Resistant [PDR]) dienen häufig nur epidemiologischen Zwecken, da sie für den klinischen Alltag wenig praktikabel und nicht einheitlich definiert sind [18].

### ***Multiresistenz***

Der Begriff der Multiresistenz ist nicht einheitlich definiert [36]. Unter dieser Bezeichnung werden zusammengefasst:

- MRSA (grampositiv),
- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE, grampositiv).
- MRGN-Erreger aus der Ordnung der Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

Während Inzidenzen von Erregern wie MRSA in Deutschland seit Jahren rückläufig bzw. annähernd stabil sind, stellen insbesondere MRGN-Erreger auch global, eine wachsende Herausforderung dar [37, 38].

Die national und international gebräuchliche Nomenklatur multiresistenter gramnegativer Erreger ist vielfältig. Die Hygieneklassifizierung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) gruppiert MRGN-Bakterien anhand ihrer Resistenz gegenüber 4 Antibiotikagruppen, die primär bei schweren Infektionen eingesetzt werden: Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone. Es werden Bakterien mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen (3MRGN) und solche mit Resistenz gegen alle 4 Antibiotikagruppen bzw. mit Nachweis einer Carbapenemase (4MRGN) unterschieden. [39]. 4MRGN-Enterobakterien unterscheiden sich dabei von 3MRGN-Stämmen durch das zusätzliche Vorhandensein einer Carbapenemase [40]. International geläufig und so von der WHO verwendet, wird hingegen zwischen Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten (3GCR) und Carbapenem-resistenten Enterobakterien (CRE) unterschieden.

Eine Carbapenemresistenz kann auf verschiedene Mechanismen zurückgeführt werden (siehe auch Tabelle 3-1). Bei einer Resistenz, die auf komplexen Änderungen der Zellwand in Kombination mit der Expression von verschiedenen Beta-Lactamasen beruht, ist insbesondere die Expression von Carbapenemasen klinisch relevant. Hierdurch werden Carbapeneme enzymatisch hydrolysiert. Häufig sind auch weitere Beta-Lactam-Antibiotika Substrate dieser Enzyme [18]. Die in Deutschland dominierenden Carbapenemasen bei Enterobacterales sind vor allem Oxacillinase (OXA)-48, gefolgt von New Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM-1), Verona Integron-mediated Metallo-Beta-Lactamase (u. a. VIM-1), *K. pneumoniae*-Carbapenemase (KPC)-2 und NDM-5 [18, 40, 41]. Die häufigste Kombination aus verschiedenen Carbapenemasen, die für dasselbe Isolat nachgewiesen wurden, ist OXA-48 mit NDM-1.

Zeigt eine Bakterienspezies Resistenz gegenüber einer bestimmten Antibiotikaklasse, sind hierfür häufig mehrere unabhängige molekulare Mechanismen verantwortlich. Als klinisch besonders relevante Ursache für Resistenzen wird neben Mutationen in Topoisomerase-Genen (mit nachfolgender Resistenz gegenüber Chinolon-Antibiotika) vor allem die Expression von Beta-Lactamasen genannt [18, 39] (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Resistenzmechanismen verschiedener MRGN-Erreger

	Resistenzmechanismus
<b>Phänotyp 4MRGN</b>	
Enterobacterales (allgemein)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbapenem-Resistenz aufgrund von: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kombination aus intrinsischen Beta-Lactamasen (z. B. der chromosomal-kodierten AmpC-Beta-Lactamase bei <i>Enterobacter</i> spp.) oder erworbenen Beta-Lactamasen wie ESBL oder plasmidkodierten AmpC-Beta-Lactamasen in Kombination mit einem Verlust äußerer Membranporine oder durch</li> <li>○ Carbapenem-hydrolysierende Enzyme (Carbapenemasen)</li> </ul> </li> <li>• Mehrere Mutationen in den Topoisomerase IV-Genen (<i>gyrA</i>, <i>parC</i>)</li> </ul>
<i>K. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbapenem-Resistenz aufgrund von zwei Mechanismen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Produktion verschiedener Arten von Beta-Lactamasen, die in der Lage sind Cephalosporine zu hydrolysieren, wie z. B. AmpC-Cephalosporinase oder ESBL, in Kombination mit einer verringerten Membranpermeabilität in der Zellwand</li> <li>○ Produktion von Beta-Lactamasen, die in der Lage sind, die meisten Beta-Lactam-Antibiotika, einschließlich Carbapeneme, zu hydrolysieren.</li> </ul> </li> </ul>
<i>S. maltophilia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistenz gegen Beta-Lactame (auch Carbapeneme) meist gegeben durch verschiedene Beta-Lactamasen</li> <li>• Molekulare Mechanismen verringern die Membranpermeabilität</li> <li>• Es wird davon ausgegangen, dass die Resistenzen nicht nur im klinischen Setting entstanden sind, sondern in der natürlichen Umgebung</li> </ul>
<p>Quelle: nach [22, 39, 42, 43]</p> <p>3/4MRGN: multiresistenter gramnegativer Erreger mit Resistenz gegen 3/4 Antibiotikagruppen; AmpC: Ampicillinase C; <i>E. coli</i>: <i>Escheria coli</i>; ESBL: Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen; IMP: Imipenemase; <i>K. pneumoniae</i>: <i>Klebsiella pneumoniae</i>; <i>P. aeruginosa</i>: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; spp. Spezies; Verona-Integron-mediated Metallo-Beta-Lactamase</p>	

Einen Überblick über die relative Häufigkeit verschiedener Antibiotika-resistenter Erregerisolate zeigt Tabelle 3-2. Die Tabelle stellt die 2022 an das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) gemeldeten Daten dar [44].

In die zugrundeliegende Erhebung des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), koordiniert durch das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), gingen auch Daten des RKIs aus Deutschland ein. Es wurden nur invasive Isolate getestet, die aus dem Blut oder der Zerebrospinalflüssigkeit stammen, um eine einheitliche Erhebung hinsichtlich des Entnahmeortes zu gewährleisten.



Tabelle 3-2: Multiresistenzen ausgewählter Erreger 2022 in Deutschland

Getestetes Antibiotikum	Anzahl der getesteten Isolate	Resistenz in Deutschland in %	2022 EU/EEA bevölkerungsgewichteter Mittelwert der Resistenz in %
<b>E. coli</b>			
Aminopenicilline	31.062	46,0	53,4 (32,5-68,6)
3. Generation Cephalosporine	31.666	9,4	14,3 (5,8-40,2)
Carbapeneme	31.662	0,0	0,2 (0,0-1,5)
Fluorochinolone	31.637	15,1	22,0 (9,9-46,4)
Aminoglykoside	29.945	5,2	9,7 (4,4-24,3)
Multiresistenz <sup>a</sup>	29.922	1,9	5,1 (1,5-14,2)
<b>K. pneumoniae</b>			
3. Generation Cephalosporine	6.923	10,3	32,7 (3,1-78,5)
Carbapeneme	6.923	1,0	10,9 (0,0-72,0)
Fluorochinolone	6.921	11,6	32,0 (5,7-78,7)
Aminoglykoside	6.610	4,3	22,5 (0,0-67,9)
Multiresistenz <sup>a</sup>	6.608	3,1	20,0 (0,0-66,2)
Quelle: nach [44] a: Fluorochinolone, 3. Generation Cephalosporine und Aminoglykoside. Daten zu <i>S. maltophilia</i> liegen nicht vor.			
EU: Europäische Union; EEA: Europäischer Wirtschaftsraum; E. coli: Escheria coli; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae;			

Die mikrobielle Prävalenz von Multiresistenzen<sup>2</sup> liegt zwar unter 10 %, jedoch müssen diese Zahlen im Zusammenhang mit der Entwicklung des Erwerbs zusätzlicher Resistenzen im zeitlichen Verlauf betrachtet werden [44]. Auch bei noch vergleichsweise geringen Fallzahlen in Deutschland darf nicht vergessen werden, dass eine Infektion mit einem Carbapenem-resistenten Erreger für die betroffenen Patient:innen mit einer deutlichen Einschränkung der Therapieoptionen einhergeht und hier ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Insgesamt unterstreicht dies die Notwendigkeit, die Regeln des ABS konsequent einzuhalten.

### **Antibiotic Stewardship (ABS)**

Der Zusammenhang zwischen intensivem Antibiotikaeinsatz und ansteigenden bakteriellen Resistenzraten ist belegt. Art und Häufigkeit der Verordnung tragen mit einem entsprechenden Selektionsdruck zur Entwicklung und Ausbreitung von Resistenzen bei [31]. Die WHO warnt bereits vor der „postantibiotischen Ära“, in der einfache Infektionen wieder zur tödlichen Gefahr werden können [45]. Dies wurde in den letzten Jahren auf verschiedenen politischen Ebenen durch Strategien zur Eindämmung der Resistenzentwicklung adressiert. Um die globale

<sup>2</sup> In der Quelle definiert als kombinierte Resistenz gegenüber Fluorochinolonen, 3. Generation Cephalosporinen und Aminoglykosiden bei *E. coli* und *K. pneumoniae*.

Resistenzentwicklung aufzuhalten, müssen alle nationalen Ansätze eng mit globalen gesundheitspolitischen Strategien verknüpft sein [46]. Maßnahmen zur Verbesserung der Antibiotikaverordnungspraxis sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Versorgung werden unter dem Begriff „Antibiotic Stewardship“ zusammengefasst [31, 47]. Ziel nationaler ABS-Programme ist es, zur Behandlungsoptimierung sowie Resistenzminimierung beizutragen. Dabei handelt es sich um Strategien bzw. Maßnahmen zum rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika in Bezug auf Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer [48-50]. Als Maßnahmen eines ABS-Programmes sind in der deutsch-österreichischen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaawendungen im Krankenhaus“ [27] unter anderem folgende Aktivitäten beschrieben:

- Überwachung des Antibiotika-Verbrauchs zur Bestimmung von Art und Umfang des Antibiotika-Einsatzes,
- Verschreibung nach Therapieleitlinien bzw. Behandlungspfaden; Berücksichtigung von Patientenmix und lokalen Infektionserreger- und Resistenzdaten,
- Evaluation verordneter Antibiotika hinsichtlich Indikation, Diagnose, Substanzwahl, Dosis, Dosierungsintervall, Verabreichungsart und Anwendungsdauer, idealerweise auf Patientenebene,
- Hauseigene Antiinfektiva-Liste mit Unterteilung der Antiinfektiva in empfohlene versus Reserve- oder Spezialpräparate als Basis für ABS -Maßnahmen, wie die Restriktion von Reserveantibiotika.

Die Beteiligung eines geschulten ABS-Teams bei der Erstellung und Implementierung hausinterner Empfehlungen und Behandlungspfade zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der wichtigsten Infektionskrankheiten, basierend auf anerkannten internationalen oder nationalen Leitlinien unter Berücksichtigung der lokalen Epidemiologie und Gegebenheiten, wird auch im Positionspapier der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie des RKI gefordert [51]. Im Versorgungsalltag gibt es dementsprechend in deutschen Kliniken hausinterne Vorgaben im Rahmen des ABS-Programmes, in welchen unter anderem Maßnahmen zur Restriktion von Reserveantibiotika wie beispielsweise ATM-AVI beschrieben werden.

Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Antibiotika mit Reservestatus differenzierte Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung erlassen. Die beschlossenen Qualitätsvorgaben betreffen den Einsatz der Reserveantibiotika, den Nachweis der Erreger sowie die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance, also Prozesse und Regelungen in den Behandlungseinrichtungen, die Reserveantibiotika einsetzen. Nach verlängerter Übergangsfrist müssen hierfür nun seit dem 01.01.2024 die vom RKI vorgegebenen Systeme zur Datenerfassung (Antibiotika-Resistenz-Surveillance [ARS], Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance [AVS] und ARS und AVS – Integrierte Analyse [ARVIA]) für die

einrichtungsinterne Verbrauchs- und Resistenzsurveillance für die angegebenen Wirkstoffe genutzt werden [52, 53].

Nach den allgemeinen Erklärungen zu bakteriellen Infektionen und zur Resistenzentwicklung folgt nun die Einordnung des AWG A in diesem Kontext.

### **Beschreibung des AWG A:**

#### **Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen**

Die Behandlungsoptionen von Patient:innen mit Infektionen, die durch aerobe gramnegative Erreger verursacht werden, können in der Praxis begrenzt sein. Der Verdacht auf bzw. das bestätigte Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion mit multiresistenten, insbesondere Carbapenem-resistenten Erregern, limitiert die vorhandenen Behandlungsoptionen extrem. Der wichtigste Aspekt für die Zulassung einer pathogenspezifischen Indikation bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen entsprechend EMA-Leitlinie CPMP/EWP/558/95Rev 3, die auch ein Kriterium zur Einstufung eines Reserveantibiotikums entsprechend RKI-Liste ist, ist dementsprechend die Wirksamkeit eines Antibiotikums bei Infektionen mit multiresistenten Erregern [5, 7].

CRE sind therapeutisch problematisch und mit potenziell schwerwiegenden Verläufen und einer hohen Letalität assoziiert (Bakteriämie zu 32,1 %, nosokomiale Pneumonie zu 33,3 %, VAP zu 35,0 % und schwerer Harnwegsinfekt/akute Pyelonephritis zu 17,3 %) [40]. Insbesondere für Intensivpatient:innen, die infolge schwerer Grunderkrankungen oder größerer invasiver Eingriffe geschwächt sind, sind Infektionen mit CRE sehr kritisch [36]. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit multiresistenten Erregern steigt signifikant bei Vorliegen verschiedener Risikofaktoren, welche bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden müssen [18, 54, 55]:

- antibiotische Vorbehandlung innerhalb der letzten 3 Monate; lange Antibiotikatherapie,
- Intensivstation (ITS)-Aufenthalt,
- Pflegeheimaufenthalt,
- längerer präoperativer Krankenhausaufenthalt; Krankenhausaufenthalt in den letzten 3 Monaten,
- zentrale Venenkatheter, Urindauerkatheter, chronische Hämodialyse,
- Immundefizienz,
- Dialyse, chronische Wunden, Diabetes, Multimorbidität,
- Mangelernährung.

Infektionen durch CRE bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen sind vor allem Harnwegsinfektionen, nosokomiale Pneumonien, Gewebs-/Weichteilinfektionen, intraabdominelle Infektionen sowie Bakteriämie/Sepsis [40].

Die mikrobielle Prävalenz Carbapenem-resistenter Erreger steigt auch in Deutschland an (siehe Abschnitt 3.2.2). Die Daten des NRZ für gramnegative Erreger zeigen für 2022 einen Anstieg der Nachweise um 57,8 % im Vergleich zu 2021 und im Jahr 2023 nochmals um 17,3 %, was unter anderem auf Flüchtlingsbewegungen und Kriegsverletzte aus der Ukraine und einem dadurch verursachten signifikanten Eintrag von Carbapenemase-produzierenden Bakterienstämmen nach Deutschland geschuldet ist. Gleichzeitig nahm die Zahl der Nachweise von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase bilden, erneut zu [41, 56]. Es ist zu beachten, dass ein Anstieg von Einsendungen nicht zwingend nur auf eine Zunahme von MRGN-Erregern zurückzuführen sein muss. Beispielsweise ist bei Angaben zur Häufigkeit zu berücksichtigen, ob diese auf Screeninguntersuchungen basieren und somit neben Infektionen auch reine Besiedelungen erfassen. Gerade auf Intensivstationen werden mittlerweile verstärkt entsprechende Untersuchungen durchgeführt, die für eine erhöhte Nachweisrate verantwortlich sein könnten, da Patient:innen ohne klinische Infektion mit dem entsprechenden Erreger sonst unerkant bleiben würden [57].

Zu begrenzten Behandlungsoptionen können darüber hinaus auch individuelle Patientencharakteristika führen. Dazu gehören Unverträglichkeiten (z. B. Allergien gegen Beta-Lactam-Antibiotika [58]) oder Kontraindikationen (z. B. Fluorchinolone bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren [22]) sowie ein Versagen anderer Therapieoptionen (z. B. durch Immundefekte, Erregerwechsel, Resistenzentwicklung unter Therapie, möglicher Antagonismus von Antibiotika-Kombinationen, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln [22, 25]).

Insgesamt gilt jedoch, dass begrenzte Behandlungsoptionen insbesondere dann vorliegen, wenn eine bestätigte Carbapenemresistenz vorliegt oder vermutet wird. Die Situation von begrenzten Behandlungsoptionen bei cIAI, cUTI und HAP/VAP aufgrund von multiresistenten Erregern ist in den entsprechenden Modulen 3B, C bzw. D dargestellt. Über die genannten Infektionen cIAI, cUTI und HAP/VAP hinaus umfasst das AWG A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen“ sämtliche weitere Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen bei Erwachsenen, die ATM-AVI als Reserveantibiotikum bedürfen (Modul 3A).

### **Therapeutisches Vorgehen bei begrenzten Behandlungsoptionen**

Grundsätzlich sind auch bei begrenzten Behandlungsoptionen stets die Richtlinien einer rationalen Antibiotikaaanwendung zu berücksichtigen (siehe Abschnitt Antibiotic Stewardship [ABS]).

In der klinischen Versorgung ist die Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie bei schwerwiegenden Infektionen durch Carbapenem-resistente gramnegative Erreger durch eine hohe Komplexität gekennzeichnet. Hierbei stellt insbesondere die Notwendigkeit des schnellen Beginns einer wirksamen Antibiotikatherapie eine große Herausforderung im klinischen Alltag

dar. Gleichzeitig geht der frühe Beginn einer adäquaten Therapie mit einer signifikanten Überlebenschance betroffener Patient:innen einher [28]. Die Behandlungsoptionen sind zudem extrem limitiert. Dies betrifft Enterobacterales wie z. B. *E. coli* und *K. pneumoniae* und Nonfermenter wie z. B. *S. maltophilia*. Die derzeitigen Therapieempfehlungen basieren im Wesentlichen auf in-vitro-Studien, Fallserien, Expertenmeinungen und retrospektiven Beobachtungsstudien und müssen entsprechend vorsichtig interpretiert werden [22, 40, 59].

Für die empirische Therapie und generelle Therapieempfehlungen steht die S2k-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) zur Verfügung, [22]. Mit dem Erscheinungsjahr 2018 bildet die S2k-Leitlinie als einzige nationale Leitlinie, die allgemeine Therapieempfehlungen bei multiresistenten bakteriellen Erregern explizit berücksichtigt, nicht die aktuelle Datenlage ab. Inzwischen existieren weitere Substanzen, die in den nationalen Empfehlungen noch nicht oder nur teilweise berücksichtigt sind, jedoch auch den Reservestatus in Deutschland besitzen (Cefiderocol [60], Imipenem/Cilastatin/Relebactam [61], Ceftolozan/Tazobactam [62], Meropenem/ Vaborbactam [63], CAZ-AVI [64], Dalbavancin [65], Eravacyclin [66] und Cefepim/Enmetazobactam [67]). Die erstmalig im Jahr 2020 veröffentlichte und seitdem jährlich aktualisierte (zuletzt im Juli 2024) Guidance der Infectious Diseases Society of America (IDSA) zur Behandlung von Infektionen durch gramnegative Erreger bildet den momentan aktuellsten Datenstand ab [59, 68]. Aufgrund des Aktualitätsgrades ihrer Therapieempfehlungen ist die IDSA-Guidance international anerkannt und wird auch von den Ärzten im deutschen Versorgungskontext berücksichtigt.

Generell zur Therapie von CRE werden CAZ-AVI, Meropenem/Vaborbactam, Cefiderocol sowie Imipenem/Cilastatin/Relebactam, Tigecyclin und Eravacyclin aufgeführt; allerdings wird Meropenem/Vaborbactam aktuell nicht in Deutschland vermarktet. (Abbildung 2).

