

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Meropenem/Vaborbactam (Vaborem)*

Berlin-Chemie AG/ Menarini

### **Modul 3B**

*Behandlung des komplizierten Harnwegsinfekts (cUTI)  
einschließlich Pyelonephritis bei Erwachsenen*

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

Stand: 31.10.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
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 .....	40
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	57
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	72
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	72
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	74
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	77
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	97

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klinische Präsentation von Zystitis (ZY), Pyelonephritis (PN) und Urosepsis (US) und Einteilung des Schweregrads.....	16
Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften mit Fokus auf <i>Enterobacterales</i> .....	23
Tabelle 3-3: Empfehlungen zur empirischen parenteralen Antibiotika-Initialtherapie bei Harnwegsinfektionen und akuter Pyelonephritis (Antibiotika nach Gruppen).....	31
Tabelle 3-4: Therapieempfehlung bei Carbapenem-resistenten <i>Enterobacterales</i> .....	32
Tabelle 3-5: Übersicht der diagnostizierten Infektionen mit 4MRGN in den Jahren 2019 bis 2023 bei der Bevölkerung $\geq 18$ Jahre in Deutschland (aufgeteilt nach Einzeldiagnosen) ..	45
Tabelle 3-6: Übersicht der Einzeldiagnosen für einbezogene UTI .....	47
Tabelle 3-7: Übersicht der diagnostizierten cUTI-Infektionen mit 4MRGN in den Jahren 2019 bis 2023 bei der Bevölkerung $\geq 18$ Jahre in Deutschland (aufgeteilt nach Einzeldiagnosen) .....	49
Tabelle 3-8: Entwicklung der Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern nach RKI und InEK-Datenbrowser in den Jahren 2018 bis 2022 .....	52
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz mit 4MRGN-Infektionen in Verbindung mit UTI in den Jahren 2024-2029 der der Bevölkerung $\geq 18$ Jahre in Deutschland.....	53
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	54
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit 4MRGN-Infektionen in Verbindung mit cUTI in Deutschland, die für eine Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam in Frage kommen.....	55
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	56
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	73
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	77
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	78
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	79

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	79
Tabelle 3-21: Empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) $\geq 40$ ml/min <sup>1</sup> .....	84
Tabelle 3-22: Empfohlene intravenöse Dosen für Patienten mit einer CrCl $\leq 39$ ml/min.....	85
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	96

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Einteilung von Harnwegsinfektionen (UTI) in unkomplizierte und komplizierte UTI.....	14
Abbildung 3-2: Die Klassifizierung von Harnwegsinfektionen gemäß ESIU .....	17
Abbildung 3-3: Klassifizierung der $\beta$ -Lactamasen/Carbapenemasen nach Ambler basierend auf ihrer zentralen katalytischen Domäne.....	25
Abbildung 3-4: Die sechs häufigsten Carbapenemasen bei <i>Enterobacterales</i> im zeitlichen Verlauf 2013-2022 .....	29
Abbildung 3-5: Weltweite Resistenzraten von <i>Klebsiella pneumoniae</i> gegen Carbapeneme .....	41
Abbildung 3-6: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für cUTI-Infektionen mit 4MRGN .....	42