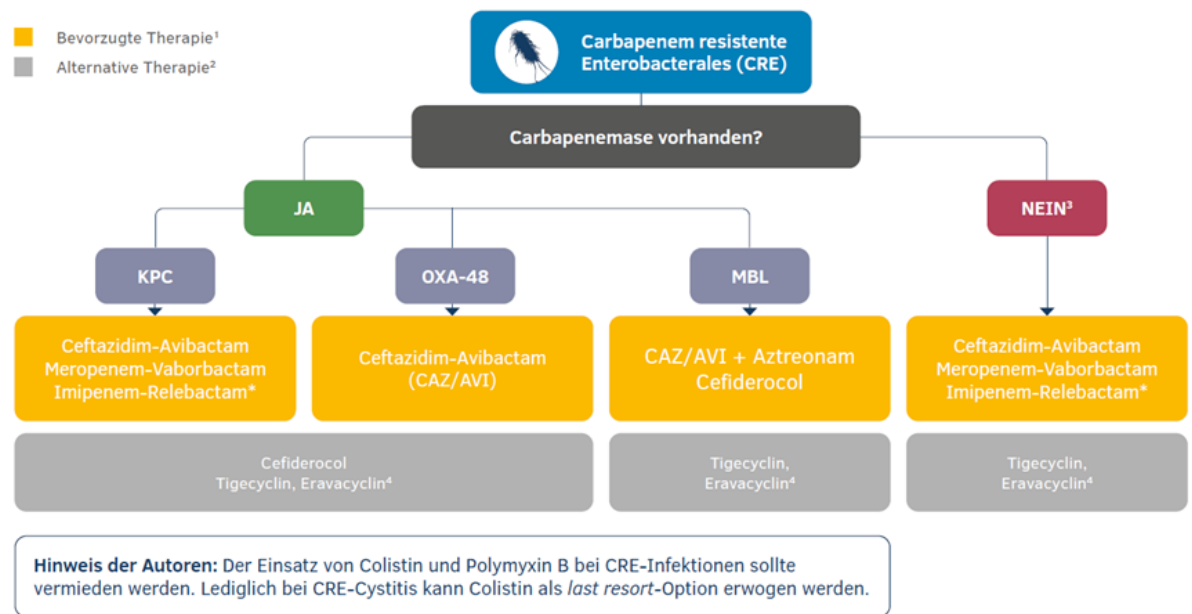


Abbildung 2: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch Carbapenem-resistenten Enterobacteriales. Eigene Darstellung nach [68]

1. Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance unter der Annahme, dass die genannten Wirkstoffe in-vitro empfindlich getestet wurden. 2. Alternativtherapie, sofern bevorzugte Therapie(n) nicht verfügbar sind oder nicht vertragen wurden 3. Infektionen außerhalb der Harnwege, Erreger Resistent ggü. Meropenem und Ertapenem UND Carbapenemase-Nachweis negativ oder nicht durchgeführt

4. Tigecyclin und Eravacyclin nicht als Monotherapie bei UTI oder Blutstrominfektionen

\* Imipenem in fixer Kombination mit Cilastatin

Meropenem/ Vaborbactam wird aktuell nicht in Deutschland vermarktet (Stand August 2024)

MBL: Metallo-Beta-Lactamasen, IAI: intra-abdominelle Infektionen

Die in Abbildung 2 genannten Antibiotika zeigen eine Auswahl an potenziellen Optionen, die allerdings nicht in jedem Fall bei Nachweis von CRE geeignet sind; maßgeblich sind hier die Ergebnisse der mikrobiologischen Empfindlichkeitsbestimmung sowie patientenindividuelle Faktoren (Infektionstyp, Kontraindikationen etc.). Die Empfehlungen spiegeln wider, dass der jeweilige individuelle Resistenzmechanismus ausschlaggebend für die weitere Therapieentscheidung ist.

Die Empfehlungen der IDSA demonstrieren zudem, dass die verfügbaren Therapieoptionen bei CRE sehr eingeschränkt und insbesondere bei MBL-Bildnern extrem limitiert sind. Aktuell werden von den Autor:innen hier lediglich ATM in Kombination mit Ceftazidim-Avibactam (aufgrund der zum Zeitpunkt der Erstellung noch ausstehenden Zulassung von ATM-AVI) und Cefiderocol zur Therapie empfohlen. Colistin, Tigecyclin, Eravacyclin, Fosfomycin und ausgewählte Aminoglycoside zeigen zwar in-vitro Aktivität gegenüber MBL-Bildnern, weisen aber erhebliche Nebenwirkungen und/oder andere klinische Limitierungen auf, was ihren Einsatz bei diesen lebensbedrohenden Infektionen erheblich einschränkt [69].

Zur Therapie bei Infektionen durch *S. maltophilia* empfehlen die Autor:innen der IDSA bevorzugt Trimethoprim-Sulfamethoxazol [68]. Eine Kombinationstherapie aus Minocyclin/Tigecyclin, Cefiderocol oder Levofloxacin wird von den Autor:innen der IDSA

ebenfalls empfohlen. Die Kombination von ATM mit CAZ-AVI kann laut den Autor:innen als alternative Therapie in Betracht gezogen werden, da diese Kombination in der Lage ist, die intrinsischen Beta-Lactamasen von *S. maltophilia* zu überwinden. Da CAZ-AVI dreimal täglich infundiert wird, während für ATM eine viermal tägliche Gabe empfohlen wird, ist die gleichzeitige Gabe der drei Wirkstoffe im klinischen Alltag herausfordernd, was möglicherweise die potentiell synergistische Wirkung einschränken kann. Es ist daher zu erwarten, dass mit Markteinführung von ATM-AVI diese Fixkombination anstelle einer Kombination von CAZ-AVI mit ATM in den betreffenden Therapiekonstellationen empfohlen werden wird.

Es muss aufgrund patientenindividueller Faktoren unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums, des (lokalen) Resistenzprofils und damit einhergehend des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) entschieden werden, welcher der genannten Wirkstoffe im konkreten Fall zum Einsatz kommen kann.

#### **ATM-AVI: Status als Reserveantibiotikum**

Zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c SGB V hat das RKI, zusammen mit dem BfArM, eine nicht abschließende Liste von MRE erstellt (Erregerliste) und Kriterien entwickelt (Kriterienliste) [5]. Die Erregerliste ist dabei die Grundlage für die Anwendung der Kriterienliste zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum. Als Grundlage für die Erregerauswahl der nicht abschließenden Erregerliste zog das RKI unter anderem die „Pathogen Priority List“ der WHO heran. Die grundsätzliche in-vitro Wirksamkeit von ATM-AVI gegen klinisch relevante Leiterreger dieser RKI-Liste, nämlich u. a. gegen Carbapenem- Enterobacterales (*E. coli* und *K. pneumoniae*) sowie *S. maltophilia*, ist entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation nachgewiesen. Die derzeitige Erregerliste des RKI befindet sich in Tabelle 3-3 [5].

Tabelle 3-3: Nicht abschließende Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger (RKI 2024)

<b>Erreger, Resistenz</b>	
Acinetobacter baumannii, Carbapenem-resistent	Morganella spp, 3GCR
Burkholderia-cepacia- Komplex	Neisseria gonorrhoeae, 3GCR
Campylobacter spp, Fluorchinolon-resistent	Neisseria gonorrhoeae, Fluorchinolon-resistent
Citrobacter spp, 3GCR	Proteus spp, 3GCR
Enterobacter spp, 3GCR	Providencia spp, 3GCR
Enterobacter spp, Carbapenem-resistent	Pseudomonas aeruginosa, Carbapenem-resistent

<b>Erreger, Resistenz</b>	
Enterococcus faecium, Vancomycin-resistent	Salmonella Typhi, Fluorchinolon-resistent
<b>Escherichia coli, 3GCR</b>	Serratia spp, 3GCR
<b>Escherichia coli, Carbapenem-resistent</b>	Shigella spp, Fluorchinolon-resistent
Haemophilus influenzae, Ampicillin-resistent	Staphylococcus aureus, MR
Helicobacter pylori, Clarithromycin-resistent	<b>Stenotrophomonas maltophilia</b>
<b>Klebsiella spp, 3GCR</b>	Streptococcus pneumoniae, Penicillin-resistent
<b>Klebsiella spp, Carbapenem-resistent</b>	
Quelle: [5] Fett: Eine in-vitro Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI konnte für diese Erreger bereits anhand einer repräsentativen Stichprobe gezeigt werden (siehe Tabelle 3-4) 3GCR: resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen	

ATM-AVI erfüllt die Kriterien des RKI und des BfArM zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt [2]. In dem G-BA Bescheid zum Reservestatus wird dargelegt, dass ATM-AVI in Deutschland nur dann zum Einsatz kommen darf, wenn eine Infektion durch aerobe, gramnegative, Erreger bei erwachsenen Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen vorliegt, die somit den Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erfordert.

Aufgrund des Inhibitionsspektrums von Avibactam gegenüber Beta-Lactamasen (inklusive Carbapenemasen aber keiner MBL) und der Stabilität von Aztreonam gegenüber MBL ist ATM-AVI insbesondere für den Einsatz gegen MBL-bildende CRE geeignet. Die WHO veröffentlicht eine Liste der unentbehrlichen Arzneimittel (Essential Medicines List, EML), die in einem 2-jährigen Turnus aktualisiert wird und auch aus WHO-Sicht unentbehrliche Antibiotika aufführt [70]. Die in der EML gelisteten Antibiotika stellen eine evidenzbasierte Auswahl essenzieller Schmalspektrum-Antibiotika 1. und 2. Wahl für die empirische Behandlung der häufigsten bakteriellen Infektionen dar, die äußerst gezielt und sparsam eingesetzt werden sollen. Als Ergänzung hierzu erfolgt in der EML die Einteilung von Antibiotika in die 3 Kategorien „Access“, „Watch“ und „Reserve“ (AwaRe) [70].

### ***Access-Gruppe***

Die Access-Gruppe umfasst Antibiotika, die gegen eine Vielzahl von häufig vorkommenden Krankheitserregern wirksam sind und gleichzeitig ein geringeres Resistenzpotenzial aufweisen als Antibiotika der anderen Gruppen. Es handelt sich um essentielle Antibiotika erster oder zweiter Wahl, die allgemein verfügbar und erschwinglich sein sollten [70].



**Watch-Gruppe**

Diese Gruppe umfasst Antibiotika-Klassen mit höherem Resistenzpotenzial, die daher nur für eine bestimmte, begrenzte Anzahl von Indikationen als Behandlungsmethode erster oder zweiter Wahl empfohlen werden. Diese Medikamente sollten im Rahmen von Stewardship-Programmen und Monitoring-Maßnahmen priorisiert werden [70].

**Reserve-Gruppe**

Die Reserve-Gruppe umfasst Antibiotika und Antibiotika-Klassen, die der Behandlung von vermuteten oder bestätigten Infektionen aufgrund multiresistenter Erreger vorbehalten sein sollten. Antibiotika der Reserve-Gruppe sollten laut WHO als „last-resort“ Option behandelt werden [70]. Ausgewählte Antibiotika der Reservegruppe werden als Einzelmedikamente in der WHO-Liste aufgeführt, wenn sie ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil und eine nachgewiesene Aktivität gegen Krankheitserreger aufweisen, die in der WHO Priority Pathogens List [6] als "Critical Priority" oder "High Priority" geführt sind, und insbesondere Wirksamkeit gegen Carbapenem-resistente Enterobacterales zeigen. Die Anwendung der „Reserve“-Antibiotika sollte daher den Situationen vorbehalten sein, in denen andere Therapieoptionen versagt haben oder nicht vertragen werden bzw. nicht geeignet sind. Um die Wirksamkeit dieser Medikamente zu erhalten, sollten sie als zentrales Ziel nationaler und internationaler Stewardship-Programme zielgerichtet eingesetzt werden [70].

Krankheitserreger werden in der globalen WHO-Liste resistenter bakterieller Erreger in 3 Stufen priorisiert: kritisch, hoch und mittel. Die höchste Prioritätsstufe umfasst Enterobacterales (Carbapenem-resistent, Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) sowie Rifampicin-resistente Mycobacterium tuberculosis und Carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii. [6]. ATM-AVI ist nach aktuellem Wissensstand gegen die erste dieser 3 Erregergruppen, darunter auch MBL-bildende Erreger, wirksam (siehe Tabelle 3-4). ATM-AVI sollte daher bei Infektionen durch CRE gezielt, bei Vorliegen definierter patientenindividueller Faktoren und Nachweis entsprechender Resistenzmechanismen eingesetzt werden, sowie bei Patient:innen, bei denen Alternativen versagt haben oder nicht vertragen wurden. Hier ist das nach aktuellem Wissensstand geplante Einsatzgebiet von ATM-AVI in der klinischen Praxis. Eine Aufnahme von ATM-AVI in die entsprechenden EML/WHO-Listen wird deshalb angestrebt.

Tabelle 3-4: Klinische Wirksamkeit von ATM-AVI gegen spezifische Pathogene gemäß Fachinformation im Vergleich zu kritischen Erregern auf der WHO Priority Pathogens List

Erreger	<b>Priorität gemäß WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024</b>  <b>Priority 1: Critical</b> <b>Priority 2: High</b> <b>Priority 3: Medium</b>
Enterobacterales: E. coli K. pneumonia	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme Cephalosporine der 3.Generation
Quelle: [1, 6]	

ATM-AVI soll ausschließlich als Reserveantibiotikum zur Behandlung von Patient:innen mit Infektionen durch multiresistente, aerobe, gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger, zum Einsatz kommen, für die demnach nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Dies stellt somit das tatsächliche Einsatzgebiet von ATM-AVI in der klinischen Praxis dar. Der Einsatz in den organspezifischen AWG cIAI, cUTI und HAP/VAP folgt diesem Prinzip, so dass ATM-AVI auch für diese Infektionen nur bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen eingesetzt wird; insbesondere wenn diese durch die Beteiligung multiresistenter, aerober gramnegativer Erregern verursacht werden, die den Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erfordern.

### **Zielpopulation von ATM-AVI**

Aufgrund des Inhibitionsspektrums von Avibactam gegenüber Beta-Lactamasen (inklusive Carbapenemasen aber keine MBL) und der Stabilität von Aztreonam gegenüber MBL ist ATM-AVI auch für den Einsatz gegen MBL-bildende CRE geeignet und stellt eine der wenigen verfügbaren Therapieoptionen bei diesen Infektionen dar. Aktuell steht hier neben dem neu zugelassenen ATM-AVI nur Cefiderocol zur Verfügung. Colistin, Tigecyclin, Eravacyclin, Fosfomycin und bestimmte Aminoglykoside zeigen zwar in-vitro Aktivität gegenüber MBL-Bildnern, weisen aber erhebliche Nebenwirkungen und/oder andere klinische Limitierungen auf, was ihren Einsatz bei diesen lebensbedrohenden Infektionen erheblich einschränkt [69].

Im Zusammenspiel mehrerer Faktoren, wie den Ergebnissen der mikrobiologischen Empfindlichkeitsbestimmung und anderen patientenindividuellen Aspekten (Abbildung 3), kann ATM-AVI im individuellen Fall auch die einzige potentiell wirksame Therapieoption darstellen. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird ATM-AVI entsprechend den Grundsätzen des ABS in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt, nämlich bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion durch CRE. ATM-AVI wird daher in der klinischen Praxis nicht bei denjenigen cIAI, cUTI oder HAP/VAP eingesetzt, für die keine begrenzten Behandlungsoptionen bestehen und die daher keinen Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erforderlich machen [2, 27, 51].

Aufgrund seiner Stellung als Reserveantibiotikum definiert sich das tatsächliche Einsatzgebiet von ATM-AVI im AWG LTO (Modul 3 A) wie folgt (Abbildung 3):

- **Behandlung von Infektionen aufgrund aerober, gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die den Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erfordern.**

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen [1].

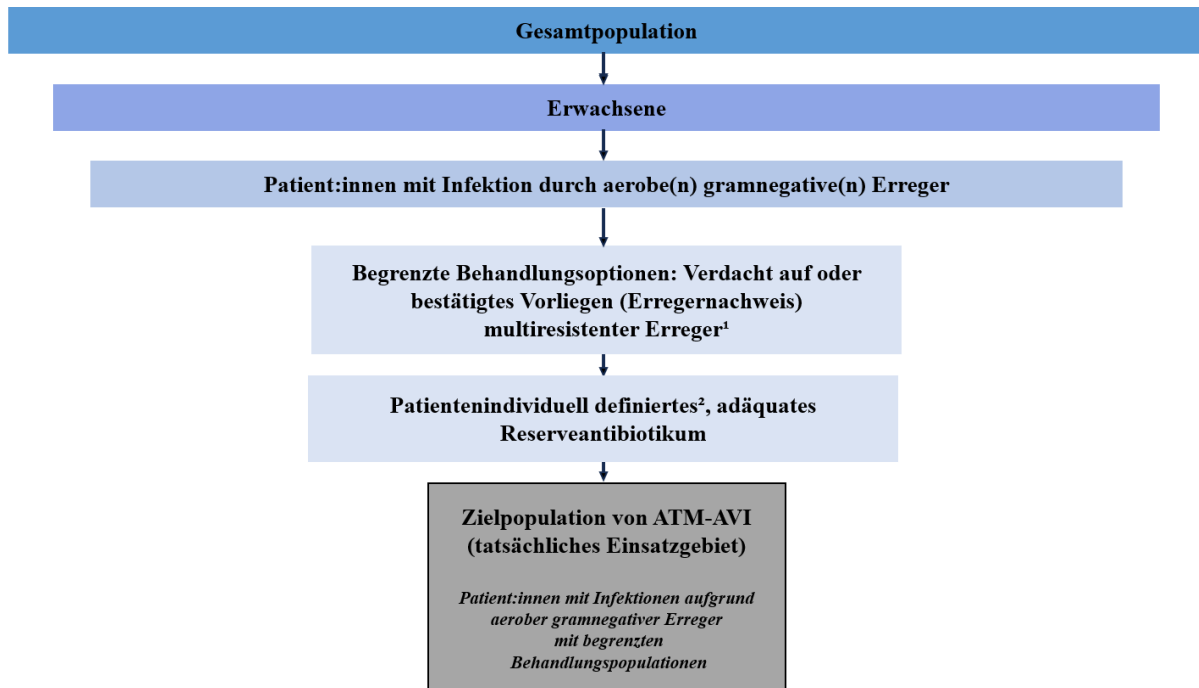


Abbildung 3: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von ATM-AVI, eigene Abbildung

<sup>1</sup>Grunderkrankung können darüber hinaus auch individuelle Patientencharakteristika wie Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen zu begrenzten Behandlungsoptionen führen.

<sup>2</sup>Unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums, des (lokalen) Resistenzprofils, des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms).

ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam

### 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.*

Das vorliegende Modul stellt AWG A dar, die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen. Dieses AWG A enthält keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme und überschneidet sich daher mit den anderen AWG von ATM-AVI in den Modulen 3 B (cIAI), C (cUTI) und D (HAP/VAP) (siehe Präambel 3.2.1).

#### **Antibiotikaresistenz erschwert die Behandlung komplizierter Infektionen**

Der weltweite Anstieg von Antibiotikaresistenzen stellt eine der größten gesundheitlichen Bedrohungen unserer Zeit und eine globale gesellschaftliche Herausforderung dar. Durch eine weitere Ausbreitung resistenter Erreger droht ein Großteil der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten für komplizierte Infektionen wirkungslos zu werden [37].

Für das Jahr 2019 wird die Anzahl der weltweiten Todesfälle, welche direkt auf eine arzneimittelresistente Infektion zurückzuführen sind, auf 1,27 Mio. (alle Altersgruppen) geschätzt und etwa 4,95 Millionen (3,62-6,57) Todesfälle weltweit werden damit in Verbindung gebracht [71]. Davon entfielen 133.000 Todesfälle, welche direkt auf eine arzneimittelresistente Infektion zurückzuführen sind, und bis zu 541.000 Todesfälle, die damit in Verbindung gebracht wurden, auf die europäische WHO-Region.[72] Weltweit dominierten Infektionen der unteren Atemwege und des Thorax, Infektionen der Blutbahn und intraabdominelle Infektionen [71].

Der „Surveillance of Antimicrobial Resistance Report“ der European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/WHO Europe für 2023 zeigt steigende, wenn auch unterschiedlich hohe Resistenzlevel für Carbapenem-resistente Erreger in Deutschland und weiteren europäischen Ländern [73]. Das nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger meldet für 2023 bundesweit steigende Nachweisraten Carbapenem-resistenter Isolate bei Einsendungen für Enterobacterales. Seit 2022 waren erstmals bei Enterobacterales alle MBL zusammengenommen häufiger als Carbapenemasen der Oxacillinase (OXA)-48-Gruppe. Dies ist umso bemerkenswerter, da die Zahl der Carbapenemase-Nachweise bei den untersuchten Isolaten zwischen 2021 und 2022 um 57,8 % und im Jahr 2023 nochmals um 17,3 % stieg, insbesondere durch einen Anstieg der OXA-48-bildenden Isolate. OXA-48 war 2023 demnach auch weiterhin die am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase, vor NDM-1 und KPC-2. Auffällig ist, dass Geflüchtetenbewegungen und Hospitalisierungen von Kriegsverletzten aus der Ukraine offenbar zu einem signifikanten Eintrag von vor allem MBL +/- OXA-48 Carbapenemase-

produzierenden Bakterienstämmen nach Deutschland geführt haben. Dies betrifft vor allem Carbapenem-resistente *K. pneumoniae* Isolate. Im Jahr 2023 wurden insgesamt 80 unterschiedliche Carbapenemasen oder Carbapenemase-Kombinationen in Enterobacterales nachgewiesen, der relative Anteil von Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase hat sich seit 2019 annähernd verdoppelt [41, 56].

### ***Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen hat hohe gesellschaftliche Priorität***

Die WHO betont die Bedeutung koordinierter globaler Anstrengungen und nationaler Aktionspläne im Rahmen eines „One Health“-Ansatzes, der Human- und Veterinärmedizin sowie Landwirtschaft und Umwelt umfasst [37, 74].