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3GCR	Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation
3MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 3 Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
ABS	Antibiotic Stewardship
ACT	AmpC-Typ $\beta$ -Lactamase
AmpC	Ampicillinase C
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAT	Bestverfügbare Therapie
BfArM	Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
BM-DM	Benchmarking von >200 Krankenhäusern in einer repräsentativen Stichprobe
CDC	Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention (Centers for Disease Control and Prevention)
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektion (complicated Intraabdominal Infection)
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMY	Cephامycin-hydrolysierende $\beta$ -Lactamase
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CR	Carbapenem-Resistenz
CRE	Carbapenem-resistente <i>Enterobacterales</i>
CTX-M	Cefotaxim-hydrolysierende $\beta$ -Lactamase-München
cUTI	Komplizierter Harnwegsinfekt (complicated Urinary Tract Infection)
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
Destatis	Deutsches Statistik Informationssystem
DNA	Desoxyribonukelinsäure
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EAU	European Association of Urology
ECDC	Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (European Centre for Disease Prevention and Control)
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Extended Spectrum $\beta$ -Lactamasen
ESIU	Europäischen Sektion für Infektionen in der Urologie (European Section of Infection in Urology)
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (end-stage renal disease)
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EU-JAMRAI	European Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections
FOX	Plasmid-vermittelte Klasse C $\beta$ -Lactamase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBS	Gruppe B Streptococcus
GES	Guayana extended-spectrum $\beta$ -Lactamase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
ICD-10	Internationale Klassifikation für Krankheiten, Revision 10 (International Classification of Diseases 10th Revision)
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation für Krankheiten, Revision 10, deutsche Modifikation (International Classification of Diseases 10th Revision, German Modification)
ICUD	International Consultation on Urological Diseases
IDSA	Infectious Diseases Society of America
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IMI	Imipenem-hydrolysierende $\beta$ -Lactamase
IMP	Imipenem-hydrolysierende Carbapenemase
IU	International Unit
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KPC	<i>Klebsiella-pneumoniae</i> -Carbapenemase

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MALDI-TOF	Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung (MALDI) mit der Flugzeitanalyse (engl. time of flight, TOF)
MDR	multidrug-resistant
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus epidermidis</i> MRSE
NAK	Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee
NDM	Neu-Delhi-Metallo- $\beta$ -Lactamase
NRZ	Nationales Referenzzentrum (für gramnegative Krankenhauserreger)
OXA	Oxacillin-Carbapenemase/Oxacillinase
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
PaCO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> -Partialdruck
PBP	Transpeptidase (Penicillin-binding protein)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction)
PDR	pandrug-resistant
PN	Pyelonephritis
RF	Risikofaktoren
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstation
SGB	Sozialgesetzbuch
SHV	Sulphydrylvariante des TEM-Enzyms
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SME	<i>Serratia marcescens</i> -Enzym
spp.	Spezies
TEM	Temoneira Klasse A $\beta$ -Lactamase mit erweitertem Spektrum

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UPEC	uropathogene <i>E. coli</i>
US	Urosepsis
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator-associated Pneumonia)
VIM	Verona Integron-kodierte Metallo- $\beta$ -Lactamase
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	World Health Organization
XDR	extensively drug-resistant
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZY	Zystitis

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Mit dem Beschluss vom 07.03.2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Einstufung von Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum bestätigt [1]. Der Zusatznutzen gilt somit als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen gemäß § 35a Abs. 1c SGB V nicht vorgelegt werden. Die Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt demnach.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Grundlage ist der Beschluss des G-BA zur Einstufung von Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum [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), 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. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6498/2024-03-07\\_AM-RL-XII\\_Meropenem-Vaborbactam\\_2023-R-004.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6498/2024-03-07_AM-RL-XII_Meropenem-Vaborbactam_2023-R-004.pdf), [Aufgerufen am: 18.04.2024]. 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.*

Meropenem/Vaborbactam (Vaborem) ist unter anderem zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfekte (cUTI) einschließlich Pyelonephritis bei Erwachsenen zugelassen [1].

Harnwegsinfektionen (Urinary Tract Infection, UTI) zählen sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich zu den häufigsten bakteriellen Infektionen, die für einen großen Anteil der Antibiotikaverwendung verantwortlich sind [2]. Jährlich sind weltweit ca. 150 Mio. Menschen betroffen. Dabei ist die klinische Ausprägung heterogen und reicht von gutartigen, häufig selbst limitierenden, unkomplizierten Infektionen bis hin zu komplizierten Infektionen mit potentiell lebensbedrohlichen Verläufen wie schwerer Urosepsis [3, 4].

Unter dem Begriff Harnwege werden verschiedene miteinander verbundene anatomische Strukturen zusammengefasst, die sich von den Nierenpapillen bis zur Mündung der Harnröhre erstrecken und die den Urin sammeln, speichern (Nierenkelche, Nierenbecken, Harnblase) und ableiten (Harnleiter, Harnröhre). Alle Strukturen können durch Bakterien, in selteneren Fällen auch durch Viren, Pilze und Parasiten infiziert werden. Sofern nicht deutlich gemacht werden soll, dass bestimmte Strukturen, wie z. B. die Harnröhre (Urethritis) oder die Harnblase (Zystitis) am Infektionsgeschehen beteiligt sind, wird der Begriff Harnwegsinfektion immer dann genutzt, wenn ein oder mehrere Abschnitte der Harnwege von einer Infektion betroffen sind. Der Begriff Harnwegsinfektion trägt auch dem Umstand Rechnung, dass sich die Erreger und damit das Infektionsgeschehen entlang der verbundenen Strukturen ausbreiten können. So kann sich beispielsweise eine Nierenbeckenentzündung (Pyelonephritis) in Folge einer Zystitis entwickeln (ascendierende Harnwegsinfektion). Ebenso sind bei einem Erregereintritt über die Niere auch absteigende bzw. hämatogen-descendierende Infektionen möglich [5, 6]. Prinzipiell können UTI in jedem Teil des Harntraktes auftreten, einschließlich Harnröhre (Urethritis), Harnblase (Zystitis), Harnleiter (Ureteritis) und der Nieren (Pyelonephritis).

UTI werden klinisch in komplizierte und unkomplizierte Infektionen unterteilt (siehe Abbildung 3-1). Während Patienten mit unkomplizierten UTI keine bekannten Risikofaktoren aufweisen, liegen im Falle von komplizierten UTI (cUTI) Risikofaktoren vor, bei denen Erreger vermutlich schwerer zu eradikieren sind und diese Patienten anfälliger für entsprechende Infektionen machen. Dabei handelt es sich entweder um Faktoren, die einerseits direkt mit dem Harntrakt assoziiert sind, wie Harnobstruktion und Harnverhalt durch neurologische

Erkrankungen, Nierenversagen und Nierentransplantation [7, 8]. Andererseits können Nierenerkrankungen bzw. nicht urogenitalen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, maligne Grunderkrankungen oder Immunsuppression, Schwangerschaft oder Fremdkörper wie Konkremente, Dauerkatheter oder anderes Drainagezubehör vorliegen [4, 8].

Ferner wird nach Infektionen des unteren Harntraktes (Zystitis) und des oberen Harntraktes (Pyelonephritis) unterschieden. Diese Differenzierung wird mit dem Ziel vorgenommen, Infektionen mit gutartigem, selbst limitierendem Verlauf von solchen mit einer höheren Rezidiv- oder Progressionswahrscheinlichkeit zu unterscheiden.

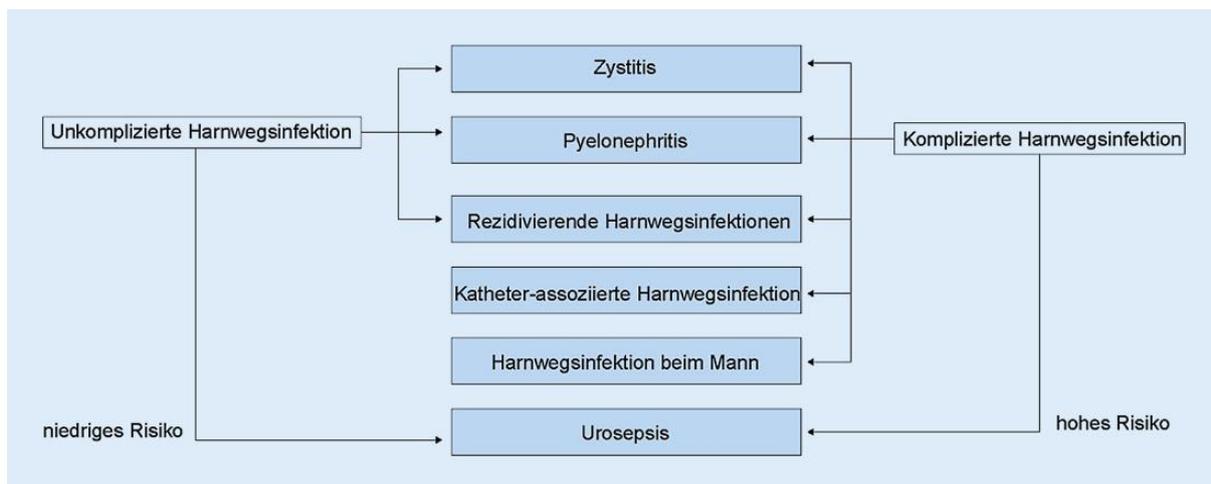


Abbildung 3-1: Einteilung von Harnwegsinfektionen (UTI) in unkomplizierte und komplizierte UTI