In Politik und Gesellschaft sowie bei Ärzt:innen und Patient:innen muss ein stärkeres Bewusstsein für die sachgerechte Anwendung von Antibiotika geschaffen werden, Therapieoptionen müssen erhalten und, z. B. durch geeignete diagnostische Maßnahmen, gezielter eingesetzt werden, und die Erforschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe muss gestärkt werden. Diese Ziele hat das Bundesministerium für Gesundheit zusammen mit den Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft sowie Bildung und Forschung in der überarbeiteten Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ festgeschrieben, die 2015 vom Bundeskabinett verabschiedet wurde. Dazu gehört auch die Überwachung verabreichter Antibiotika und die frühzeitige Erkennung von Resistenzentwicklungen durch Monitoring- und Surveillance-Programme, um u. a. Therapie- und Hygieneempfehlungen an die aktuelle Situation anpassen zu können. Eine Fortführung des Projekts ist mit einer Laufzeit von 10 Jahren angesetzt (DART 2030). [75]

Dem hohen Bedarf an neuen Reserveantibiotika wurde auch im „Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AM-VSG)“ Rechnung getragen: „Vor dem Hintergrund der hohen Bedeutung von Antibiotika und zunehmend auftretender Antibiotika-Resistenzen ist die Versorgung mit Antibiotika eine Herausforderung von nationaler und internationaler Bedeutung. Dies soll sich auch in der Diagnostik für einen zielgenauen Einsatz von Antibiotika sowie bei der Bildung von Festbetragsgruppen und der Bewertung des Zusatznutzens abbilden“ [76]. Reserveantibiotika als möglicherweise letzte Therapiemöglichkeit gegen multiresistente Bakterien werden daher auch in der Nutzenbewertung privilegiert behandelt, um einen Anreiz für mehr Forschung und Entwicklung für dringend benötigte Reserveantibiotika zu schaffen. [4]. In diesem Sinne wurde auch mit dem Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-FKG), das im März 2020 vom Deutschen Bundestag beschlossen wurde, festgelegt, dass für Reserveantibiotika ein Zusatznutzen als belegt gilt [77]. Durch das am 27.07.2023 in Kraft getretene Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) werden die Regeln zur Preisbildung so angepasst, dass der finanzielle Anreiz für die Forschung und Entwicklung von neuen Reserveantibiotika für pharmazeutische Unternehmen gestärkt wird [78].

### **Zunehmende Verbreitung multiresistenter Erreger**

Antibiotika-Resistenzen sind niemals nur ein lokales oder nationales Problem, sondern eine globale Herausforderung, die die Gesundheitssysteme erheblich belastet [79]. Durch die zunehmende Globalisierung, internationalen Handel, Reisen, Verlegung von Patient:innen, Medizintourismus und Migration wird die Verbreitung von resistenten Erregern gefördert [37, 80, 81].

Globale antimikrobielle Resistenz (AMR)-Prognosen für das Jahr 2030 gehen davon aus, dass die Prävalenzraten von Carbapenem-resistenten *E. coli* und *K. pneumoniae* bei 11,8 % bzw. 52,8 % liegen könnten [82]. Nach Angaben der US-amerikanischen CDC wurde in den letzten Jahren ein starker Anstieg der CRE-Infektionen in den USA beobachtet, wobei die Gesamtzahl der Fälle von 2013 (9.300 Fälle) bis 2019 (13.100 Fälle) um 41 % gestiegen ist [83]. Ebenso ist die Zahl der Todesfälle in den USA aufgrund von CRE um 83 % gestiegen, von 600 Todesfällen im Jahr 2013 auf 1.100 im Jahr 2019 [83]. Daten des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) zeigen auch für Europa einen starken Anstieg von Carbapenem-resistenten *K. pneumoniae* Fällen im Jahr 2020 um 31 % und im Jahr 2021 um weitere 20 % [84].

Auch MBL-produzierende Enterobacterales haben sich in den letzten zehn Jahren weltweit in alarmierendem Ausmaß verbreitet. Von 2013 bis 2020 sind die Nachweisraten um mehr als das 2,5-Fache gestiegen und MBL-Bildner machen nun weltweit ein Fünftel der CRE aus [85]. Der Anteil der MBL-produzierenden Enterobacterales variiert jedoch von Region zu Region. In Nord- und Lateinamerika machen sie weniger als 6 % der CRE aus, im Nahen Osten, in Afrika und im asiatisch-südpazifischen Raum jedoch mehr als 40 % [85]. In Deutschland bilden laut aktuellen Angaben des NRZ, MBL-produzierende Enterobacterales im Jahr 2023 die häufigste Carbapenemase-Gruppe bei CRE [56].

Die Epidemiologie von Infektionen aufgrund von Carbapenemase-produzierenden Bakterien kann sich weltweit aufgrund von Migrationsbewegungen verändern, die durch aktuelle globale Probleme wie z.B. den Krieg in der Ukraine bedingt sind. So hat Deutschland beispielsweise seit März 2022 einen Anstieg von NDM-1 und NDM 1/OXA -48 produzierenden *K. pneumoniae* unter ukrainischen Kriegsverletzten gemeldet, was sich auf die Inzidenzraten in Deutschland auswirkt [86].

Trotz im internationalen Vergleich weiterhin geringer absoluter Prävalenz von CRE in Deutschland nehmen die Carbapenemase-Nachweise und insbesondere komplexe Resistenzmuster kontinuierlich zu. Insbesondere die hohe Nachweiszahl klinischer MBL-bildender Isolate, die aufgrund der extrem limitierten Therapieoptionen mit einem sehr hohen Mortalitätsrisiko einhergehen, sind hierbei besonders besorgniserregend [87-89].

### ***Resistenz-Surveillance in Deutschland, insbesondere hinsichtlich Carbapenem-Resistenzen***

Daten zur Antibiotikaresistenz werden in Deutschland zum einen über verschiedene Surveillance-Programme gesammelt und ausgewertet, an denen Krankenhäuser und Arztpraxen bzw. mikrobiologische Laboratorien auf freiwilliger Basis teilnehmen und Erregernachweise mitteilen. Zum anderen besteht seit 2016 in Deutschland eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) für den direkten Nachweis von „*Enterobacterales bei Nachweis*

einer Carbapenemase-Determinante oder mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen außer bei natürlicher Resistenz; Meldepflicht nur bei Infektion oder Kolonisation“. [90, 91]. Über die beim RKI angesiedelte Datenbank SurvStat@RKI besteht die Möglichkeit, meldepflichtige Erregernachweise individuell abzufragen [92]. Für andere in der Klinik wichtige gramnegative Erreger mit Carbapenem-Resistenz, wie z. B. *P. aeruginosa*, gilt derzeit noch keine Meldepflicht.

Die ARS am RKI sammelt Resistenzinformationen von Laboratorien, die Proben aus medizinischen Versorgungszentren und Arztpraxen mikrobiologisch untersuchen. Die Daten des ARS bilden auch die Grundlage für die Beteiligung Deutschlands an den internationalen Surveillance-Systemen EARS-Net sowie am Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) der WHO [93]. In Deutschland gilt für alle Antibiotika mit Reservestatus gemäß der qualitätsgesicherten Anwendung seit dem 01.01.2024 eine verpflichtende Meldung von Resistenzen und Verbräuchen in den RKI Meldesystemen ARS und AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) durch die Behandlungseinrichtungen.

Das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger ist seit 2009 als Referenzlabor für die Diagnostik von MRGN-Erregern zuständig und bietet kostenlos Untersuchungen zur Abklärung eines Verdachts auf Carbapenemasen bei Enterobacterales, *A. baumannii* und *P. aeruginosa* an [94]. Das NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen steht Krankenhäusern unterstützend zur Seite, indem es eine zentrale Referenzdatenbank (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)) zur Verfügung stellt. Außerdem berät und schult das NRZ zur Surveillance von nosokomialen Infektionen und zur Interpretation von Surveillance-Daten [20].

#### *Resistenz-Situation in Deutschland*

**Daten basierend auf dem InEK Datenbrowser:** Im Jahr 2020 wurden unter der Sekundärcodierung U81.40-U81.48 (Enterobacterales mit Multiresistenz, 4MRGN) 1.897 Fälle  $\geq$  18 Jahre registriert (ohne Keimträger) [95]. Nach einem Abfall der Fallzahlen im Jahr 2021 auf 1.793 Fälle [96], zeigte sich ab 2022 wieder ein Anstieg der Fallzahlen auf 2.112 Fälle [97]. Im Jahr 2023 wurden 2.765 Fälle  $\geq$  18 Jahren registriert (ohne Keimträger) [98].

**Daten basierend auf der Meldepflicht:** Im Jahr 2019 wurden auf Grundlage der Meldepflicht 4.686 Nachweise von Carbapenem-resistenten Enterobacterales beim RKI registriert (einschließlich Keimträger). Für das Jahr 2020 wurden aufgrund der Covid-19 Pandemie mit 3.568 Fällen (einschließlich Keimträger) weniger Fälle an das RKI übermittelt, als aufgrund der Meldedaten der Vorjahre erwartet wäre (2020 erwartet: 5.416 Fälle) [99]. Im Jahr 2021 kam es mit 4.062 Fällen (einschließlich Keimträger) wieder zu einem Anstieg der Nachweise von Carbapenem-resistenten Enterobacterales, wenngleich die Zahl noch nicht das Vor-Pandemieniveau (2019) erreichte. In den Jahren 2022 und 2023 zeigte sich ein deutlicher Anstieg mit 5.910 bzw. 7.784 Fällen (einschließlich Keimträger). Laut Bericht des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger, kam es offenbar durch Flüchtlingsbewegungen und

Hospitalisierungen von Kriegsverletzten aus der Ukraine zu einem signifikanten Eintrag von Carbapenemase-produzierenden Bakterienstämmen nach Deutschland [41].

**Daten basierend auf der ARS-Datenbank:** Im Jahr 2020 und 2022 lag der Anteil an Carbapenem-Resistenzen der untersuchten Isolate entsprechend ARS-Datenbank des RKI im stationären Versorgungsbereich für *E. coli* bei 0,1 % (Ertapenem-Resistenz). Für *K. pneumoniae* lag der Anteil der untersuchten Isolate im Jahr 2020 noch bei 0,4 % (Meropenem-Resistenz) und stieg im Jahr 2022 auf 0,8 %. Bei der Ertapenem bzw. Imipenem-Resistenz gab es einen Anstieg von 1,0 % bzw. 0,5 % im Jahr 2020 auf 1,6 % bzw. 1,2 % im Jahr 2022. Für *S. maltophilia* liegen aufgrund der intrinsischen Resistenz ggü. Carbapenemen keine Daten vor [100].

**Daten basierend auf NRZ-Einsendungen:** An das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger wurden im Jahr 2023 9.334 Isolate zur Abklärung einer verminderten Carbapenemempfindlichkeit eingesandt. Bei den Enterobacterales (3.568 Carbapenemase-bildende Isolate) war, wie in den Vorjahren auch, OXA-48 die bei weitem am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase in Deutschland (n=623), gefolgt von NDM-1 (n=491), KPC-2 (n=439) und NDM-5 (n=402). OXA-48-Varianten (wie OXA-244 [n=387], OXA-181 [n=189], OXA-232 [n=49] und OXA-162 [n=11]<sup>3</sup>) wurden ebenfalls nachgewiesen. Die häufigste Kombination aus mehreren Carbapenemase-Nachweisen bei demselben Isolat war OXA-48 mit NDM-1 (n=131). Nach einem deutlichen Rückgang im Jahr 2020 aufgrund der COVID-19-Pandemie ist die Zahl der beim NRZ eingegangenen Carbapenemase-produzierenden Isolate seit 2021 wieder angestiegen und hat 2023 einen neuen Höchststand erreicht. Insbesondere Isolate, die NDM-1 und/oder OXA-48 produzieren, verzeichneten in den Jahren 2022 und 2023 einen erheblichen Anstieg, vor allem bei *K. pneumoniae* und in vielen Fällen im Zusammenhang mit einem Aufenthalt in der Ukraine. Im Vergleich zu 2022 sind die zunehmenden Nachweise von NDM-5 und OXA-244 in *E. coli* besorgniserregend, da sich ihre Zahl in den letzten zwei Jahren fast verdoppelt hat [56].

Auf Basis der Daten des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger zeigt sich, dass der Nachweis von Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase seit Jahren ansteigt. 2012 gab es 5 solcher Isolate, 2016 waren es 54, 2020 waren es 69, 2021 bereits 110 und im Jahr 2022 394 Isolate bei Enterobacterales. Der relative Anteil dieser Isolate hat sich somit etwa verzehnfacht [41, 101]. Diese Eigenschaft geht meist mit einer starken Einschränkung der Therapiemöglichkeiten einher. Im klinischen Alltag sind diese Isolate besonders herausfordernd, da es sich in den meisten Fällen bei einer der Carbapenemasen um eine MBL handelt.

**Daten basierend auf KISS:** Das KISS am NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen sammelt u. a. Daten zur MRGN-Prävalenz auf Intensivstationen (ITS-KISS mit 561 teilnehmenden Intensivstationen) und Normalstationen (STATIONS-KISS mit 417 teilnehmenden Normalstationen). Es handelt sich hierbei nicht um eine gezielte

---

<sup>3</sup>. Nur angegeben, wenn in mehr als drei Isolaten nachgewiesen



Untersuchung zur Kolonisation bzw. Infektion mit MRGN, sondern um Patientenbefunde aus der klinischen Routinetestung der teilnehmenden Einrichtungen (klinische und/ oder Screening-Befunde). Das KISS ermöglicht eine systematische und standardisierte Überwachung der wichtigsten multiresistenten Erreger inklusive MRGN [57].

In Deutschland ist der Nachweis von Carbapenem-Resistenz wie beschrieben derzeit insgesamt noch selten. Jedoch wurde schon 2012 vom RKI vermutet, dass die steigende Zahl an Einsendungen Carbapenem-resistenter Isolate an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger darauf hindeutet, dass auch in Deutschland Carbapenem-resistente *K. pneumoniae*-Stämme sukzessive zunehmen werden [39]. Im europäischen Vergleich variiert insbesondere die Carbapenem-Resistenz von *K. pneumoniae*-Isolaten sehr stark mit Werten von unter 1 % bis über 70 % in einigen südosteuropäischen Ländern [44]. Auch wenn die Prävalenz in Deutschland aktuell sehr langsam ansteigt, nehmen die Diversität der nachgewiesenen Carbapenemase und der relative Anteil an Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase bilden, deutlich zu [41].

### **Carbapenem-Resistenz droht Behandlungsmöglichkeiten schwerer Infektionen erheblich einzuschränken**

Die derzeit bedrohlichste Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen stellt die weltweite Ausbreitung von Carbapenemase bei gramnegativen Bakterien dar. Die Resistenz gegenüber Carbapenemen, die zu den Antibiotika der (WHO) Reserve-Gruppe gehören, bedeutet in der Regel auch eine Resistenz gegen fast alle anderen Antibiotikaklassen, sodass im Fall einer Infektion fast alle zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten unwirksam sind [102]. Seit 2019 erfolgt beim Nachweis einer Carbapenemase unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenztestung automatisch die Einstufung als 4MRGN [103]. Eine Carbapenem-Resistenz wird nicht in allen Fällen durch eine Carbapenemase verursacht. Infektionen mit CRE sind v. a. durch den häufig verzögerten Beginn einer wirksamen Behandlung und die limitierte Verfügbarkeit von Behandlungsoptionen mit hoher Mortalität assoziiert [104].

Die aktuellen Surveillance-Daten des EARS-Net des ECDC, die gemeldete Testergebnisse von invasiven Isolaten (aus Blut und Cerebrospinalflüssigkeit) aus 30 Ländern der Europäischen Union (EU) und des Europäischen Wirtschaftsraumes berücksichtigen, illustrieren die Ausbreitung multiresistenter Erreger [104]. Dabei zeigt sich eine hohe Variabilität in der Resistenzsituation abhängig von Erregerspezies, Antibiotikaklasse und geographischer Region. Die höchsten prozentualen Anteile Carbapenem-resistenter *K. pneumoniae* Isolate werden in Süd- und Osteuropa beobachtet. Es zeigt sich eine große Heterogenität innerhalb Europas. Während z. B. in Griechenland Anteile von 72 % berichtet werden, finden sich in Italien Anteile von 25 % und in Deutschland von nur 1 %. Carbapenem-resistente *E. coli* Isolate waren unter den im EARS-Net erfassten invasiven *E. coli* Isolaten vergleichsweise selten. Der bevölkerungsgewichtete Mittelwert der Resistenz betrug im Jahr 2022 0,2 % in der EU/EEA (siehe auch Tabelle 3-2). Aber auch hier zeigen sich Heterogenitäten zwischen den einzelnen europäischen Ländern. In Griechenland und Spanien z.B. werden Anteile von 1,5 % und 0,6 % berichtet, während der Anteil in Deutschland bei 0,0 % liegt [44]. Der Anteil an Resistenzen

gegen einzelne Antibiotikaklassen ist in Deutschland jeweils geringer als im bevölkerungsgewichteten Durchschnitt der europäischen Länder (siehe auch Tabelle 3-2). Bezüglich der Prävalenz Carbapenem-resistenter *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) liegt Deutschland im unteren bis mittleren Feld [104].

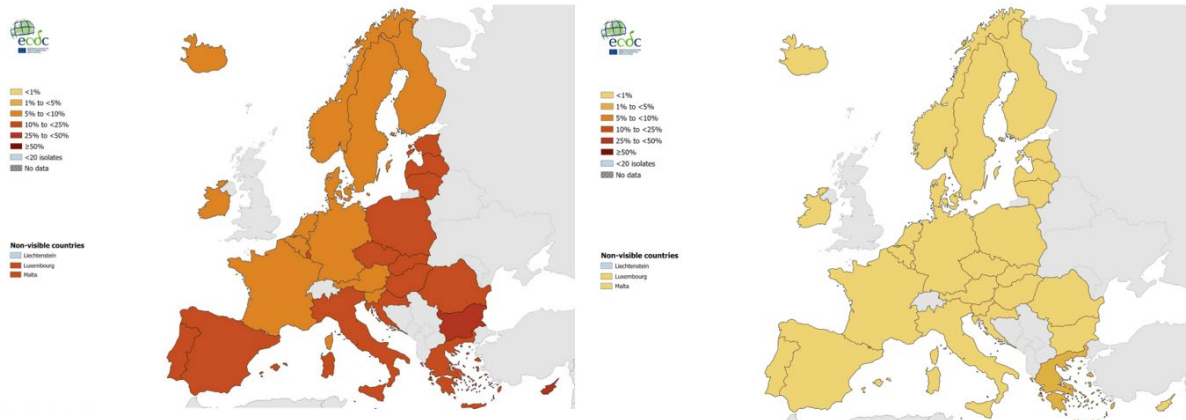


Abbildung 4: Anteil an invasiven *E. coli*-Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2022

Quelle: nach [104].

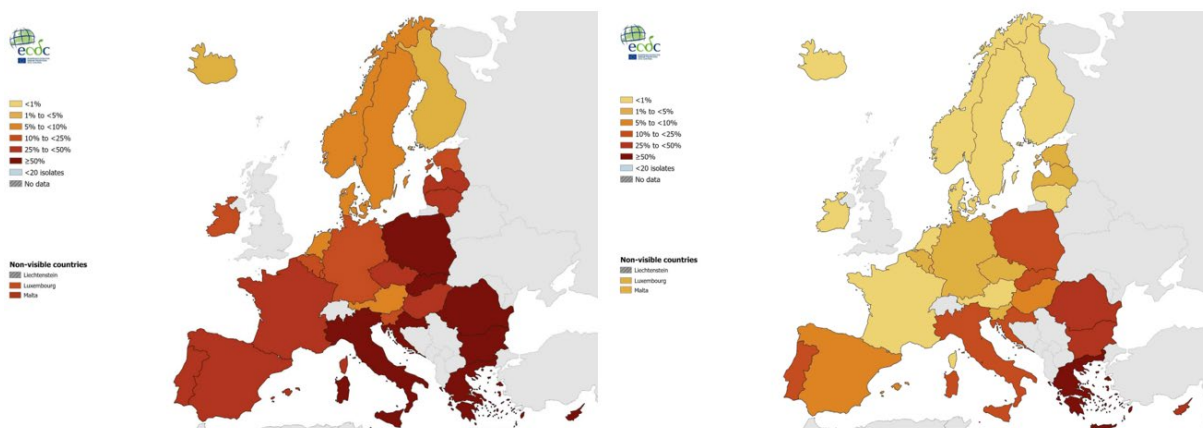


Abbildung 5: Anteil an invasiven *K. pneumoniae*-Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2022

Quelle: nach [104].

Auch wenn in Deutschland die derzeit nachgewiesene Prävalenz von CRE (noch) gering sind, so ist doch für die Zukunft eine Zunahme zu befürchten, die durch konsequente Beachtung der Regeln des ABS möglichst verhindert werden soll. Basierend auf den im Zeitraum von 2016-2020 gesammelten Daten des EARS-Net wurde vom ECDC eine Abschätzung der

Todesfälle je 100.000 Einwohner und der Krankheitslast durch Infektionen mit verschiedenen resistenten Erregern vorgenommen, ausgedrückt in behinderungsbereinigten Lebensjahren (DALYs [Disability-adjusted life-years] je 100.000 Einwohner) sowie der Infektionszahlen je 100.000 Einwohner [105]. Über den gesamten EU/EEA- und Zeitraum hinweg betrachtet konnte ein signifikanter Anstieg in allen drei Variablen beobachtet werden. Auf Länderebene stiegen die Infektionszahlen signifikant in 18 Ländern, darunter auch Deutschland. Die größte Belastung ging dabei von Erregern mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (*E. coli*, *K. pneumoniae*), MRSA und Carbapenem-resistenten *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. und *P. aeruginosa* aus. Die Carbapenem-resistenten Erreger waren dabei für etwa ein Drittel der Gesamtbelastung ausgedrückt in DALY verantwortlich. In den Ländern Griechenland, Italien und Rumänien war die Belastung durch resistente Erreger mit Abstand am höchsten. In Deutschland gingen 7 Todesfälle je 100.000 Einwohner auf resistente Erreger zurück [105].