Quelle: Kranz et al., 2020 [4]

### Klassifizierung von Harnwegsinfektionen

Die Klassifizierung von Harnwegsinfektionen ist grundlegend für klinische Entscheidungen, einschließlich der Therapie. Traditionell werden Harnwegsinfektionen auf der Grundlage klinischer Symptome, Laborwerte und mikrobiologischer Befunde klassifiziert und in der Regel in unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen sowie in Hinsicht auf das Risiko für eine Urosepsis unterschieden.

Die European Section of Infection in Urology (ESIU), als Teil der European Association of Urology (EAU) hat in Zusammenarbeit mit dem International Consultation on Urological Diseases (ICUD) und weiteren Fachgesellschaften eine aktuelle Klassifizierung der Harnwegsinfektionen erarbeitet, die die heterogenen Faktoren für eine komplizierte Infektion und das Risiko für einen schweren Verlauf abbildet [3, 4]. Diese Klassifizierung unterscheidet in symptomatische Harnwegsinfektionen, klassifiziert als Zystitis, Pyelonephritis und Urosepsis, wobei Urethritis und Infektionen der akzessorischen Drüseninfektionen beim Mann (Adnexitis beim Mann, z. B. Prostatitis) separat betrachtet werden. Die vorgeschlagene Schweregradskala basiert auf der klinischen Präsentation (siehe Tabelle 3-1) [9]. Bei der klinischen Präsentation sollte der Infektionsfokus festgestellt werden. Harnwegsinfektionen

werden in Zystitis, Pyelonephritis und Urosepsis unterteilt, wobei das Urosepsis-Syndrom die schwerste Form ist und die Pyelonephritis schwerer als die Zystitis ist. [3, 4].

Tabelle 3-1: Klinische Präsentation von Zystitis (ZY), Pyelonephritis (PN) und Urosepsis (US) und Einteilung des Schweregrads

Akronym	Klinische Diagnose	Klinische Symptome	Schweregrad
ZY-1	Zystitis	- Dysurie, Pollakisurie, Drangbeschwerden, suprapubische Schmerzen - teilweise unspezifische Symptome	1
PN-2	milde und mäßig ausgeprägte Pyelonephritis	- Fieber, Flankenschmerzen, Flankenkopfschmerz - mit oder ohne Symptome einer ZY	2
PN-3	Schwere Pyelonephritis	wie PN-2 - zusätzlich Übelkeit/Erbrechen - mit oder ohne Symptome einer ZY	3
US-4	Urosepsis (einfach) <sup>1</sup>	- Temperatur > 38°C oder < 36°C - Herzfrequenz > 90/min - Atemfrequenz > 20/min oder - PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg (< 4,3 kPa) - Leukozyten: > 12000/mm <sup>3</sup> oder < 4000/mm <sup>3</sup> oder ≥ 10% unreife Formen - mit oder ohne Symptome einer ZY oder PN	4
US-5	schwere Urosepsis <sup>1</sup>	- wie US-4 - zusätzlich assoziiert mit Organdysfunktionen, Hypoperfusion oder Hypotension - Hypoperfusion und Perfusionsveränderungen können sich z. B. durch eine Laktatazidose, Oligurie oder akute mentale Veränderungen darstellen.	5
US-6	uroseptischer Schock <sup>1</sup>	- wie US-4 oder US-5 - Zusätzlich Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution sowie Hypoperfusion und Perfusionsveränderungen, die sich z. B. durch eine Laktatazidose, Oligurie oder akute mentale Veränderungen darstellen können. - Patienten unter Therapie mit inotropen oder vasopressorischen Medikamenten können auch nichthypotensiv sein, wenn Perfusionsveränderungen gemessen werden.	6
<p>Hypotension aufgrund Urosepsis ist definiert als systolischer Blutdruck &lt; 90 mmHg oder als eine Reduktion von &gt; 40 mmHg gegenüber dem Ausgangswert ohne andere Ursachen einer Hypotension.  <sup>1</sup> Urosepsis ist definiert als Sepsis ausgehend vom Urogenitaltrakt.            Abkürzungen: PN = Pyelonephritis; US = Urosepsis; ZY = Zystitis, PaCO<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>-Partialdruck            Quelle: Wagenlehner et al., 2014 [9]</p>			

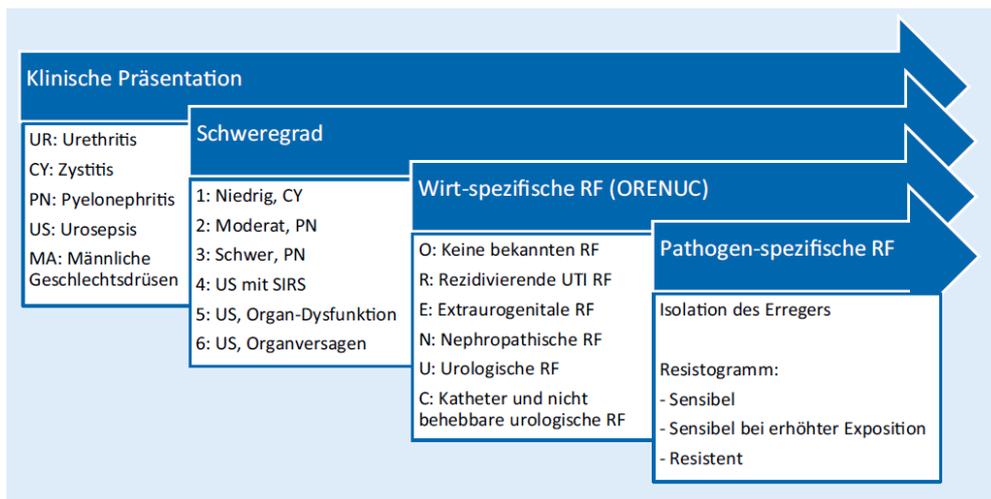


Abbildung 3-2: Die Klassifizierung von Harnwegsinfektionen gemäß ESIU

Abkürzungen: CY = Zystitis, PN = Pyelonephritis, US = Urosepsis, SIRS = Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, RF = Risikofaktoren

Quelle: Kranz et al., 2020 [4]

Zu den zentralen Funktionen des aktuellen Klassifikationssystems gehört die Einführung einer Schweregradeinstufung und Kategorisierung von Risikofaktoren, anstatt nur eine Bewertung auf Basis von Risikofaktoren durchzuführen. Zur Phänotypisierung der wirtsspezifischen Risikofaktoren wird ein weiteres System angewendet. Mittels des sogenannten ORENUC-Systems kategorisiert man das Risiko der Patienten in sechs Gruppen: O steht für keine bekannten Risikofaktoren (RF); R für das Risiko rezidivierender Harnwegsinfektionen, aber ohne Risiko für einen schwereren Ausgang; E für extraurogenitale Risikofaktoren; N für relevante nephropathische Erkrankungen; U für urologisch lösbare (vorübergehende) Risikofaktoren und C für permanente externe Harnkatheter und nicht gelöste urologische Risikofaktoren [4, 10].

Diese Klassifikation berücksichtigt auch pathogenspezifische Risikofaktoren (z. B. Isolation des Erregers, Antibiotikaempfindlichkeit), denn durch eine zunehmende Antibiotikaresistenz reduzieren sich die empirischen Behandlungs- und auch Heilungsraten. Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Klassifikation gemäß ESIU das einzige Klassifikationssystem unter einer Vielzahl von Systemen, welches die verschiedenen Formen der cUTI differenziert betrachtet. Das System bietet eine detaillierte Stratifizierung nach verschiedenen Risikofaktoren, dem Schweregrad und Verfügbarkeit wirksamer Behandlungsoptionen [3, 4].