### ***Bestehende Therapieoption***

#### *Cefiderocol*

Das Siderophor-Cephalosporin hat ein breites in-vitro Wirkspektrum gegen aerobe gramnegative Erreger inklusive MBL-Bildner. Cefiderocol ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen [106]. Allerdings zeigen Studien, u.a. auch deutsche Daten vom NRZ, dass die Empfindlichkeit bei NDM-1 produzierenden Enterobacterales deutlich erniedrigt ist. Zudem bleiben die Herausforderung bei der Testung durch den siderophoren Mechanismus (EUCAST Warnings) und anhaltende Berichte zu Heteroresistenz, die die klinische Einsetzbarkeit einschränken [107]. Cefiderocol zeigte in einer klinischen Studie bei Patient:innen mit Infektionen durch CRE eine erhöhte Gesamtmortalität im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie [68]. In der Cefiderocol-Gruppe bestand dabei ein Zusammenhang zwischen Mortalität und einer Infektion mit *Acinetobacter* spp. Dies spiegelt sich in den Empfehlungen der IDSA wider, die Cefiderocol lediglich bei MBL-Bildnern (aus Mangel an Alternativen) als Mittel der ersten Wahl empfiehlt, während es für alle anderen CRE lediglich als alternative Therapie gelistet ist. [68] Cefiderocol hat derzeit den Reservestatus nach der Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

### ***Weitere, nicht empfohlene Therapieoptionen***

#### *Colistin*

Colistin gehört zur alten Antibiotikaklasse der Polymyxine. Diese wurden 1947 eingeführt, wegen Nephro- und Neurotoxizität 1980 vom Markt genommen und 2012 wurde Colistin als „Last-Line“-Antibiotikum für MRGN-Infektionen wieder eingeführt [108, 109]. Colistin wirkt in-vitro gegen ESBL- und Carbapenemase-bildende Enterobacterales, Carbapenem-resistente *A. baumannii* und multiresistente *P. aeruginosa*. Andere gramnegative Erreger wie *Proteus* spp., *Providencia* spp. und *Serratia* spp. sind resistent. 2015 wurde das übertragbare Resistenzgen *mcr-1* entdeckt, das eine Colistin-Resistenz vermittelt. Weitere *mcr*-Gene wurden seither beschrieben [110]. Besonders bei Monotherapie wurde die Entstehung von Resistenzen beobachtet, weshalb eine Kombinationstherapie empfohlen wird [111]. Häufige

Nebenwirkungen sind neurotoxische Symptome, Pruritus und Nierenfunktionsstörungen [108, 111]. Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen [111]. Neuere Studien zeigen eine hohe Inzidenz von Nephrotoxizität bei kritisch kranken Patienten [112]. Eine Studie zur Nichtunterlegenheit von Colistin gegenüber Meropenem bei VAP wurde wegen erhöhter Nephrotoxizität in der Colistin-Gruppe vorzeitig abgebrochen [113]. Eine retrospektive Kohortenstudie zeigte ein höheres Risiko für akute Nierenschädigung und Sterblichkeit bei Colistin-Behandlung im Vergleich zu Beta-Lactam/Beta-Lactamase-Inhibitoren [114]. Eine Meta-Analyse ergab ein signifikant höheres Risiko für Nephrotoxizität unter Polymyxin-Behandlung. Etwa 39 % der Patienten entwickelten Nephrotoxizität, 13 % davon schwere [115]. Colistin hat derzeit keinen offiziellen Reservestatus nach der Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

### *Aminoglykoside*

Aminoglykoside (z. B. Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) haben eine geringe therapeutische Breite. Sie sind gut wirksam bei Harnwegsinfekten und Bakteriämie, weisen jedoch nur eine eingeschränkte Gewebepenetration bei Weichteil- und abdominalen Infektionen auf. Limitierend wirken das oto- und nephrotoxische Potential: Alle Aminoglykosid-Antibiotika schädigen die Haarzellen des Innenohrs und die Zellen des proximalen Nierentubulus. Das Risiko für toxische Schäden steigt mit der Dauer der Anwendung (länger als 8 Tage) oder wenn der:die Patient:in innerhalb der letzten 6 Wochen vor Beginn der Therapie schon einmal mit einem Aminoglykosid behandelt wurde [22, 40]. Aminoglykoside haben derzeit keinen offiziellen Reservestatus nach der Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

### *Tigecyclin und Eravacyclin*

Tigecyclin und Eravacyclin besitzen ein breites Wirkspektrum und sind in-vitro auch gegenüber mehreren multiresistenten grampositiven und gramnegativen Erregern wirksam. Durch seine gute Membrangängigkeit ist Tigecyclin gut geeignet für die Therapie von komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen, erreicht aber nur sehr niedrige Serumspiegel und ist als Monotherapie für bakteriämisch verlaufende Infektionen sowie Harnwegsinfektionen somit nicht geeignet [108]. Eravacyclin wird unter anderem bei Peritonitis, Abszessen oder Phlegmonen eingesetzt. Eine im Jahr 2013 durchgeführte Auswertung der Food and Drug Administration (FDA) von 10 klinischen Studien, in denen Tigecyclin ausschließlich in den in den USA zugelassenen Indikationen komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, cIAI und ambulant erworbene Pneumonie eingesetzt wurde, zeigte, dass die Mortalität unter Tigecyclin höher als unter anderen Antibiotika war (2,5 %, 66/2640 Patient:innen vs. 1,8 %, 48/2628 Patient:innen). Die Todesfälle waren im Allgemeinen auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung oder eine Verschlechterung der Infektion mit Zunahme von Komplikationen zurückzuführen [116]. Eine gepoolte Analyse von 13 Studien zu Tigecyclin im Auftrag der FDA hatte für Patient:innen mit VAP eine gegenüber den Komparatoren erhöhte Mortalität ergeben, daher erfolgte keine Zulassung von Tigecyclin zur Therapie der HAP. Für Tigecyclin liegen mehr veröffentlichte Daten für die Behandlung von CRE-Infektionen verglichen mit Eravacyclin vor. Tigecyclin ist für IAI und Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen (cSSTI) zugelassen ist, besitzt aber keine LTO-Indikation. Eravacyclin ist zugelassen zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen und besitzt

ebenfalls keine LTO-Indikation. Die Gabe als Teil einer Kombinationstherapie ist angezeigt, insbesondere bei schwerstkranken Patient:innen. Sehr häufig treten unter Anwendung vorübergehende Übelkeit und Erbrechen auf. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen u. a. Sepsis/septischer Schock, Schwindel, Bauchschmerzen, Pruritus und Ausschlag [117, 118]. Eravacyclin ist in Deutschland aktuell als Reserveantibiotikum eingestuft, wohingegen Tigecyclin diesen Status nicht besitzt.

### *Fosfomycin*

Das Epoxid-Antibiotikum hat ein breites antimikrobielles Spektrum mit Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterien. Fosfomycin sollte in hoher Dosierung und zur Vermeidung des Risikos einer Resistenzentwicklung unter Therapie immer nur im Rahmen einer Kombinationstherapie gegeben werden. Häufigste Nebenwirkungen unter i. v.-Therapie sind Hypernatriämie und Hypokaliämie, weswegen unter Anwendung die Serum-Elektrolyte zu kontrollieren sind. Dies ist insbesondere relevant bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz, Ödemneigung oder sekundärem Hyperaldosteronismus [108]. Fosfomycin weist zwar positive Eigenschaften wie hohe Wirkspiegel, sehr gute Penetration in Muskel, Lunge, Knochen, Liquor und Biofilme auf, jedoch wurde mit steigender Zahl von Verordnungen ein Anstieg der Resistenzrate bei ESBL-positiven *E. coli*-Stämmen gegenüber Fosfomycin berichtet, was die Anwendung in Zukunft beschränken könnte [22]. Darüber hinaus gibt das europäische Grenzwert-Komitee EUCAST seit 2024 für Fosfomycin nur noch Grenzwerte für durch *E. coli* verursachte Harnwegsinfektionen heraus, was einen klinischen Einsatz darüber hinaus erheblich limitiert, da offizielle Grenzwerte für die Beurteilbarkeit der Empfindlichkeit von Isolaten fehlen [119]. 2020 empfahl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zudem, Fosfomycin intravenös nur noch zur Behandlung bestimmter schwerer Infektionen einzusetzen, wenn andere Antibiotika nicht geeignet sind [120, 121]. Fosfomycin hat derzeit keinen Reservestatus nach der Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

### *Cefepim/Enmetazobactam*

Cefepim/Enmetazobactam ist eine Wirkstoffkombination aus dem Cephalosporin Cefepim und dem Beta-Lactamase-Inhibitor Enmetazobactam. Cefepim/Enmetazobactam wird zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen und nosokomialer Pneumonien einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien angewendet. Cefepim ist stabil gegenüber der Hydrolyse durch AmpC-Enzyme (Klasse C) und OXA-48-Enzyme (Klasse D). Enmetazobactam bindet an Beta-Lactamasen und verhindert dadurch die Hydrolyse von Cefepim. Es ist wirksam gegen ESBL der Klasse A, jedoch hemmt es die Carbapenemase KPC der Klasse A nicht zuverlässig und die Beta-Lactamasen der Klassen B, C oder D nicht [122]. Die klinische Phase-III-Studie ALLIUM hat die Wirksamkeit und Sicherheit von Cefepim/Enmetazobactam bei Patient:innen mit komplizierten Harnwegsinfektionen untersucht. Dabei wurden gute Wirksamkeitsraten bei Infektionen mit *E. coli* als auslösendem Erreger gezeigt. Eine zusätzliche Analyse der Studie untersuchte die Wirksamkeit bei Enterobacteriales mit 3GCR als Erregern. Auch hier wurden die Wirksamkeitsraten als ausreichend erachtet. Allerdings gibt es Einschränkungen in Bezug auf die Wirksamkeit gegen spezifische Beta-Lactamasen, was bei der klinischen Anwendung zu berücksichtigen ist [67]. Cefepim/Enmetazobactam hat derzeit den Reservestatus nach der Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

## Dringender Bedarf an Reserveantibiotika gegen Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger

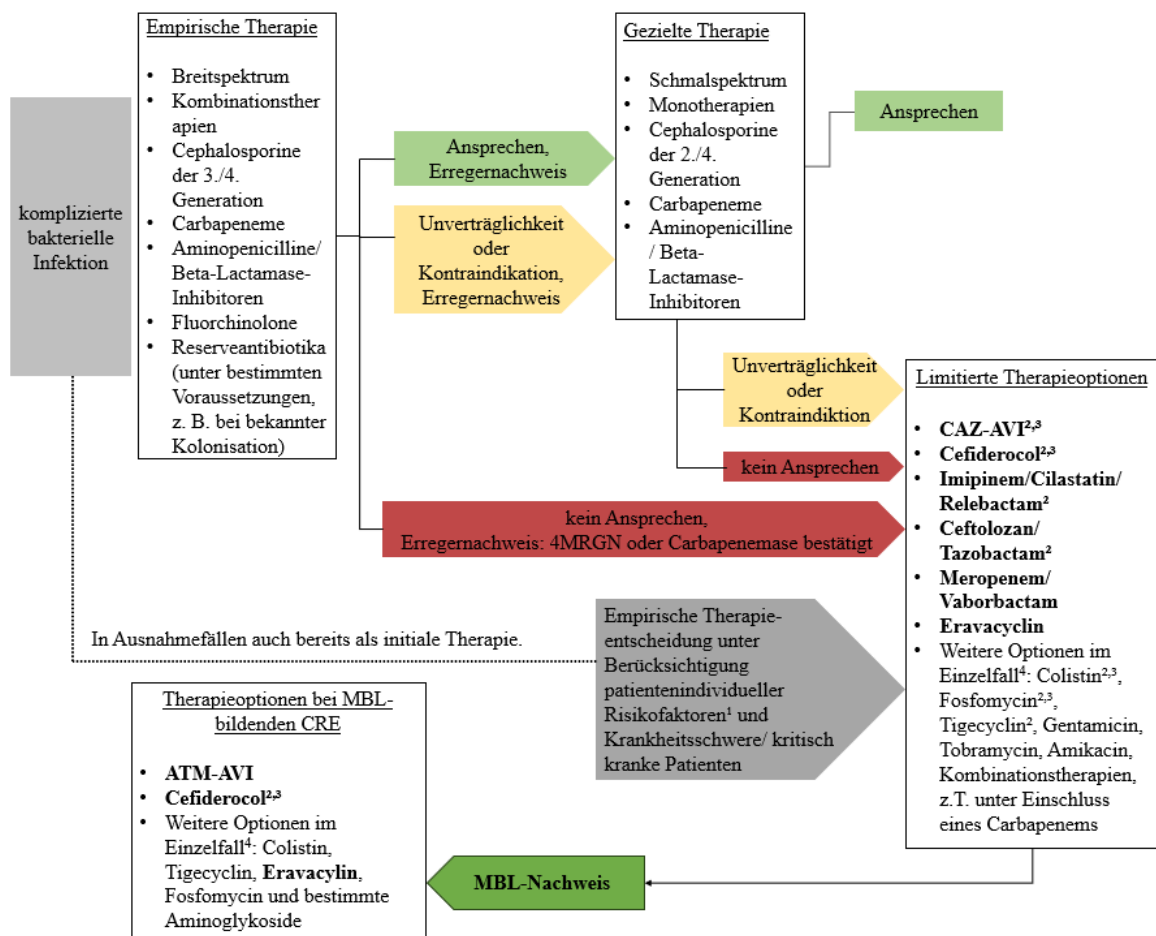


Abbildung 6: Eigene Darstellung: Einordnung von ATM-AVI in die Therapielandschaft bei Behandlung komplizierter bakterieller Infektionen.

Die Auswahl der jeweiligen Therapieoptionen erfolgt in Abhängigkeit von der zu behandelnden Infektion, dem jeweiligen Erregerspektrum, der lokalen Resistenzsituation sowie den individuellen Bedürfnissen der Patientin/des Patienten (z. B. Risikofaktoren für multiresistente Erreger, Komorbiditäten, Begleittherapien).

<sup>1</sup>Gegebenenfalls Deeskalation nach Erregernachweis.

<sup>2</sup>Reservestatus entsprechend AWARe Klassifikation 2021,

<sup>3</sup>EML 2021,

<sup>4</sup>weisen erhebliche Nebenwirkungen und/oder andere klinische Limitierungen auf, was ihren Einsatz bei diesen lebensbedrohenden Infektionen erheblich einschränkt. Einsatz im Regelfall nur im Rahmen einer Kombinationstherapie möglich.

Fett: Reservestatus entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V.

4MRGN: Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen; ATM-AVI: Ceftazidim/Avibactam.

Die Behandlungsmöglichkeiten sind gerade bei Infektionen mit CRE stark eingeschränkt und bei MBL-Produzenten (NDM) und *S. maltophilia* noch stärker limitiert, sodass ein dringender Bedarf an wirksamen Therapiemöglichkeiten mit einem günstigen Sicherheitsprofil besteht.

Die Raten initialen Therapieversagens bei Verdacht auf Infektionen mit MRGN-Erregern sind hoch (cIAI bis zu 36,4 %; cUTI bis zu 27,3 % und HAP/VAP bis zu 31,0 %) und spiegeln sich in erhöhter Mortalität und Morbidität wider [123-126]. Die Datenlage lässt in Zukunft einen weiteren Anstieg der Häufigkeit von MRGN-Erregern befürchten, sodass neben dem sorgsamem und sachgerechten Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung einer Resistenzbegünstigung die Entwicklung neuer Therapiealternativen höchste Priorität hat.

Den Ärzt:innen müssen, gerade bei Vorliegen multipler Resistenzen bzw. dem Risiko einer zukünftigen Resistenzentwicklung, mehrere Optionen mit möglichst verschiedenen Wirkmechanismen und akzeptablem Sicherheitsprofil zur Verfügung stehen, um eine erfolgreiche Behandlung sicherzustellen. Auch das Risiko einer Resistenzentwicklung durch Selektionsdruck unter Therapie, insbesondere bei langer oder wiederholter Antibiotikagabe, ist zu berücksichtigen. Bei der Therapieentscheidung müssen Begleitmedikation und Komorbiditäten der Patient:innen sowie die lokale Resistenzsituation, das lokale Erregerspektrum und die Erregersensibilität berücksichtigt werden [22]. Hier ist ATM-AVI als Reserveantibiotikum für Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen eine wichtige Therapieoption.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch ATM-AVI**

ATM-AVI ist ein Kombinationspräparat aus dem Beta-Lactam-Antibiotikum Aztreonam (ATM) und dem Nicht-Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor Avibactam (AVI).

Aztreonam ist ein Beta-Lactam-Antibiotikum aus der Gruppe der Monobactame und das einzige zugelassene Monobactam in der Europäischen Union (EU), das allerdings nicht zur intravenösen Anwendung in Deutschland vermarktet wird. Es wirkt inhibierend auf die Biosynthese der bakteriellen Zellwand, was zur Zellyse und zum Tod der Bakterien führt [127]. ATM ist wirksam bei aeroben, gramnegativen Erregern wie *S. maltophilia*, *E. coli* und *K. pneumoniae*. Das Wirkspektrum vom ATM umfasst somit Erreger mit hoher klinischer Relevanz/Häufigkeit, unter anderem bei cIAI, HAP/VAP, cUTI sowie Blutstrominfektionen [22, 128]. Die Fähigkeit von Enterobacterales zur Ausbildung verschiedener Resistenzmechanismen, insbesondere in Form des enzymatischen Abbaus des Wirkstoffs durch Extended-Spektrum Beta-Lactamasen (ESBL) und Carbapenemasen, kann für den Einsatz von ATM als Monosubstanz problematisch sein, da viele Beta-Lactamasen (BL) in der Lage sind, ATM zu zerstören. Eine Besonderheit stellt die Stabilität Aztreonams gegenüber einer Untergruppe der Carbapenemasen – den Metallo-Beta-Lactamasen (MBL) – dar, die wiederum in der Lage sind, fast alle anderen therapeutisch eingesetzten Beta-Lactame zu zerstören. Da MBL-bildende Erreger jedoch in der Regel zusätzlich weitere Resistenzmechanismen ausbilden, gegenüber denen ATM nicht stabil ist, ist ein Einsatz von ATM allein auch bei MBL-bildenden Erregern nicht möglich. ATM ist aktuell als Monosubstanz zugelassen, sollte aber auf Grund der beschriebenen Resistenzmechanismen nur in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) verabreicht werden [128, 129].

Avibactam ist ein bekannter, potenter Nicht-Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor. Es inhibiert sowohl Beta-Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A und C als auch einige Enzyme

der Klasse D, einschließlich ESBLs, einiger Serin-Carbapenemasen (u.a. *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemasen [KPC] und Oxacillinasen [OXA]-48) sowie auch Ampicillinase (Amp) C-Enzyme. AVI inhibiert somit die häufigsten in Deutschland nachgewiesenen Carbapenemasen, mit Ausnahme von Enzymen der Klasse B (MBL).

Die Kombination ATM-AVI ist eine wirksame Behandlungsoption gegen gramnegative multiresistente Bakterien, einschließlich solcher, die MBLs und andere BLs produzieren und ermöglicht somit die Behandlung von Infektionen, für die es bisher nur begrenzte oder überhaupt keine Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Die grundsätzliche Wirksamkeit von ATM-AVI gegen klinisch relevante Carbapenem-resistente Enterobacterales (*K. pneumoniae* und *E. coli*) sowie *S. maltophilia* ist entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation im Rahmen von in-vitro-Untersuchungen nachgewiesen worden [1, 69, 130].

Mehrere in-vitro Studien belegen die mikrobiologische Wirksamkeit von ATM-AVI bei multiresistenten (Multi Drug Resistant, MDR) Enterobacterales, einschließlich MBL-produzierender Isolate. In den in Tabelle 3-5 beschriebenen Studien wurde zur Beurteilung der in-vitro Wirksamkeit von ATM-AVI der vorläufige PK/PD Grenzwert von 8 mg/L zugrunde gelegt (MIC<sub>50</sub> 0,25 mg/L; MIC<sub>90</sub> 0,5 mg/L) [69, 131, 132]. Im Zuge der Zulassung von ATM-AVI wurde vom EUCAST der Grenzwert auf 4 mg/L festgelegt [133].

Die antimikrobielle Aktivität von ATM-AVI war bei allen Enterobacterales, unabhängig vom Resistenzmechanismus, sehr hoch und lag aufsummiert bei allen in Tabelle 3-5 dargestellten Isolaten bei  $\geq 99,8\%$  bei einer minimalen Hemmkonzentration (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) von 8 mg/L. Die Aktivität wurde gegen MDR-Isolate (Empfindlichkeit  $\geq 99,5\%$ ) und CRE-Isolate (Empfindlichkeit  $\geq 99,1\%$ ) aufrechterhalten. Eine starke Aktivität von ATM-AVI wurde ebenfalls bei MBL-produzierenden-Isolaten (Empfindlichkeit  $\geq 98,8\%$ ) und solchen, die andere Carbapenemasen wie KPC (Empfindlichkeit  $\geq 99,8\%$ ) und OXA-48 (Empfindlichkeit  $\geq 99,6\%$ ) produzieren, festgestellt. Auf Erregerebene konnte die in-vitro Wirksamkeit von ATM-AVI u. a. gegen insgesamt 1.458 Carbapenem-resistente *K. pneumoniae*-Isolate (CRE:  $\geq 99,8\%$ ; MBL: 100 %), 243 Carbapenem-resistente *E. coli*-Isolate (CRE: 98,3 %; MBL [NDM positiv]:  $\geq 85,2\%$ ) und 1.862 *S. maltophilia*-Isolate ( $\geq 90,8\%$ ) nachgewiesen werden (Anzahl aufsummiert aus Tabelle 3-5). Eine von Mauri et al. im Jahre 2021 publizierte systematische Übersichtsarbeit zur antimikrobiellen Wirksamkeit von ATM-AVI bei MBL-produzierenden Isolaten bietet zudem einen Überblick über die publizierten in-vitro und in-vivo Erfahrungen mit ATM-AVI (Verabreichung von CAZ-AVI in Kombination mit ATM) von 2011 bis 2021 [130].

In-vivo wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von ATM-AVI in den beiden randomisierten kontrollierten Phase-III Studien (RCT) ASSEMBLE und REVISIT untersucht:

- In der unverblindeten Studie ASSEMBLE wurde ATM-AVI gegen die beste verfügbare Therapie (Best Available Therapy, BAT) zur Behandlung von hospitalisierten Erwachsenen mit cIAI, HAP/VAP, cUTI oder Blutstrominfektionen



(BSI) aufgrund von MBL-produzierenden gramnegativen Bakterien (Enterobacterales und *S. maltophilia*) untersucht. Die BAT wurde patientenindividuell festgelegt und bestand mehrheitlich aus Amikacin und/oder Colistin und/oder Meropenem. [134, 135]. Die Studie wurde aufgrund von langsamer Rekrutierung vorzeitig geschlossen. Von den insgesamt 15 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen wiesen alle mindestens einen MBL-bildenden gramnegativen Erreger auf.

- In der Studie **REVISIT** wurde ATM-AVI ± Metronidazol versus Meropenem ± Colistin zur Behandlung von schweren Infektionen (HAP/VAP und cIAI) durch gramnegative Bakterien, einschließlich MBL-produzierender multiresistenter Erreger, für die es nur begrenzte oder keine Behandlungsmöglichkeiten gibt, untersucht. [136, 137]. 422 Patient:innen wurden in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme ATM-AVI (282 Patient:innen) und Meropenem (140 Patient:innen) randomisiert. ESBL- und Carbapenemase-bildende Erreger fanden sich bei 18,4 % (45/244) der Isolate im ATM-AVI-Behandlungsarm bzw. bei 22,6 % (19/84) im Meropenem-Arm. Bei 10 Patient:innen wurden MBL-bildende Erreger nachgewiesen (7 im ATM-AVI und 3 im Meropenem-Behandlungsarm).

In der nicht abschließenden Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum des RKI sind unter anderem folgende Erreger aufgeführt:

- *E. coli*, Carbapenem-resistent
- *Klebsiella* spp., Carbapenem-resistent
- *S. maltophilia*

Das Wirkspektrum von ATM-AVI richtet sich somit explizit gegen mindestens 3 der multiresistenten gramnegativen Erreger, die entsprechend RKI zur Einordnung von ATM-AVI als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind.

Tabelle 3-5: Wirksamkeit von ATM /AVI gegen MRE auf Basis des vorläufigen PK/PD Grenzwerts von 8 mg/L (MIC<sub>50</sub> 0,25 mg/L; MIC<sub>90</sub>0,5 mg/L)

Publikation	Studienkontext	Ergebnisse
<i>In-vitro</i>		
Sader et al. 2020 [138]	In-vitro Aktivität von ATM-AVI und Komparatoren gegen eine globale Sammlung von <i>S. maltophilia</i> -Isolaten im Rahmen des SENTRY Überwachungsprogramms 145 medizinische Zentren in 40 Ländern (2016-2019) 1.839 Isolate	Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI: 97,8 % ( <i>S. maltophilia</i> 1, N = 1.839)
Rossolini et al. 2022 [131]	In-vitro-Aktivität von ATM-AVI und Komparatoren gegen Enterobacterales-Isolate, die 2019 weltweit im Rahmen des ATLAS-Überwachungsprogramms gesammelt wurden 232 medizinische Zentren in 54 Ländern (2019) 18.713 Isolate	Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI: 99,9 % (alle, N = 18.713) 99,9 % (ESBL-Bildner, N = 3.965) 99,6 % (MDR, N = 4.627) 99,4 % (CRE, N = 1.607) > 99,0 % (MBL-Bildner, N = 462)
Sader et al. 2023 [69]	In-vitro Aktivität von ATM-AVI und Komparatoren gegen eine globale Sammlung von CRE-Isolaten aus Krankenhäusern in Europa, Asien und Lateinamerika 69 medizinische Zentren in 36 Ländern (2019-2021) 1.098 CRE-Isolate	Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI: 99,6 % (alle CRE, 1.094/1.098) davon: 99,8 % ( <i>K. pneumoniae</i> , N = 878) 98,3 % ( <i>E. coli</i> , N = 58) 100 % (MBL-Bildner, N = 347) 100 % (OXA-48-like1, N = 205) 99,8 % (KPC, N = 473)
Wise et al. 2023 [132]	In-vitro-Aktivität von ATM-AVI und Komparatoren gegen Enterobacterales-Isolate, die zwischen 2019-2021 weltweit im Rahmen des ATLAS-Überwachungsprogramms gesammelt wurden 27 Länder weltweit (2019-2021) 24.937 Enterobacterales-Isolate, darunter 1.610 MBL-produzierende Isolate und 3.289 CRE-Isolate	Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI: 99,8 % (alle, N = 24.937) 99,6 % (ESBL-Bildner, N = 3.605) 99,5 % (MDR, N = 12.192) 99,1 % (CRE, N = 3.289) 98,8 % (MBL-Bildner, N = 1.610) 99,6 % (OXA-48-like2, N = 831) 100 % (KPC, N = 705)
<i>In-vitro (Einzelpublikationen aus Mauri et al. 2021 [130])</i>		
Livermore et al. 2011 [139]	In-vitro Aktivität von ATM-AVI und Komparatoren gegen CPE Klinische Isolate stammen hauptsächlich aus Krankenhäusern des Vereinigten Königreichs 83 Isolate	Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI: 100 % (alle, N = 83) 100 % (KPC, N = 10) davon: <i>K. pneumoniae</i> , N = 7 100 % OXA-48 (N = 19) davon: <i>K. pneumoniae</i> , N = 19 100 % (MBL, N = 35) davon: <i>K. pneumoniae</i> , N = 17 <i>E. coli</i> , N = 3 100 % (Porinverlust und ESBL-Bildner, N = 10) davon

Publikation	Studienkontext	Ergebnisse
		K. pneumoniae, N = 10
Alm et. al. 2015 [140]	In-vitro-Aktivität von ATM-AVI und Komparatoren gegen NDM positive E. coli, Enterobacter cloacae und K. pneumoniae Isolate USA, Indien, Philippinen 31 Isolate	Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI: 93,3 % (E. coli NDM positiv, N = 15) 100 % (K. pneumoniae, NDM positiv, N = 12)
Karlowsky et al. 2017 [141]	In-vitro Aktivität von ATM-AVI und Komparatoren gegen eine globale Sammlung von Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa, insbesondere gegen MBL-produzierende Isolate 208 medizinische Zentren in 40 Ländern (2012-2015) 267 MBL produzierende Enterobacterales Isolate	Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI: 100 % (MBL-Bildner, N = 267) davon K. pneumoniae, N = 139 E. coli, N = 12
Zhang et al. 2020 [142]	In-vitro Aktivität von ATM-AVI und Komparatoren gegen MBL-produzierende Enterobacteriaceae Isolate 6 Medizinische Zentren in China (2016-2017) 161 MBL-produzierende Isolate	Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI: 100 % (MBL-Bildner, N = 161) davon K. pneumoniae, N = 73 E. coli, N = 53
Lin et. al 2021 [143]	In -vitro Aktivität von ATM-AVI, CAZ, CAZ-AVI und ATM gegen S. maltophilia 1 Zentrum in China: Krankenhaus der Medizinischen Universität Chongqing 76 Isolate	Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI: 90,8 % (S. maltophilia1, N = 69)
Esposito et. al 2021 [144]	In-vitro Aktivität von ATM-AVI und Komparatoren gegen eine globale Sammlung von Klebsiella pneumoniae Isolate Medizinische Zentren aus 4 Regionen (Afrika/Mittlerer Osten, Asien-Pazifik, Europa und Lateinamerika) (2016-2017) 114 Meropenem resistente, MBL-produzierende Klebsiella pneumoniae Isolate	Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI: 100 % (MBL-Bildner, N = 114) davon K. pneumoniae, N = 114
Livermore et. al 2023 [145]	In-vitro Aktivität von ATM-AVI und Komparatoren gegen MBL-produzierende Enterobacterales-Isolate Klinische Isolate stammen hauptsächlich aus Krankenhäusern des Vereinigten Königreichs (2015-2019) 464 Isolate	Empfindlichkeit gegenüber ATM-AVI: 85,2 % (E. coli NDM positiv, N = 122) 100 % (Klebsiella spp., NDM positiv, N = 121) 100 % (Klebsiella spp., VIM positiv, N = 34) 100 % (Klebsiella spp., IMP positiv, N = 36)
<i>In- vivo</i>		
ASSEMBLE [134, 135].	Phase-III RCT zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von ATM-AVI	Details siehe CSR [146]

Publikation	Studienkontext	Ergebnisse
	<p>ATM-AVI versus Best Available Therapy (BAT) zur Behandlung von hospitalisierten Erwachsenen mit cIAI, HAP/VAP, cUTI oder Blutstrominfektionen (BSI) aufgrund von MBL-produzierenden gramnegativen Bakterien (Enterobacterales und <i>S. maltophilia</i>)</p> <p>Alle 15 der in die Studie eingeschlossenen Patient:innen wiesen mindestens einen MBL-bildenden gramnegativen Erreger auf</p>	
REVISIT [136, 137].	<p>Phase-III RCT zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von ATM-AVI</p> <p>ATM-AVI ± Metronidazol versus Meropenem ± Colistin zur Behandlung von schweren Infektionen (HAP/VAP und cIAI) durch gramnegative Bakterien, einschließlich MBL-produzierender multiresistenter Erreger</p> <p>422 Patient:innen wurden in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme ATM-AVI (282 Patient:innen) und Meropenem (140 Patient:innen) randomisiert</p>	Details siehe CSR [147]
<p>1 <i>S. maltophilia</i> ist intrinsisch resistent gegenüber Carbapenemen</p> <p>2 OXA-48-like: OXA-48 ist eine der häufigsten Carbapenemasen bei Enterobacterales. Mittlerweile wurden weitere OXAs identifiziert, die der OXA-48 so ähnlich sind, dass eine Wirksamkeit OXA-48-wirksamer Antibiotika auch bei Vorliegen dieser OXAs zu erwarten ist. Dies ist aus deren Bezeichnung aber nicht zu erkennen, so dass mittlerweile der Begriff OXA-48-like geläufig ist, der OXA-48 und diese strukturverwandten Carbapenemasen einschließt und üblicherweise so ins Deutsche übernommen wird.</p> <p>ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; BAT: Best Available Therapy; BSI: Blutstrominfektionen; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); CPE: Carbapenemase-bildende Enterobacterales (Carbapenemase-producing Enterobacterales); CRE: Carbapenem-resistente Enterobacterales; CSR: Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report); cUTI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); ESBL: Extended-Spektrum Beta-Lactamasen; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); IMP: Imipenemase metallo-beta-lactamase; KPC: Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase; MBL: Metallo-Beta-Lactamase; MDR: Multi Drug-Resistant; MIC: Minimum Inhibitory Concentrations; NDM: New Delhi metallo-beta-lactamase; OXA: Oxacillinase; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia); VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase;</p>		

### 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.*

Für die weitgefaste Zielpopulation im AWG A „LTO“ – Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen – liegen Daten aus dem Datenportal des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) vor. Das InEK ist die Datenannahmestelle für Daten, die insbesondere der Fortentwicklung des Diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG)-Systems dienen. Jeder stationäre Behandlungsfall in Deutschland wird an das InEK gemeldet.

Durch eine gestaffelte Abfrage des InEK-Datenportals können die Fallzahlen für Patient:innen im AWG „LTO“ abgeleitet werden. Dafür wird in einem ersten Schritt nach den ICD-10 Codes U81.4! (Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN) als Nebendiagnose gesucht. In einem zweiten Schritt wird die Suche wiederholt, jedoch zusätzlich mit den Nebendiagnosen Z22.3, Z22.8 und Z22.9 (Nachweise des Erregers ohne Infektion – Carrier) verknüpft. Im dritten Schritt werden die beiden Fälle voneinander subtrahiert. Die allgemeinen Schritte zur Herleitung der Patienten- und Fallzahlen sind in Abbildung 7 dargestellt.

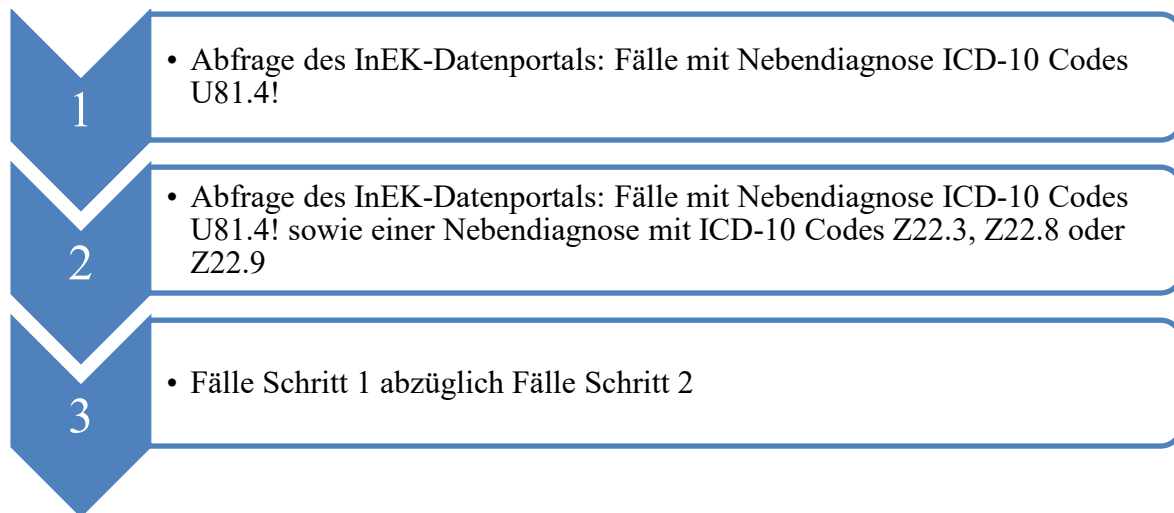


Abbildung 7: Übersicht zu den allgemeinen Schritten der Ableitung der Patienten- und Fallzahlen für das AWG „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen“

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus

Um ein möglichst umfangreiches Bild der Fälle wiederzugeben, werden im Folgenden die Fallzahlen der letzten fünf Jahre dargestellt.

### Schritt 1: Abfrage des InEK-Datenportals zu Fallzahlen mit Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!

In der nachfolgenden Tabelle 3-6 sind die Fallzahlen aus dem InEK-Datenportal dargestellt, die über die ICD-10 Codes U81.4! (Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN) kategorisiert sind. Die ICD-10 Codes der Gruppe U sind als Nebendiagnose hinterlegt, da sie im InEK-Datenportal nicht als Hauptdiagnose eingegeben werden.

Tabelle 3-6: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! aus dem InEK-Datenportal

	2019	2020	2021	2022	2023
Fallzahlen $\geq$ 18 Jahre	5.245	4.643	4.461	5.508	6.669
<p>ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus            Quelle: InEK-Datenportal Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [98], Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [97], Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022 [96], Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021 [95], Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 [148]</p>					

## Schritt 2: Abfrage des InEK-Datenportals zu Fallzahlen mit Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! sowie Z22.3, Z22.4 und Z22.9.

In der nachfolgenden Tabelle 3-7 sind die Fallzahlen aus dem InEK-Datenportal dargestellt, die über die Nebendiagnosen der ICD-10 Codes U81.4! (Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN) sowie die ICD-10 Codes Z22.3 (Keimträger anderer näher bezeichneter bakterieller Krankheiten; Keimträger bakterieller Krankheit durch Meningokokken, Staphylokokken oder Streptokokken), Z22.8 (Keimträger sonstiger Infektionskrankheiten) oder Z22.9 (Keimträger von Infektionskrankheit, nicht näher bezeichnet) kategorisiert sind. Das entspricht der Anzahl von Fällen, die Träger des entsprechenden Erregers sind, ohne dass dabei eine behandlungsbedürftige Infektion vorliegt (Carrier Fälle). Dabei muss beachtet werden, dass die abgefragten Z-Codes nicht zwangsläufig den abgefragten U-Codes und somit den 4MRGN-Erregern zuzuordnen sind, sondern theoretisch auch einem anderen (nicht explizit abgefragten aber dennoch im individuellen Fall zusätzlich kodierten) ICD-10 Code zugeordnet werden können. Somit ist die Anzahl der Carrier-Fälle in Tabelle 3-7 möglicherweise überschätzt. Darüber hinaus werden die ICD-10 Codes im InEK-Datenportal gemeinhin zeitnah nach der Behandlung der Patient:innen eingetragen. Es kann demnach nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patient:innen, die bei Aufnahme im Krankenhaus als Carrier klassifiziert wurden, der Erreger im weiteren Verlauf doch noch zu einer behandlungsbedürftigen Infektion geführt hat. Die ursprüngliche Codierung der Z-Codes könnte erhalten bleiben und somit ebenfalls zu einer Überschätzung der Carrier-Fälle und somit zu einer Unterschätzung der Fallzahlen in diesem Rechenschritt führen.

Tabelle 3-7: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! mit Nebendiagnosen Z22.3, Z22.8 oder Z22.9 aus dem InEK-Datenportal

	2019	2020	2021	2022	2023
Fallzahlen $\geq$ 18 Jahre	3.042	2.746	2.668	3.396	3.904
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus Quelle: InEK-Datenportal Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [149], Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [150], Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022 [151], Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021 [152], Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 [153]					

## Schritt 3: Fälle ohne Carrier

Im dritten Schritt werden die Fälle aus Schritt 2 von den Fällen aus Schritt 1 abgezogen. Das Ergebnis ist in Tabelle 3-8 dargestellt. Die um die Carrier-Fälle bereinigte Anzahl an Fällen mit Infektionen durch 4MRGN Enterobacterales liegt in den letzten Jahren zwischen  $n = 1.793$  (im Jahr 2021) und  $n = 2.765$  (im Jahr 2023). Wie oben erwähnt ist aufgrund des Modus der Abfrage der Z-Codes im InEK-Datenportal eine Überschätzung der Fallzahlen aus Schritt 2 möglich, was eine Unterschätzung der Fallzahlen im Schritt 3 zur Folge hätte.

Tabelle 3-8: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! ohne Carrier-Fälle

	2019	2020	2021	2022	2023
Fallzahlen $\geq$ 18 Jahre	2.203	1.897	1.793	2.112	2.765
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10 Quelle: InEK Datenportal Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [98, 149], Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [97, 150], Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022 [96, 151], Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021 [95, 152], Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 [148, 153]					

Die Fallzahlen in Tabelle 3-8 bilden die absolute Anzahl an möglichen Patient:innen im vorliegenden AWG ab. Es muss jedoch beachtet werden, dass pro Jahr mehr Fälle mit den entsprechenden Infektionen behandelt werden, als es Patient:innen gibt. Das liegt daran, dass ein:e Patient:in mehrere Infektionen pro Jahr haben kann. In einem vorangegangenen Verfahren von CAZ-AVI bei Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 3 Monaten, wurde im AWG "LTO" das Verhältnis von Fallzahlen zu Patientenzahlen auf Basis der DADB (Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung) mit ca. 1,12 Infektionsepisoden mit daraus folgender Hospitalisierung pro Patient und Jahr angegeben [154]. Angewendet auf die Fallzahlen in Tabelle 3-8 ergeben sich 2.469 Patient:innen im Jahr 2023 im vorliegenden AWG (s. Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Patientenzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! ohne Carrier-Fälle

	2019	2020	2021	2022	2023
Patientenzahlen $\geq$ 18 Jahre	1.967	1.694	1.601	1.886	2.469
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10					

*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.*

### ***Patientenzahlen in den Jahren 2019 bis 2023 und Extrapolation bis 2029***

Für die Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen, wurde anhand der Anzahl der Patient:innen und der GKV-Population aus dem InEK-Datenportal der Jahre 2019, 2022 und 2023 die Anzahl der Patient:innen mit LTO und 4MRGN-Erregern linear bis ins Jahr 2029 extrapoliert (s. Tabelle 3-10). Bedingt durch die COVID-19-Pandemie kam es in den Jahren 2020 und 2021 zu einem Rückgang der Nachweiszahl an 4MRGN. Dies lag vor allem an der Einstellung nahezu aller Reiseaktivitäten, was zu einem deutlich geringeren Eintrag von 4MRGN führte und in niedrigeren Einsenderaten an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger resultierte. Gleichzeitig waren die Labore mit der Covid-Testung stark ausgelastet, so dass davon ausgegangen wird, dass von den in Kliniken



nachgewiesenen 4MRGN-Erregern weniger als sonst an das NRZ geschickt wurden. Aufgrund dieser Unsicherheiten wurden die Jahre 2020 und 2021 bei der Extrapolation der Patientenzahlen nicht berücksichtigt.