### Symptomatik cUTI sowie Pyelonephritis

Hinsichtlich Symptomatik, Verlauf, Prognose, Diagnostik und Therapie stellen sich Harnwegsinfekte in Abhängigkeit von den betroffenen Strukturen heterogen dar. Beispielsweise weisen Schmerzen beim Wasserlassen, imperativer Harndrang, Pollakisurie und Schmerzen oberhalb der Symphyse auf eine Infektion der unteren Harnwege (Zystitis) hin, während ein Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) zu den klinischen Zeichen einer oberen Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) gehören [5].

Symptome einer unkomplizierten UTI umfassen akute schmerzhaft oder unangenehme Blasenentleerung, meist mit Stechen und Brennen (Dysurie), neu eingetretenes häufiges Wasserlassen in kleinen Mengen (Pollakisurie) und neu auftretende Schmerzen im Unterbauch (suprapubische Schmerzen). Unkomplizierte UTI betreffen in der Regel Patienten, die ansonsten gesund sind [3, 4, 8].

Kommen unspezifische, neu eintretende Symptome wie Reduktion oder Verschlechterung des Allgemeinzustands, unklares Fieber, Bauchschmerzen, Inkontinenz oder nächtliches Wasserlassen bzw. häufig auftretender nächtlicher Harndrang (Nykturie) dazu, kann dies auf eine (per Definition) cUTI hindeuten [4]. Ebenso können unter anderem klinische Symptome wie imperativer Harndrang, Schüttelfrost, Unwohlsein, Lethargie ohne andere erkennbare Ursache, veränderter mentaler Zustand, Flanken- und/oder Beckenschmerzen und Empfindlichkeit der Kostovertebralregion auf eine cUTI hinweisen [4]. Es kann sein, dass die Symptome einer cUTI insbesondere bei immunsupprimierten und/oder geriatrischen Patienten, Diabetikern, Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung und Patienten, die sich einer radikalen Zystoprostektomie mit Harnableitung unterzogen haben, fehlen können und/oder unspezifisch sind. Die klinische Ausprägung kann dementsprechend stark variieren [4].

Werden UTI nicht behandelt oder liegt ein therapierefraktäres UTI vor, kann dies zu einer Pyelonephritis führen. Bei der Pyelonephritis handelt es sich um eine Infektion des oberen Harntrakts mit Beteiligung des Nierenbeckens und Nierenparenchyms, insbesondere des Interstitiums und der Tubuli. Die Symptomatik umfasst hohes Fieber, Schüttelfrost, Schmerz eines oder beider Nierenlager, gastrointestinale Störungen und Symptome der Zystitis. Der Krankheitsverlauf ist in der Regel mild bis mittelschwer [11]. Letztendlich können diese Infektionen aber eine schwere bis lebensbedrohliche Urosepsis zur Folge haben [4].

### **Relevanz cUTI sowie Pyelonephritis**

In Deutschland gehören UTI zu den häufigsten nosokomialen Infektionen und werden in mehr als 60 % der Fälle mit Kathetern in Verbindung gebracht. Die Inzidenz von Bakteriurie (mit Bakterien infizierter Urin) in medizinischen Einrichtungen steigt mit jedem Tag nach dem Einsetzen des Katheters um 3-8 % pro Tag an; fast alle Patienten haben nach 30 Tagen nach der Katheterisierung eine Bakteriurie. Die meisten Episoden von Katheter-assoziierte Bakteriurie sind asymptomatisch und bedürfen in der Regel keiner Behandlung. Nur in weniger als 5 % der Fälle führt die Erkrankung zu einer behandlungsbedürftigen Bakteriämie. Insgesamt macht die Katheter-assoziierte Bakteriurie 15 % der nosokomialen Blutstrominfektionen aus und ist mit einer 10 %igen Mortalität verbunden. Angesichts der zunehmenden Antibiotikaresistenz stellen diese Infektionen die Gesundheitssysteme weltweit vor große Herausforderungen und führen zu einer Zunahme der Behandlungskosten [4].