Basierend darauf ist im Verlauf der kommenden Jahre mit einer Zunahme der Anzahl der Patient:innen mit durch 4MRGN-Erreger verursachten LTO zu rechnen.

Tabelle 3-10: Beobachtete und geschätzte Entwicklung der Anzahl von Patient:innen mit Infektionen durch 4MRGN- Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO): Darstellung der Patientenzahlen 2019-2023 und lineare Extrapolation bis ins Jahr 2029

Jahr	Gesamtpopulation <sup>2,3,4</sup>	GKV-Population <sup>5</sup>
2019	1.967	1.729
2020 <sup>1</sup>	(1.694)	(1.489)
2021 <sup>1</sup>	(1.601)	(1.407)
2022	1.886	1.658
2023	2.469	2.170
2024	2.348	2.064
2025	2.439	2.144
2026	2.529	2.223
2027	2.619	2.302
2028	2.710	2.382
2029	2.800	2.461

grau unterlegt: lineare Extrapolation der ermittelten Patientenzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023.

<sup>1</sup> Die Patientenzahlen aus den Jahren 2020 und 2021 wurden aufgrund der stark gesunkenen Patientenzahlen durch die COVID-19-Pandemie bei der Extrapolation nicht berücksichtigt

<sup>2</sup>  $\geq 18$  Jahre

<sup>3</sup> ohne Keimträger (Codes Z22.3, Z22.8 oder Z22.9)

<sup>4</sup> errechnet aus einem Fall/Patienten-Verhältnis von 1,12

<sup>5</sup> Anzahl GKV-Patienten im Jahr 2023: Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2023 (74.256.932)/Durchschnittliche Bevölkerung von 2023 (84.514.086) = 87,9 %

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Nach einem Abfall der Patientenzahlen im Jahr 2020 und 2021, zeigt sich ab 2022 wieder ein Anstieg der Anzahl von Patient:innen mit Infektionen durch 4MRGN- Erreger

Die lineare Extrapolation der Patientenzahlen (auf Basis der Jahre 2019, 2022 und 2023) bis ins Jahr 2029 in Tabelle 3-10 ergab folgende Gleichung, wobei y die Anzahl der Patient:innen und x das Jahr bezeichnet:  $y = 90,308x - 180.435$  ( $R^2 = 0,35$ ).

Um die Prognose einordnen zu können, stellen wir hier zum Vergleich die Entwicklung der nach der gesetzlichen Meldepflicht für Carbapenem-resistente Enterobacterales erhobenen Daten nach RKI von 2019 bis 2023 dar. Diese sind jedoch für die Bestimmung der

Patientenzahlen methodisch nicht ausreichend, können jedoch als Vergleich dienen, um die Prognose einordnen zu können. Da die an das RKI gemeldete Fallzahlen zusätzlich zu den gemeldeten Infektionen auch Kolonisationen beinhalten, werden zur besseren Vergleichbarkeit der RKI-Daten mit den InEK-Daten die in Tabelle 3-6 berichteten Fallzahlen aus dem InEK-Datenportal einschließlich Kolonisationen herangezogen und als Vergleich nochmals in Tabelle 3-11 dargestellt.

Diese Prognose auf Basis des InEK-Datenportals (Tabelle 3-10) zeigt zwar ebenfalls einen Anstieg der Fallzahlen, gestaltet sich aber etwas anders als die Entwicklung der an das RKI gemeldeten Fallzahlen mit Infektionen unter Beteiligung multiresistenter Erreger (Tabelle 3-11). Nach einem Rückgang der Fallzahlen von 2019 bis 2021, zeigt sich ein Anstieg der Fallzahlen bis zum Jahr 2023.

Nach RKI ging die Zahl der Meldungen von Infektionen oder Kolonisationen mit Carbapenem-resistenten Enterobacterales im Zeitraum von 2019 bis 2020 leicht zurück und stieg dann ab 2021 bis 2023 sehr stark an.

Tabelle 3-11: Vergleich der Entwicklung der Infektionen oder Kolonisationen mit multiresistenten gramnegativen Erregern aus dem InEK-Datenportal und nach RKI in den Jahren 2019 bis 2023

Datenquelle	2019	2020	2021	2022	2023
<b>RKI:</b> Meldungen nach IfSG von Nachweisen von Carbapenem-resistenten Enterobacterales (einschließlich Kolonisationen) <sup>1</sup>	4.686	3.568	4.062	5.910	7.784
InEK-Datenportal Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! (einschließlich Kolonisationen)	5.245	4.643	4.461	5.508	6.669
<sup>1</sup> Nur Carbapenem-resistente Enterobacterales und ohne andere multiresistente Erreger, alle Falldefinitionskategorien. IfSG: Infektionsschutzgesetz; RKI: Robert-Koch-Institut. Quelle: [155]					

Durch die COVID-19-Pandemie kam es laut Bericht des NRZ zu einem Rückgang der Einsendungen im Jahr 2020 und wieder zu einem Anstieg der bearbeiteten Bakterienisolate um 10,5 % im Jahr 2021, wenngleich die Zahl der Einsendungen noch nicht das Vor-Pandemieniveau (2019) erreicht hatte. Auch die Anzahl der Carbapenemase-Nachweise stieg im Jahr 2021 wieder an [156].

In einem weiteren Bericht des NRZ wird für den Zeitraum Januar bis Dezember 2022 ein Anstieg der Einsendezahlen um fast 12 % im Vergleich zum Vorjahr berichtet [41]. Die Zahl der Carbapenemase-Nachweise bei den bearbeiteten Isolaten stieg um fast 60 % an, was den höchsten jemals im NRZ beobachteten Anstieg darstellt. Laut des Berichtes war aus den begleitenden Patienteninformationen in vielen Fällen ein Aufenthalt in der Ukraine in der

Anamnese ersichtlich. So kam es offenbar durch Geflüchtetenbewegungen und Hospitalisierungen von Kriegsverletzten aus der Ukraine zu einem signifikanten Eintrag von Carbapenemase-produzierenden Bakterienstämmen nach Deutschland [86, 157]. Laut den Meldungen nach IfSG von Nachweisen von Carbapenem-resistenten Enterobacterales in Tabelle 3-11 setzt sich dieser Anstieg weiter fort.

Sonderereignisse wie die die COVID-19-Pandemie und der Ukraine-Krieg haben erheblichen sichtbaren Einfluss auf die Entwicklung der Infektionszahlen gehabt, so dass zum einen eine Extrapolation basierend auf den letzten Jahren schon unsicher ist und eventuelle zukünftige vergleichbare Einflussfaktoren nicht antizipiert und in der Prognose berücksichtigt werden können. Zusammenfassend muss somit die Einschätzung der Entwicklung der Zielpopulation als mit großer Unsicherheit behaftet angesehen werden.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
ATM-AVI	2.469	2.170
ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation wurde entsprechend der im Abschnitt 3.2.3 dargestellten Methodik ermittelt. Dargestellt ist der letzte verfügbare gesicherte Wert für das Jahr 2023.

Um die Anzahl an GKV-Patient:innen zu erhalten wurde wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) herangezogen (74.256.932) und durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2023 geteilt (84.514.086) [158, 159]. Somit wird von einem Anteil von 87,9 % Versicherten in der GKV ausgegangen, dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2023 angenommen wird.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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 Patient:innen in der GKV
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt.	2.170 <sup>a</sup>
<p>a: Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Population im AWG A LTO Patienten mit cIAI, cUTI und HAP/VAP mit 4MRGN-Erregern mit begrenzten Behandlungsoptionen neben allen sonstigen bakteriellen Infektionen mit 4MRGN-Erregern beinhaltet, die ATM-AVI als Reserveantibiotikum bedürfen.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LTO: begrenzte Behandlungsoptionen.</p>			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Der Zusatznutzen von ATM-AVI ergibt sich aus dessen antimikrobieller Wirksamkeit und dessen 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 ganze 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 [77].

### 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.*

Angaben zur Erkrankung sowie zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

Zur Bestimmung der Fall- und Patientenzahlen sowie Ableitung der GKV-Zielpopulation wurden mehrere Datenabfragen des InEK-Datenportals durchgeführt. Für die Umrechnung auf

die GKV-Population wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und die durchschnittliche Bevölkerung von 2023 herangezogen [158, 159].

Alle für die Bestimmung der Zielpopulation notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Die entsprechende Excel-Datei ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt [160].

### 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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.pfizerpro.de/files/Emblaveo-15g05g-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionslsung.pdf> [Zugriff: 16.07.2024]. 2024.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam. Stand: 04.04.2024. 2024.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pressemitteilung. Frühe Nutzenbewertung: Freistellung von Reserveantibiotika geregelt [online]. Stand: 01.04.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/34-215-947/13\\_2021-04-01\\_VerFO\\_Reserveantibiotika.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/34-215-947/13_2021-04-01_VerFO_Reserveantibiotika.pdf) [Zugriff: 25.02.2024]. 2021.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung des fünften Kapitels – Verfahren zur Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) wegen Reservestatus – Reserveantibiotikum [online]. Stand: 01.04.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7430/2021-04-01\\_VerFO\\_Reserveantibiotikum\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7430/2021-04-01_VerFO_Reserveantibiotikum_TrG.pdf) [Zugriff: 25.02.2024]. 2021.

5. Robert Koch-Institut (RKI). Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35A SGB V. Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35A Absatz 1 SGB V. Version 2 [online]. Stand: 01.02.2024. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung\\_als\\_Reserveantibiotikum.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 25.02.2024]. 2024.

6. World Health Organization (WHO). WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. [online]. Stand: 17.05.2024. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, CPMP/EWP/558/95 Rev 3 [online]. Stand: 19.05.2022. URL: [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) [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.
8. World Health Organization (WHO). Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis [online]. Stand: 04.09.2017. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12> [Zugriff: 17.07.2024]. 2017.
9. Dülligen, M., Kirov, A., Unverricht, H. Hygiene und medizinische Mikrobiologie. 7. vollständig überarbeitete Auflage. Lehrbuch für Pflegeberufe. Schattauer. 2016.
10. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Infektionskrankheiten, Erregerarten, Bakterien [online]. URL: <https://www.infektionsschutz.de/infektionskrankheiten/erregerarten/bakterien/> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
11. Piper, W. Infektionskrankheiten. Innere Medizin. Springer Berlin Heidelberg. 2013: 841-951.
12. Robert Koch-Institut (RKI). Infektions- und Krankenhaushygiene: *Stenotrophomonas* spp. 2018.
13. Robert Koch-Institut (RKI). Infektionsschutz: *Klebsiella pneumoniae* [online]. Stand: 16.11.2017. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/nosokomiale\\_Erreger/K\\_pneumoniae.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/nosokomiale_Erreger/K_pneumoniae.html) [Zugriff: 17.07.2024]. 2017.
14. Robert Koch Institut (RKI). Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie. Fachwörter - Definitionen - Interpretationen [online]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Service/Publikationen/Fachwoerterbuch\\_Infektionsschutz.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Service/Publikationen/Fachwoerterbuch_Infektionsschutz.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff: 17.07.2024]. 2015.
15. Fauler, J. Wirkmechanismen von Antibiotika und bakterielle Resistenz. Prävention und Gesundheitsförderung 2014; 9(3): 159-165.
16. Kayser, F. H., Böttger, E. C. Allgemeine Bakteriologie. Medizinische Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag. 2005: 162-184.

17. Li, X. Z., Plesiat, P., Nikaido, H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28(2): 337-418.
18. Hagel, S., Stallmach, A., Keller, P., Pletz, M. Multiresistente Erreger. *Zentralbl Chir* 2015; 140(4): 417-25.
19. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von noskomialen Infektionen (NRZ). Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu noskomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2022, Abschlussbericht [online]. URL: [https://www.nrz-hygiene.de/files/Projekte/PPS%202022/PPS\\_2022\\_Abschlussbericht\\_Final\\_Upload.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/files/Projekte/PPS%202022/PPS_2022_Abschlussbericht_Final_Upload.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.
20. Robert Koch Institut (RKI). Nationale Referenzzentren und Konsiliarlabore [online]. Stand: Oktober 2023 URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz\\_liste.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_liste.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.
21. Tenover, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med* 2006; 119(6 Suppl 1): S3-10; discussion S62-70.
22. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). S2k Leitlinie - Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2018. 2. Aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019 [online]. Stand: 25.07.2019. URL: <https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Empfehlungen-Leitlinien/PEG-S2k-Leitlinie-Update-2018.pdf> [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.
23. Lübbert, C. Antibiotika und der Gastrointestinaltrakt. *Gastroenterologie up2date* 2015; 11(03): 161-182.
24. MERLIN Gesellschaft für mikrobiologische Diagnostika mbH. MICRONAUT Resistenzbestimmung (AST) [online]. URL: <https://www.merlin-diagnostika.de/de/produkte/resistenzbestimmung-ast/index.html> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
25. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. Langversion 3.0 [online]. Stand: 01.03.2024. URL: [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) [Zugriff: 07.05.2024]. 2024.
26. Robert Koch-Institut (RKI). Grundsätze der Antibiotika-Therapie [online]. Stand: 08.01.2020. URL: <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsuetze-der-Therapie.html> [Zugriff: 17.07.2024]. 2020.
27. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018 [online]. Stand: 31.01.2019. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011\\_S3\\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus\\_2020-02-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.



28. Falcone, M., Bassetti, M., Tiseo, G., Giordano, C., Nencini, E. et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care* 2020; 24(1): 29.
29. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(6): 1589-96.
30. Robert Koch-Institut (RKI). Grundwissen Antibiotikaresistenz. Stand: 09.05.2019 [online]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Grundwissen\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Grundwissen_inhalt.html) [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.
31. Kern, W. V. Rationale Antibiotikaverordnung in der Humanmedizin. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2018; 61(5): 580-588.
32. Hooper, D. C. Bakterielle Resistenzen gegen Antibiotika. In: Suttorp, N., Möckel, M., Siegmund, B., Dietel, M., editors.: *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage, deutsche Ausgabe. ABW Wissenschaftsverlag GmbH. 2020.
33. Nordmann, P., Naas, T., Poirel, L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(10): 1791-8.
34. Nordmann, P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect* 2014; 44(2): 51-6.
35. Poirel, L., Dortet, L., Bernabeu, S., Nordmann, P. Genetic features of bla<sub>NDM-1</sub>-positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(11): 5403-7.
36. Gastmeier, P., Geffers, C., Herrmann, M., Lemmen, S., Salzberger, B. et al. [Nosocomial infections and infections with multidrug-resistant pathogens - frequency and mortality]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141(6): 421-6.
37. Antao, E. M., Wagner-Ahlf, C. [Antibiotic resistance: A challenge for society]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2018; 61(5): 499-506.
38. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 40/2021. Häufigkeit, Eigenschaften und Verbreitung von MRSA in Deutschland [online]. Stand: 07.10.2021. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/40\\_21.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/40_21.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff: 17.07.2024]. 2021.
39. Robert Koch-Institut (RKI) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsbl* 2012; 55: 1311-1354.
40. Fritzenwanker, M., Imirzalioglu, C., Herold, S., Wagenlehner, F. M., Zimmer, K.-P. et al. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. *Dtsch Arztebl International* 2018; 115(20-21): 345-52.

41. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin - 27/2023. NRZ-Bericht 2022: Gramnegative Krankenhauserreger [online]. Stand: 06.07.2023. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/27\\_23.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/27_23.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 05.03.2024]. 2023.
42. Brooke, J. S. New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drug-resistant opportunistic pathogen. Expert Review of Anti-infective Therapy 2014; 12(1): 1-4.
43. Reyes, J., Aguilar, A. C., Caicedo, A. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Microbiology Key Points for Clinical Practice. Int J Gen Med 2019; 12: 437-446.
44. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2022. Country summaries - antimicrobial resistance in the EU/EEA 2022 [online]. Stand: 17.11.2023. URL: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Country\\_profiles\\_2022\\_2023\\_2.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Country_profiles_2022_2023_2.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.
45. World Health Organization (WHO). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance [online]. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_eng.pdf;jsessionid=BFF874A15EEB53A74EC7B91934D787D9?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf;jsessionid=BFF874A15EEB53A74EC7B91934D787D9?sequence=1) [Zugriff: 17.07.2024]. 2015.
46. Holst, J., Wagner-Ahlf, C. Antibiotika-Resistenzen – Eine globale, vielschichtige Herausforderung. Großbaustelle Nachhaltigkeit - Deutschland und die globale Nachhaltigkeitsagenda 2017. 2017.
47. Eckmann, C. Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz. Chirurg 2016; 87(1): 26-33.
48. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). Antibiotic Stewardship [online]. URL: <https://www.dgi-net.de/fort-und-weiterbildung/antibiotic-stewardship-abs/> [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.
49. Robert Koch-Institut (RKI). Antibiotic Stewardship [online]. Stand: 09.01.2024. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotic\\_Stewardship.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotic_Stewardship.html) [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
50. Antibiotic Stewardship Initiative. ABS-Programme [online]. URL: <https://www.antibiotic-stewardship.de/abs-initiative/> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
51. Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e. V. (DGKH), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI) et al. [Organisational and staff requirements for antimicrobial stewardship activities in hospitals: Position paper of the Commission on Anti-Infectives, Resistance and Therapy (Commission ART) at the Robert Koch Institute, with

advice from professional associations]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020; 63(6): 749-760.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Reserveantibiotika nach § 35a Absatz 1c SGB V. Wirkstoff: Ceftazidim/Avibactam [online]. Stand: 15.08.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5760/2022-05-01\\_Entwurf-Anforderungen-qualitaetsgesicherte-Anwendung\\_Ceftazidim-Avibactam\\_D-816.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5760/2022-05-01_Entwurf-Anforderungen-qualitaetsgesicherte-Anwendung_Ceftazidim-Avibactam_D-816.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Reserveantibiotika nach § 35a Absatz 1c SGB V. Wirkstoff: Ceftolozan/Tazobactam (neues Anwendungsgebiet: Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete, < 18 Jahre) [online]. Stand: 15.11.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5996/2022\\_08\\_15\\_Entwurf-qualitaetsgesicherte-Anwendung\\_Ceftolozan-Tazobactam\\_D-851.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5996/2022_08_15_Entwurf-qualitaetsgesicherte-Anwendung_Ceftolozan-Tazobactam_D-851.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.

54. Bodmann, K. F., und die Expertenkommission der Infektliga Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. Empfehlungen der Infektliga zur Antibiotikatherapie. Chirurg 2010; 81(1): 38-49.

55. Pletz, M. W., Eckmann, C., Hagel, S., Heppner, H. J., Huber, K. et al. [Current strategies against multi-drug resistant organisms]. Dtsch Med Wochenschr 2015; 140(13): 975-81.

56. Pfennigwerth N., Cremanns M., Einfeld J., Hans J.B., Anders A. et al. P1510: Carbapenemases in Germany in 2023: Report of the German National Reference Centre for Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria. 2024.

57. Maechler, F., Geffers, C., Schwab, F., Pena Diaz, L. A., Behnke, M. et al. Entwicklung der Resistenzsituation in Deutschland. Wo stehen wir wirklich? Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin 2017; 112(3): 186-191.

58. Wurpts, G., Aberer, W., Dickel, H., Brehler, R., Jakob, T. et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Überempfindlichkeit. Allergo Journal 2019; 28(5): 19-51.

59. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D et al. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections [online]. 2020.

60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe Zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Cefiderocol [online]. Stand: 21.10.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8009/2021-10-21\\_AM-RL\\_Freistellung\\_Cefiderocol\\_R-002\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8009/2021-10-21_AM-RL_Freistellung_Cefiderocol_R-002_TrG.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2021.

61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung

zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam [online]. Stand: 20.01.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20\\_AM-RL\\_Imipenem-Cilastatin-Relebactam\\_R-004\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.

62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftolozan/Tazobactam [online]. Stand: 20.01.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8186/2022-01-20\\_AM-RL\\_Ceftolozan-Tazobactam\\_R-003\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8186/2022-01-20_AM-RL_Ceftolozan-Tazobactam_R-003_TrG.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.

63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Meropenem/Vaborbactam [online]. Stand: 07.03.2024. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10278/2024-03-07\\_AM-RL-XII\\_Meropenem-Vaborbactam\\_2023-R-004\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10278/2024-03-07_AM-RL-XII_Meropenem-Vaborbactam_2023-R-004_TrG.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam [online]. Stand: 20.01.2022. URL: [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) [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Dalbavancin [online]. Stand: 20.04.2023. URL: [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) [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Eravacyclin [online]. Stand: 21.04.2022. URL: [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) [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.

67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V: Cefepim/Enmetazobactam [online]. Stand: 02.05.2024. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10568/2024-05->

02\_AM-RL-XII\_Cefepim-Enmetazobactam\_2023-R-002\_Freistellung\_TrG.pdf [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

68. Tamma PD, Heil EL, Justo JL, Mathers AJ, Satlin MJ et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections [online]. URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

69. Sader, H. S., Castanheira, M., Kimbrough, J. H., Kantro, V., Mendes, R. E. Aztreonam/avibactam activity against a large collection of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) collected in hospitals from Europe, Asia and Latin America (2019–21). JAC-Antimicrobial Resistance 2023; 5(2).

70. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines - 23st List [online]. Stand: 26.07.2023. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.

71. Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022; 399(10325): 629-655.

72. Mestrovic, T., Aguilar, G. R., Swetschinski, L. R., Ikuta, K. S., Gray, A. P. et al. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. Lancet Public Health 2022; 7(11): e897-e913.

73. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023. 2021 data [online]. Stand: 14.04.2023. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial%20resistance%20surveillance%20in%20Europe%202023%20-%202021%20data.pdf> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.

74. World Health Organization (WHO). Fact Sheet: Antimicrobial resistance [online]. Stand: 21.11.2023. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.

75. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Überblick DART 2030 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie [online]. Stand: April 2023. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/DART\\_2030\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/DART_2030_bf.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.

76. Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG) [online]. Stand: 07.11.2016. URL: <https://dserver.bundestag.de/btd/18/102/1810208.pdf> [Zugriff: 17.07.2024]. 2016.

77. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz - GKV-FGK) [online]. Stand: 22.03.2020. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und->

[verordnungen/detail/fairer-kassenwettbewerb-gesetz-gkv-fkg.html](#) [Zugriff: 17.07.2024]. 2020.

78. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) [online]. Stand: 26.07.2023. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/albvvg.html> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023

79. Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A. et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19(1): 56-66.

80. Kumarasamy, K. K., Toleman, M. A., Walsh, T. R., Bagaria, J., Butt, F. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(9): 597-602.

81. Izdebski, R., Bojarska, K., Baraniak, A., Literacka, E., Herda, M. et al. NDM-1- or OXA-48-producing Enterobacteriaceae colonising Polish tourists following a terrorist attack in Tunis, March 2015. *Euro Surveill* 2015; 20(23).

82. Alvarez-Uria, G., Gandra, S., Mandal, S., Laxminarayan, R. Global forecast of antimicrobial resistance in invasive isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Infect Dis* 2018; 68: 50-53.

83. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019 [online]. Stand: 12.2019. URL: [https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/2019-ar-threats-report-508.pdf?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf](https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/2019-ar-threats-report-508.pdf?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.

84. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021 [online]. Stand: 17.11.2022. URL: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021\\_2022-final.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021_2022-final.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.

85. Timsit, J. F., Wicky, P. H., de Montmollin, E. Treatment of Severe Infections Due to Metallo-Betalactamases Enterobacteriales in Critically Ill Patients. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11(2).

86. Sandfort, M., Hans, J. B., Fischer, M. A., Reichert, F., Cremanns, M. et al. Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Germany associated with the war in Ukraine, 2022. *Euro Surveill* 2022; 27(50).

87. Adam, M. A., Elhag, W. I. Prevalence of metallo- $\beta$ -lactamase acquired genes among carbapenems susceptible and resistant Gram-negative clinical isolates using multiplex PCR, Khartoum hospitals, Khartoum Sudan. *BMC Infectious Diseases* 2018; 18(1): 668.

88. Mojica, M. F., Rossi, M. A., Vila, A. J., Bonomo, R. A. The urgent need for metallo- $\beta$ -lactamase inhibitors: an unattended global threat. *Lancet Infect Dis* 2022; 22(1): e28-e34.
89. World Health Organization (WHO). 2023 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. [online]. Stand: 14.06.2024. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376944/9789240094000-eng.pdf?sequence=1> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
90. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemische Lage (IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung - IfSGMeldAnpV). § 2 Anpassung der Meldepflicht in Bezug auf namentlich meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern [online]. URL: [https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2016/0001-0100/75-16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2016/0001-0100/75-16.pdf?__blob=publicationFile&v=1) [Zugriff: 17.07.2024]. 2016.
91. Bundesministerium für Justiz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) [online]. Stand: 12.12.2023. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/BJNR104510000.html> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.
92. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 [online]. Stand: 28.11.2022. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat_node.html) [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.
93. Robert Koch Institut (RKI). ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance [online]. Stand: 1.02.2024. URL: <https://amr.rki.de/> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
94. Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhausreger (NRZ). Untersuchung auf Carbapenemasen im NRZ. [online]. Stand: 13.05.2024. URL: [http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/leistungsspektrum\\_nrz\\_carbapenemase-detektion.html](http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/leistungsspektrum_nrz_carbapenemase-detektion.html) [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
95. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48. Altersklasse  $\geq$  18 Jahre. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2020.
96. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48. Altersklasse  $\geq$  18 Jahre. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2021.
97. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48. Altersklasse  $\geq$  18 Jahre. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2022.

98. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – Altersklasse  $\geq 18$  Jahre. Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2023.
99. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 7/2021. COVID-19-Pandemie: Auswirkung auf meldepflichtige Infektionskrankheiten. [online]. Stand: 18.02.2021. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/07\\_21.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/07_21.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 17.07.2024]. 2021.
100. Robert Koch Institut (RKI). Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS). Resistenzstatistik. [online]. Stand: Datenstand: 16.07.2024. URL: <https://amr.rki.de/Content/Datenbank/ARS/ResistanceOverview.aspx> [Zugriff: 18.07.2024]. 2024.
101. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 36/2021. Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenerreger 2020. [online]. Stand: 09.09.2021. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/8722/EB-36-2021-Bericht%20des%20Nationalen%20Referenzzentrums.pdf> [Zugriff: 17.07.2024]. 2021.
102. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 19/2013. Zur aktuellen Situation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien [online]. Stand: 13.05.2013. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/19\\_13.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/19_13.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 17.07.2024]. 2013.
103. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 9/2019. Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN [online]. Stand: 28.02.2019. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/09\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/09_19.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.
104. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2022 [online]. Stand: 17.11.2023. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-antimicrobial-resistance.pdf> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.
105. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020 [online]. Stand: 11.2022. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria.pdf> [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.
106. Shionogi B.V. Fetcroja 1 g. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 11.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023073> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.



107. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures. [online]. Stand: 11.2023. URL: <https://www.eucast.org/ast-of-bacteria/warnings> [Zugriff: 06.07.2024]. 2023.
108. Forstner, C., Hagel, S., Löffler, B., Thalhammer, F., Pletz, M. W. Therapieoptionen bei Infektion durch nosokomiale multiresistente Erreger. *Krankenhaushygiene up2date* 2014; 09: 301-318.
109. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 46/2016. Colistin-Resistenz bei Gram-negativen Bakterien – die Situation in Deutschland [online]. Stand: 26.11.2016. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/46\\_16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/46_16.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 17.07.2024]. 2016.
110. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Fragen und Antworten zum Antibiotikum Colistin und zur übertragbaren Colistin-Resistenz von Bakterien [online]. Stand: 03.08.2021. URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zum-antibiotikum-colistin-und-zur-uebertragbaren-colistin-resistenz-von-bakterien.pdf> [Zugriff: 17.07.2024]. 2021.
111. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. Colistimethat-Natrium Infectopharm 3 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2023. URL: <https://data-storage.live/data/unsec/fi-colistimethat-natrium3.pdf> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.
112. Fiaccadori, E., Antonucci, E., Morabito, S., d'Avolio, A., Maggiore, U. et al. Colistin Use in Patients With Reduced Kidney Function. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2016; 68(2): 296-306.
113. Cisneros, J. M., Rosso-Fernandez, C. M., Roca-Oporto, C., De Pascale, G., Jimenez-Jorge, S. et al. Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): an investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial. *Crit Care* 2019; 23(1): 383.
114. Doremus, C., Marcella, S. W., Cai, B., Echols, R. M. Utilization of Colistin Versus  $\beta$ -Lactam and  $\beta$ -Lactamase Inhibitor Agents in Relation to Acute Kidney Injury in Patients with Severe Gram-Negative Infections. *Infectious Diseases and Therapy* 2021.
115. Wagenlehner, F., Lucenteforte, E., Pea, F., Soriano, A., Tavoschi, L. et al. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins. *Clin Microbiol Infect* 2021.
116. Food and Drug Agency (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning [online]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-increased-risk-death-iv-antibacterial-tygacil-tigecycline> [Zugriff: 17.07.2024]. 2013.

117. Karaiskos, I., Lagou, S., Pontikis, K., Rapti, V., Poulakou, G. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Frontiers in public health* 2019; 7: 151.

118. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Tigecyclin-ratiopharm. 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. [online]. Stand: 02.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022097> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.

119. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0 [online]. Stand: 01.01.2024. URL: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints) [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

120. European Medicines Agency (EMA). Recommendations to restrict use of fosfomycin antibiotics [online]. Stand: 12.06.2020. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fosfomycin-article-31-referral-recommendations-restrict-use-fosfomycin-antibiotics\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fosfomycin-article-31-referral-recommendations-restrict-use-fosfomycin-antibiotics_en.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2020.

121. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen [online]. Stand: 08.04.2019. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html> [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.

122. Advanz Pharma Limited. Fachinformation EXBLIFEP 2 g/0,5 g. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 03.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024342> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

123. Esperatti, M., Ferrer, M., Theessen, A., Liapikou, A., Valencia, M. et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(12): 1533-9.

124. Baré, M., Castells, X., Garcia, A., Riu, M., Comas, M. et al. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22(2): 242-8.

125. Matsukawa, M., Kunishima, Y., Takahashi, S., Takeyama, K., Tsukamoto, T. Time courses of bacterial density in urine during antibacterial chemotherapy and influential factors in patients having positive bacteriuria with a complicated urinary tract. *J Infect Chemother* 2007; 13(2): 99-104.

126. Chang, T. I., Kim, H. W., Park, J. T., Lee, D. H., Lee, J. H. et al. Early catheter removal improves patient survival in peritoneal dialysis patients with fungal peritonitis: results of ninety-four episodes of fungal peritonitis at a single center. *Perit Dial Int* 2011; 31(1): 60-6.

127. Gilead Sciences Ireland UC. Cayston® 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler: Fachinformation [online]. Stand: 02.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011965> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.

128. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation KEIMAX<sup>®</sup> 200 mg Kapseln, KEIMAX<sup>®</sup> 400 mg Kapseln [online]. Stand: 08.2013 [Zugriff: 18.01.2023]. 2013.

129. Pfizer. Investigator's Brochure. PF-07612577. Version 2.0. Stand: Juli 2022. 2022.

130. Mauri, C., Maraolo, A. E., Di Bella, S., Luzzaro, F., Principe, L. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics* 2021; 10(8): 1012.

131. Rossolini, G. M., Stone, G., Kantecki, M., Arhin, F. F. In vitro activity of aztreonam/avibactam against isolates of Enterobacterales collected globally from ATLAS in 2019. *J Glob Antimicrob Resist* 2022; 30: 214-221.

132. Wise, M. G., Karlowsky, J. A., Mohamed, N., Kamat, S., Sahm, D. F. In vitro activity of aztreonam-avibactam against Enterobacterales isolates collected in Latin America, Africa/Middle East, Asia, and Eurasia for the ATLAS Global Surveillance Program in 2019-2021. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2023; 42(9): 1135-1143.

133. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST News: Aztreonam-avibactam and cefepime-enmetazobactam now available. [online]. Stand: 03.05.2024. URL: [https://www.eucast.org/eucast\\_news/news\\_singleview?tx\\_ttnews%5Btt\\_news%5D=585&cHash=b88acafdf84e6e15d8f8df308ef2a514](https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=585&cHash=b88acafdf84e6e15d8f8df308ef2a514) [Zugriff: 06.07.2024]. 2024.

134. Pfizer Inc. A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, COMPARATIVE STUDY TO ASSESS THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF AZTREONAM-AVIBACTAM (ATM-AVI) AND BEST AVAILABLE THERAPY FOR THE TREATMENT OF SERIOUS INFECTIONS DUE TO MULTI-DRUG RESISTANT GRAM- NEGATIVE BACTERIA PRODUCING METALLO-B-LACTAMASE (MBL). EU-CTR 2017-004544-38 [online]. Stand: 0000. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004544-38/GR> [Zugriff: 18.07.2024]. 0000.

135. Pfizer. Efficacy, Safety, and Tolerability of ATM-AVI in the Treatment of Serious Infection Due to MBL-producing Gram-negative Bacteria. NCT03580044 [online]. Stand: 02.02.2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03580044?term=ASSEMBLE%20&rank=6> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.

136. Pfizer Inc. A Phase 3 Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label, Central Assessor-Blinded, Parallel Group, Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Aztreonam-Avibactam (ATM-AVI)  $\pm$ Metronidazole (MTZ) versus Meropenem $\pm$ Colistin (MER $\pm$ COL) for the Treatment of Serious Infections due to Gram-Negative Bacteria, Including Metallo-B-Lactamase (MBL) – Producing Multidrug Resistant Pathogens, for Which There Are Limited or No Treatment Options. EU-CTR 2017-002742-68 [online]. Stand: 0000. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002742-68/GR> [Zugriff: 17.07.2024]. 0000.

137. Pfizer. A Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Aztreonam-Avibactam (ATM-AVI) ± Metronidazole (MTZ) Versus Meropenem (MER) ± Colistin (COL) for the Treatment of Serious Infections Due to Gram Negative Bacteria. (REVISIT). NCT03329092. [online]. Stand: 07.05.2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03329092?term=revisit&rank=5> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
138. Sader, H. S., Duncan, L. R., Arends, S. J. R., Carvalhaes, C. G., Castanheira, M. Antimicrobial Activity of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents When Tested against a Large Collection of Contemporary *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Medical Centers Worldwide. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(11).
139. Livermore, D. M., Mushtaq, S., Warner, M., Zhang, J., Maharjan, S. et al. Activities of NXL104 combinations with ceftazidime and aztreonam against carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(1): 390-4.
140. Alm, R. A., Johnstone, M. R., Lahiri, S. D. Characterization of *Escherichia coli* NDM isolates with decreased susceptibility to aztreonam/avibactam: role of a novel insertion in PBP3. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(5): 1420-8.
141. Karlowsky, J. A., Kazmierczak, K. M., de Jonge, B. L. M., Hackel, M. A., Sahm, D. F. et al. In Vitro Activity of Aztreonam-Avibactam against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Isolated by Clinical Laboratories in 40 Countries from 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(9).
142. Zhang, B., Zhu, Z., Jia, W., Qu, F., Huang, B. et al. In vitro activity of aztreonam-avibactam against metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae—A multicenter study in China. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 97: 11-18.
143. Lin, Q., Zou, H., Chen, X., Wu, M., Ma, D. et al. Avibactam potentiated the activity of both ceftazidime and aztreonam against *S. maltophilia* clinical isolates in vitro. *BMC Microbiol* 2021; 21(1): 60.
144. Esposito, S., Stone, G. G., Papaparaskevas, J. In vitro activity of aztreonam/avibactam against a global collection of *Klebsiella pneumoniae* collected from defined culture sources in 2016 and 2017. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 24: 14-22.
145. Livermore, D. M., Mushtaq, S., Vickers, A., Woodford, N. Activity of aztreonam/avibactam against metallo-β-lactamase-producing Enterobacterales from the UK: Impact of penicillin-binding protein-3 inserts and CMY-42 β-lactamase in *Escherichia coli*. *International journal of antimicrobial agents* 2023; 61(5): 106776.
146. Pfizer. A Prospective, Randomized, Open-Label, Comparative Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Aztreonam-Avibactam (ATMAVI) and Best Available Therapy for the Treatment of Serious Infections due to Multi-Drug Resistant Gram-Negative Bacteria Producing Metallo- β-Lactamase (MBL). Study Number: C3601009; Final Full Clinical Study Report. Stand: 30.06.2023. 2023.

147. Pfizer. A Phase 3 Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label, Central Assessor Blinded, Parallel Group, Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Aztreonam Avibactam (ATM-AVI) ± Metronidazole (MTZ) Versus Meropenem ± Colistin (MER ± COL) for the Treatment of Serious Infections due to Gram Negative Bacteria, Including Metallo  $\beta$ -Lactamase (MBL) Producing Multidrug Resistant Pathogens, for Which There are Limited or no Treatment Options. Study Number: C3601002 (D4910C00004); Final Full Clinical Study Report. Stand: 30.06.2023. 2023.

148. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48. Altersklasse  $\geq$  18 Jahre. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 26.04.2024]. 2019.

149. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – weitere Nebendiagnosen Z.22.3, Z22.8, Z22.9. Altersklasse  $\geq$  18 Jahre. Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2023.

150. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – weitere Nebendiagnosen Z.22.3, Z22.8, Z22.9. Altersklasse  $\geq$  18 Jahre. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2022.

151. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – weitere Nebendiagnosen Z.22.3, Z22.8, Z22.9. Altersklasse  $\geq$  18 Jahre. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2021.

152. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – weitere Nebendiagnosen Z.22.3, Z22.8, Z22.9. Altersklasse  $\geq$  18 Jahre. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2020.

153. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – weitere Nebendiagnosen Z.22.3, Z22.8, Z22.9. Altersklasse  $\geq$  18 Jahre. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2019.

154. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta<sup>®</sup>) - Modul 3A [online]. Stand: 22.04.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5754/2022\\_04\\_22\\_Modul3A\\_Ceftazidim\\_Avibactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5754/2022_04_22_Modul3A_Ceftazidim_Avibactam.pdf) [Zugriff: 05.07.2024]. 2022.

155. Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 – Abfrage Enterobacteriaceae-Infektion oder –Kolonisation [online]. Stand: 2024. URL: <https://survstat.rki.de> [Zugriff: 21.02.2024]. 2024.

156. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin - 19/2022. NRZ-Bericht 2021: Gramnegative Krankenhauserreger [online]. Stand: 12.05.2022. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/19\\_22.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/19_22.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 05.03.2024]. 2022.

157. Schultze, T., Hogardt, M., Velázquez, E. S., Hack, D., Besier, S. et al. Molecular surveillance of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in Ukrainian patients, Germany, March to June 2022. Euro Surveill 2023; 28(1).

158. Statistisches Bundesamt (Destatis). Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2023: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0040&bypass=true&levelindex=1&levelid=1619682438765#abreadcrumb> [Zugriff: 02.07.2024]. 2024.

159. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. Stand: 07.05.2024. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf) [Zugriff: 02.07.2024]. 2024.

160. PFIZER PHARMA GmbH. Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Emblaveo. 2024.

### 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 3-21 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 3-14 bis 3-21 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 6 Std.	1	5- 14 Tage <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund des Patient:innen. Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI, cUTI und HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen wird hier eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angelegt [1].</p> <p>ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; SGB: Sozialgesetzbuch.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

ATM-AVI steht als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Die Infusionslösung (100 ml) wird kontinuierlich über 3 Stunden intravenös verabreicht. Die Behandlung sollte alle 6 Stunden wiederholt werden. Gemäß Fachinformation ist die Behandlungsdauer und -anzahl abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen bzw. der Pathogene und dem klinischen Befund der zu behandelnden Person. Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI, cUTI und HAP/VAP wird hier eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angenommen [1].

Es wird empfohlen, ATM-AVI für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten anzuwenden. [1].



Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 6 Std.	5-14 Tage <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>A: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund des Patient:innen. Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI, cUTI und HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen wird hier eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angelegt [1].</p>			
ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia);			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	5-14 Tage	Initialdosis: 2,0g/0,67 g  Erhaltungsdosis: 1,5g/0,5g	Initialdosis: 2 Durchstechflaschen á 1,5g/0,5g <sup>a,b</sup>  Erhaltungsdosis: 19 Durchstechflaschen á 1,5g/0,5g bis 55 Durchstechflaschen á 1,5g/0,5g bis <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
a: Berücksichtigung von Verwurf, da jede Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch gedacht ist. b: Verbrauch Durchstechflaschen ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam, SGB: Sozialgesetzbuch;				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).*

ATM-AVI wird gemäß Fachinformation für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen mit einer einmaligen Initialdosierung von 2 g Aztreonam und 0,67 g Avibactam als dreistündige Infusion gestartet und anschließend 5 – 14 Tage alle 6 Stunden als Infusion von 1,5g Aztreonam und 0,5 g Avibactam verabreicht [1]. Daraus ergibt sich an Tag 1 ein Verbrauch von 5 Durchstechflaschen (2 Durchstechflaschen für die Initialdosis gefolgt von 3 weiteren Durchstechflaschen über Tag 1 für die Erhaltungsdosis) sowie ein Verbrauch von jeweils

4 Durchstechflaschen pro Tag für die Erhaltungsdosis an allen anderen Tagen. Dies entspricht bei einer Behandlungsdauer von 5 bis 14 Tagen einem Gesamtverbrauch von 21 bis 57 Durchstechflaschen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
ATM-AVI	2.350,25 € <sup>a</sup> Emblaveo Pulver 1,5g/0,5g (10 Durchstechflaschen) PZN: 19222855	2.350,25 € <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.		
Stand: August 2024		
a: Klinik-Einkaufspreis inklusive 19 % Mehrwertsteuer.		
ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch;		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

ATM-AVI ist ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen und wird daher nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben. Der Einkaufspreis von einer Packung mit 10 Durchstechflaschen à 1,5g/0,5g ATM-AVI für Kliniken beträgt inklusive 19 % Mehrwertsteuer 2.350,25 €.

### 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 3-18 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 3-18: 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:in pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Keine	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

In der Fachinformation von ATM-AVI wird keine regelhafte Anwendung von zusätzlichen Behandlungen im Zusammenhang mit der Therapie von ATM-AVI beschrieben. Somit fallen in der Regel keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Allerdings sind bei vermuteter oder bestätigter Beteiligung von grampositiven Erregern oder von gramnegativen Erregern, für die keine Wirksamkeit von ATM/AVI zu erwarten ist, am Infektionsprozess, entsprechende Kombinationstherapien anzuwenden. Insoweit zusätzliche Leistungen der GKV im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels ATM-AVI notwendig sind, werden diese als Bestandteil der Fallpauschalen nach den entsprechenden aG-DRG von den behandelnden Kliniken erbracht und von den Krankenkassen erstattet. Leistungen der Krankenhäuser werden damit - weitestgehend unabhängig vom patientenindividuellen Leistungsrahmen - pauschal vergütet. Zusätzliche Ausgaben fallen für die Krankenkassen nur an, wenn für dieses Arzneimittel eine zusätzliche Vergütung rechtlich möglich ist. Dies setzt voraus, dass für das Arzneimittel einem NUB-Antrag stattgegeben oder ein Zusatzentgelt auf Bundesebene oder auf Krankenhausebene vereinbart wird. Dies ist bei ATM-AVI nicht der Fall. Folglich werden die zusätzlich anfallenden Leistungen bei der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel ATM-AVI in der Klinik im Rahmen der entsprechenden aDRG abgerechnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (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 3-20: 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:in pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Keine	0,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.			
ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: 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:in pro Jahr in € <sup>a,b</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro <sup>a,b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
ATM-AVI	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	4.935,53 €-13.396,43 €	0,00 €	0,00 €	4.935,53 €-13.396,43 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.					
a: Ausgehend von einem Behandlungszyklus pro Jahr und auf Grundlage des Klinik-Einkaufspreises inklusive 19 % Mehrwertsteuer b: Die Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch gedacht [1] und es kann deshalb pro Gabe zu Verwurf kommen. Da es sich um eine stationäre Behandlung handelt, wird angenommen, dass die noch ungeöffneten Durchstechflaschen einer angebrochenen Packung weiterverwendet werden können und an dieser Stelle kein Verwurf entsteht.					
ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch.					

### 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.*

ATM-AVI erfüllt die Kriterien des RKI und des BfArM zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt [2]. Damit ist durch den G-BA-Bescheid zum Reservestatus offiziell für Deutschland bestätigt, dass ATM-AVI in der klinischen Praxis nur für die begrenzte Behandlungssituation mit aeroben, gramnegativen, multiresistenten Erregern eingesetzt werden soll, die das Reserveantibiotikum ATM-AVI bedürfen. Entsprechend dieser Einstufung sowie unter Berücksichtigung geltender Leitlinien, wird ATM-AVI in der klinischen Praxis nur streng restriktiv und im Rahmen von ABS-Programmen eingesetzt. Dies fordert auch die deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“, in der Strategien und Aktivitäten im Rahmen der Anwendung von ABS-Programmen beschrieben werden (siehe hierzu auch Abschnitte 3.4.5) [3].

ATM-AVI als Reserveantibiotikum für komplizierte Infektionen ist für die stationäre Therapie vorgesehen. ATM-AVI wird daher ausschließlich als Klinikpackung und nur über Krankenhausapotheken oder krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben.

Medizinische Gründe für die Nicht-Behandlung von Patient:innen mit ATM-AVI sind durch die Kontraindikationen gegeben. Diese sind Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, sowie vorausgegangene schwere Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Art von Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme) [1].

In der pivotalen Studie REVISIT, in der Patient:innen mit Infektionen aufgrund multiresistenter Erreger enthalten waren, brachen 3,6 % der Patient:innen unter einer Therapie mit ATM-AVI die Therapie ab [4]. Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit ATM-AVI im Versorgungsalltag existieren jedoch nicht, sodass hierzu keine Angaben gemacht werden können [1].

Daten zu Patientenpräferenzen unter einer Therapie mit ATM-AVI im Versorgungsalltag liegen nicht vor.

ATM-AVI wird als Reserveantibiotikum nur im Ausnahmefall, d. h. bei Verdacht auf oder bestätigtem Vorliegen einer Infektion, verursacht durch multiresistente Erreger, eingesetzt, für die ATM-AVI eine Wirksamkeit zeigt. Bei Vorliegen bestimmter Faktoren gemäß einer patientenindividuellen Therapie können eventuell auch andere antibiotische Therapien statt



ATM-AVI eingesetzt werden. Die Anwendung soll streng kontrolliert und im Rahmen von ABS-Programmen zur Erhaltung seiner Wirksamkeit und der Vermeidung von Resistenzentwicklung, überwacht werden (siehe Abschnitt 3.2) [5, 6].

Daher kommt ATM-AVI nur bei einem Teil der Zulassungspopulation zum Einsatz, d. h. nur bei einem Teil der Erwachsenen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen.

*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.*

Durch Therapieabbrüche und Kontraindikationen werden keine wesentlichen Änderungen in den Jahrestherapiekosten bezüglich der erwarteten Versorgungsanteile erwartet. Da nur ein Teil der Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen mit ATM-AVI behandelt wird, ist auf die Zulassungspopulation bezogen von deutlich geringeren Gesamttherapiekosten pro Jahr auszugehen.

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

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

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

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

Die Angaben aus diesem Abschnitt beruhen auf der Fachinformation zu ATM-AVI. Die Kosten für Abschnitt 3.3.3 wurden gemäß Herstellerangaben gelistet.

Die Berechnung der Kosten kann der beigelegten Datei entnommen werden [7].

### 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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.pfizerpro.de/files/Emblaveo-15g05g-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionslsung.pdf> [Zugriff: 16.07.2024]. 2024.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam. Stand: 04.04.2024. 2024.

3. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018 [online]. Stand: 31.01.2019. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011\\_S3\\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus\\_2020-02-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.

4. Pfizer. A Phase 3 Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label, Central Assessor Blinded, Parallel Group, Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Aztreonam Avibactam (ATM-AVI) ± Metronidazole (MTZ) Versus Meropenem ± Colistin (MER ± COL) for the Treatment of Serious Infections due to Gram Negative Bacteria, Including Metallo  $\beta$ -Lactamase (MBL) Producing Multidrug Resistant Pathogens, for Which There are Limited or no Treatment Options. Study Number: C3601002 (D4910C00004); Final Full Clinical Study Report. Stand: 30.06.2023. 2023.

5. World Health Organization (WHO). The selection and use of essential medicines (2023). Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2023 (including the 23rd WHO Model List of Essential Medicines and the 9th WHO Model List of Essential Medicines for Children) [online]. Stand: 22.04.2024. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240089266> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

6. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines - 23st List [online]. Stand: 26.07.2023. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.

7. PFIZER PHARMA GmbH. Berechnung der Kosten für Emblaveo. 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 Abschnitte zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von ATM-AVI entnommen [1].

#### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

Es wird empfohlen, Emblaveo für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten anzuwenden.

#### ***Dosierung***

*Dosierung bei Erwachsenen mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min*

Tabelle 3-22 zeigt die empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) >50 ml/min. Auf eine einmalige Aufsättigungsdosis folgen Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall beginnen.

Tabelle 3-22: Empfohlene intravenöse Dosierung nach Art der Infektion bei erwachsenen Patienten mit CrCl<sub>a</sub> > 50 ml/min

Art der Infektion	Dosis Aztreonam/ Avibactam		Infusionsdauer	Dosierungsintervall	Dauer der Behandlung
	Aufsättigung	Erhaltung			
cIAI <sup>b</sup>	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	5 – 10 Tage
HAP, einschließlich VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	7 – 14 Tage
cUTI, einschließlich Pyelonephritis	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	5 – 10 Tage
Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	Die Dauer hängt vom Infektionsort ab und kann bis zu 14 Tage fortgesetzt werden

<sup>a</sup> Mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnet.  
<sup>b</sup> Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl > 50 bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tabelle 3-23 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen für Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min. Auf eine einmalige Aufsättigungsdosis folgen Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall beginnen.

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosierung für Patienten mit einer geschätzten CrCl  $\leq 50$  ml/min

Geschätzte CrCl (ml/min) <sup>a</sup>	Dosis Aztreonam/ Avibactam <sup>b</sup>		Infusionsdauer	Dosierungsintervall
	Aufsättigung	Erhaltung		
> 30 bis $\leq 50$	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden
> 15 bis $\leq 30$	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 Stunden	Alle 8 Stunden
$\leq 15$ ml/min, unter intermittierender Hämodialyse <sup>c,d</sup>	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 Stunden	Alle 12 Stunden

<sup>a</sup> Mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnet.  
<sup>b</sup> Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischer Modellierung und Simulation.  
<sup>c</sup> Sowohl Aztreonam als auch Avibactam werden durch Hämodialyse entfernt. An Hämodialyse-Tagen sollte Emblaveo nach Beendigung der Hämodialyse verabreicht werden.  
<sup>d</sup> Aztreonam/ Avibactam sollte nicht bei Patienten mit einer CrCl  $\leq 15$  ml/min angewendet werden, es sei denn, es wird eine Hämodialyse oder eine andere Form der Nierenersatztherapie eingeleitet.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird eine engmaschige Überwachung der geschätzten Kreatinin-Clearance empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Empfehlungen zur Dosisanpassung für Patienten zu geben, die sich einer anderen Nierenersatztherapie als einer Hämodialyse unterziehen (z. B. kontinuierliche venovenöse Hämofiltration oder Peritonealdialyse). Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT) erhalten, benötigen eine höhere Dosis als Patienten unter Hämodialyse. Bei Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhalten, sollte die Dosis in Abhängigkeit von der CRRT-Clearance (CLCRRT in ml/min) angepasst werden.

#### *Leberfunktionseinschränkung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emblaveo bei Kindern und Jugendlichen  $< 18$  Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Art der Anwendung*

Intravenöse Anwendung. Emblaveo wird als intravenöse Infusion über 3 Stunden verabreicht. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

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

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Gruppe von Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme).

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

Vor Therapiebeginn sollte festgestellt werden, ob der Patient Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Aztreonam oder andere Beta-Lactam-Antibiotika in der Anamnese aufweist. Emblaveo ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen in der Anamnese schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Beta-Lactam-Antibiotika aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Zudem sollte Aztreonam/Avibactam bei Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen jeglicher Art gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle des Auftretens von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Emblaveo unverzüglich beendet werden und es sind geeignete Notfallmaßnahmen einzuleiten.

***Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird während der Behandlung mit Emblaveo eine engmaschige Überwachung empfohlen. Aztreonam und Avibactam werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, daher sollte die Dosis entsprechend dem Grad der Nierenfunktionsstörung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Nach der Anwendung von Aztreonam wurden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und im Zusammenhang mit einer Beta-Lactam-Überdosierung gelegentlich neurologische Folgeerkrankungen (z. B. Enzephalopathie, Verwirrtheit, Epilepsie, Bewusstseinsstörung, Bewegungsstörungen) berichtet (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (z. B. Aminoglykosiden) kann die Nierenfunktion nachteilig beeinflussen. Bei Patienten mit einer sich verändernden Nierenfunktion sollte die CrCl überwacht und die Dosis von Emblaveo entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Leberfunktionseinschränkung***

Bei der Anwendung von Emblaveo wurden erhöhte Leberenzyme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung wird während der Behandlung mit Emblaveo eine engmaschige Überwachung empfohlen.

***Limitationen der klinischen Daten***

Die Anwendung von Aztreonam/ Avibactam zur Behandlung von Patienten mit cIAI, HAP, einschließlich VAP, und cUTI, einschließlich Pyelonephritis, basiert auf Erfahrungen mit Aztreonam allein, pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen von Aztreonam/ Avibactam und auf begrenzten Daten aus der randomisierten klinischen Studie an 422 Erwachsenen mit cIAI oder HAP/VAP.

Die Anwendung von Aztreonam/ Avibactam zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen basiert auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen von Aztreonam/ Avibactam und auf begrenzten Daten aus der randomisierten klinischen Studie an 422 Erwachsenen mit cIAI oder

HAP/VAP (darunter 17 Patienten mit Carbapenem-resistenten [Meropenem-resistenten] Erregern, die mit Emblaveo behandelt wurden) sowie auf der randomisierten klinischen Studie an 15 Erwachsenen (darunter 12 Patienten, die mit Emblaveo behandelt wurden) mit schweren Infektionen aufgrund Metallo-Beta-Lactamase(MBL)-produzierender Gram-negativer Bakterien (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### *Wirkspektrum von Aztreonam/Avibactam*

Aztreonam hat eine geringe oder keine Wirkung gegen die meisten *Acinetobacter* spp., Grampositiven Erreger und Anaerobier (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation). Zusätzliche antibakterielle Wirkstoffe sollten angewendet werden, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.

Das inhibitorische Spektrum von Avibactam beinhaltet viele der Enzyme, die Aztreonam inaktivieren, einschließlich Beta-Lactamasen der Ambler-Klassen A und C. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen) und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren. Aztreonam ist im Allgemeinen stabil gegenüber einer Hydrolyse durch Enzyme der Klasse B (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### *Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö*

Im Zusammenhang mit Aztreonam wurde über *Clostridioides (C.) difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) und pseudomembranöse Kolitis berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine Diarrhö während oder nach der Anwendung von Emblaveo auftritt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es sollte ein Abbruch der Behandlung mit Emblaveo und die Einleitung einer spezifischen Therapie gegen *C. difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht verabreicht werden.

#### *Nicht-empfindliche Erreger*

Die Anwendung von Emblaveo kann ein übermäßiges Wachstum nicht-empfindlicher Erreger zur Folge haben, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erforderlich machen kann.

#### *Verlängerung der Prothrombinzeit/erhöhte Wirkung oraler Antikoagulanzen*

Bei Patienten, die Aztreonam erhalten, wurde eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei der gleichzeitigen Verschreibung oraler Antikoagulanzen ist eine geeignete Überwachung durchzuführen und die Dosis bei Bedarf anzupassen, um den gewünschten Grad an Antikoagulation aufrecht zu erhalten.

#### *Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen*

Während der Behandlung mit Aztreonam kann es zur Entwicklung eines positiven direkten oder indirekten Coombs-Tests (direkter oder indirekter Antiglobulintest) kommen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält ca. 44,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Emblaveo kann mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6). Dies sollte im Hinblick auf die Gesamt-Natriummenge aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

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

Aztreonam und Avibactam sind *in-vitro* Substrate der organischen Anionentransporter OAT1 und OAT3 was zur aktiven Aufnahme aus dem Blutkompartiment beitragen und damit die Ausscheidung über die Nieren beeinflussen kann. Probenecid (ein potenter OAT-Inhibitor) inhibiert die Aufnahme von Avibactam *in-vitro* um 56 % bis 70 % und hat daher bei gleichzeitiger Gabe das Potenzial, die Eliminierung von Avibactam zu verändern. Da keine klinische Studie zu Wechselwirkungen von Aztreonam/ Avibactam und Probenecid durchgeführt wurde, wird die gleichzeitige Anwendung zusammen mit Probenecid nicht empfohlen.

Aztreonam wird nicht über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. *In-vitro* zeigte Avibactam innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereichs keine signifikante Inhibition von Cytochrom-P450-Enzymen und keine Cytochrom-P450-Induktion. *In-vitro* bewirkt Avibactam innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereichs keine Inhibition der wichtigsten renalen oder hepatischen Transporter; daher wird das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen durch diese Mechanismen als gering betrachtet.

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

#### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Aztreonam oder Avibactam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Aztreonam ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Tierexperimentelle Studien mit Avibactam haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt ohne den Nachweis teratogener Auswirkungen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aztreonam/Avibactam sollte während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden und wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind überwiegt.

#### ***Stillzeit***

Aztreonam wird in Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden, die unter 1 % der gleichzeitig bei der Mutter festgestellten Serumspiegel liegen. Es ist nicht bekannt, ob Avibactam in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.



Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Aztreonam/Avibactam verzichtet werden soll / die Behandlung mit Aztreonam/Avibactam zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Aztreonam/ Avibactam auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien mit Aztreonam oder Avibactam geben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Es können Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl) auftreten, die möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

Eine Überdosierung kann Enzephalopathie, Verwirrtheit, Epilepsie, Bewusstseinsstörungen und Bewegungsstörungen verursachen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Falls notwendig, können Aztreonam und Avibactam teilweise durch Hämodialyse entfernt werden. Während einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung wird die Aztreonam-Dosis zu 38 % und die Avibactam-Dosis zu 55 % entfernt.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Anhang II B/C der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von ATM-AVI entnommen [2].

**Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) (siehe 3.4.1).

**Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen*****Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)***

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (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.*

Nicht zutreffend.

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

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

Ein Annex IV zum EPAR von ATM-AVI liegt nicht vor. Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden Anhang II D der SmPC (EPAR – Product Information) von ATM-AVI entnommen [2].

**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.*

Nicht zutreffend.

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

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

Der RMP benennt die im Folgenden aufgeführten Risiken und entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung [3].

#### **Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen**

Wichtige Risiken von ATM-AVI sind Risiken, die spezielle Risikomanagementaktivitäten zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potentiell betrachtet werden. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die hinreichende Belege für einen Zusammenhang mit der Anwendung von ATM-AVI vorliegen.

Potentielle Risiken sind Bedenken, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang aber bisher noch nicht erwiesen ist und weiterer Bewertung bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch erhoben werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-24: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	Keine
<b>Fehlende Information</b>	Keine

ATM und AVI sind bekannte Wirkstoffe mit bekannten Sicherheitsprofilen. Die vorgelegten klinischen Sicherheitsdaten werfen keine neuen Sicherheitsbedenken für die Kombination auf.

Es wird darauf hingewiesen, dass für die Kombination CAZ/AVI in fester Dosierung folgende Sicherheitsbedenken bestehen:

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken für die Kombination CAZ/AVI in fester Dosierung

Wichtige identifizierte Risiken	<i>C. difficile</i> -assoziierte Diarrhoe Anaphylaxie und andere Überempfindlichkeitsreaktionen
Wichtige potentielle Risiken	Superinfektion (bakteriell oder pilzbedingt) Entwicklung bakterieller Resistenz
Fehlende Information	Exposition während der Stillzeit Exposition während der Schwangerschaft Vorbestehende erhebliche Beeinträchtigung der Leberfunktion Vorbestehende schwere Nierenschädigung einschließlich Erfahrung mit Hämodialyse/Peritonealdialyse und anderen Nierenersatztherapien Exposition immungeschwächter Personen

### Pharmakovigilanz-Plan

Zu den routinemäßigen Aktivitäten zur Erkennung von Signalen für ATM-AVI gehören die routinemäßige und spezifische Überprüfung von unerwünschten Ereignissen im Einklang mit den AESI.

Sowohl für Avibactam/Ceftazidim als auch für Aztreonam sind keine zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten laufend. Es sind keine zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Emblaveo erforderlich.

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Mit dem Bescheid vom 04.04.2024 hat der G-BA den Status von ATM-AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt [4].

Im AWG „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ ist die tatbestandliche

Voraussetzung, dass der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt, dadurch erfüllt, dass gemäß den Feststellungen der Fachinformation die Zulassung auf Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten beschränkt ist [4]. Die Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation (gemäß CPMP/EWP/558/95 Rev. 3) für die Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen ist für ATM/AVI gegeben. Dementsprechend ist über den Text in der Fachinformation die strenge Indikationsstellung geregelt. Die Einstufung als Reserveantibiotikum wird nicht indikationsbezogen, sondern erregerspezifisch vorgenommen. Daher bezieht sich der Beschluss des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels auf das Arzneimittel und dessen Einsatz insgesamt [5].

Die Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen (Abschnitt 4.1. der Fachinformation) [1]. Demnach soll ATM-AVI entsprechend Leitlinien als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden. Die deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“ beschreibt Strategien und Aktivitäten von ABS-Programmen [6].

Die Verschreibung von ATM-AVI ist auf Ärzte beschränkt, die über infektiologische Erfahrung verfügen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) [1].

Entsprechend den Anforderungen aus den Abschnitten 4.1 und 4.2 der Fachinformation unterliegt ATM-AVI einer strengen Indikationsstellung. Bei einer Therapieentscheidung wird daher entsprechend geprüft, ob eine Behandlung mit ATM-AVI in Betracht kommt. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird ATM-AVI entsprechend den Grundsätzen des ABS in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger. ATM-AVI darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung basieren auf der Fachinformation, der SmPC und dem EPAR sowie den darin enthaltenen Informationen zum RMP, der für die Überwachung der Behandlung mit ATM-AVI implementiert ist.

### 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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.pfizerpro.de/files/Emblaveo-15g05g-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionslsung.pdf> [Zugriff: 16.07.2024]. 2024.

2. Pfizer Europe MA EEIG. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS [online]. Stand: 04.2024. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240422162367/anx\\_162367\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240422162367/anx_162367_de.pdf) [Zugriff: 05.05.2024]. 2024.

3. European Medicines Agency (EMA). Emblaveo: EPAR Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/006113/0000 [online]. Stand: 21.03.2024. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emblaveo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emblaveo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam. Stand: 04.04.2024. 2024.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung des fünften Kapitels – Verfahren zur Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) wegen Reservestatus – Reserveantibiotikum [online]. Stand: 01.04.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7430/2021-04-01\\_VerfO\\_Reserveantibiotikum\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7430/2021-04-01_VerfO_Reserveantibiotikum_TrG.pdf) [Zugriff: 25.02.2024]. 2021.

6. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018 [online]. Stand: 31.01.2019. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011\\_S3\\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus\\_2020-02-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.

### 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 3-26 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 3-26 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 3-26: 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)
-	-	-	-

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

Die Fachinformation von ATM-AVI hat den Stand April 2024 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, 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 3-26 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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.pfizerpro.de/files/Emblaveo-15g05g-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionslsung.pdf> [Zugriff: 16.07.2024]. 2024.