Daten von Versicherten der Barmer GEK Krankenkasse zeigten, dass im Jahr 2012 8,7% und im Jahr 2013 9,0% aller Frauen ab 12 Jahren mit einer akuten Zystitis (N30.0)/UTI (N39.0) diagnostiziert wurden. Die Prävalenz der akuten Pyelonephritis (N10) war im Jahr 2012 mit 0,16% deutlich seltener [4]. Eine Analyse deutscher Krankenkassendaten der AOK aus den Jahren 2015 bis 2019 zeigte, dass die jährliche Pyelonephritis-Inzidenz bei Frauen aller

Altersgruppen mit 1% etwas höher war im Vergleich zu Männern (0,8%) [5, 12]. Im Allgemeinen ist bei Frauen die Wahrscheinlichkeit, mit dieser Erkrankung ins Krankenhaus eingeliefert zu werden, etwa fünfmal so hoch wie bei Männern (11,7 gegenüber 2,4 Krankenhauseinweisungen pro 10.000 Fälle), Frauen haben jedoch eine niedrigere Sterblichkeitsrate als Männer (7,3 gegenüber 16,5 Todesfällen pro 1.000 Fälle). Eine akute Pyelonephritis erhöht das Risiko für vorzeitige Wehen und ein niedriges Geburtsgewicht des Kindes [13].

Im Rahmen der Punkt-Prävalenzerhebung des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) wurden die Prävalenzen nosokomialer Infektionen in Deutschland im Jahr 2022 erhoben. Die Prävalenz nosokomialer UTI in Deutschland beträgt 1% bzw. entfallen 19% aller nosokomialen Infektionen auf UTI. Hiervon waren 63,1% Harnwegkatheter-assoziiert, wobei hier keine Unterscheidung zwischen komplizierten und unkomplizierten UTI getroffen wurde [14]. Da ca. 15–25% aller Patienten im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes katheterisiert werden - bei Patienten auf Intensivstationen wurde der Einsatz eines Harnwegskatheters sogar in bis zu ca. 81 % der Fälle notwendig - ist das Risiko für eine Katheter-assoziierte nosokomiale Infektion von besonderer Bedeutung. Dies verdeutlichen insbesondere die Ergebnisse der COMBACTE-MAGNET RESCUING-Studie, in der die 30-Tage-Mortalitätsrate für Patienten mit Katheter-assoziiierter UTI 15,2% betrug. Aber auch ohne Katheterisierung wurde eine entsprechende Mortalitätsrate von 6% bei Patienten mit UTI beobachtet [4].

Die Global Burden of Disease Study untersuchte zudem die Inzidenz der Urosepsis unter den verschiedenen Sepsisentitäten. Während insgesamt rückläufige Sepsis-Inzidenzraten und Raten sepsisassoziierter Mortalität beobachtet wurden, kam es zu einer deutlichen Zunahme der Urosepsis-Inzidenz im Zeitraum von 1990 bis 2017. Insbesondere im Zeitraum von 2007-2017 war die Zunahme der Inzidenz sepsisassoziierter Todesfälle aufgrund von Urosepsis mit 35,7% im Vergleich zu allen Sepsisentitäten am größten. Auch die Urosepsis-Inzidenz nahm in diesem Zeitraum mit 55,1 % sehr deutlich zu, was die Schwere der Erkrankung verdeutlicht [15].

Aufgrund der Indikation von Meropenem/Vaborbactam wird nachfolgend nur auf cUTI sowie Pyelonephritis eingegangen.

### **Pathogenese cUTI und Pyelonephritis**

Die Pathogenese von cUTI beginnt damit, dass uropathogene Erreger des Darms die Harnröhre periurethral besiedeln. Von da aus ist eine anschließende Wanderung des Erregers in die Blase möglich. Eine hämatogene oder lymphogene Genese ist selten der Fall [8]. In der Blase bestimmen die Folgen komplexer Wirts-Pathogen-Interaktionen, ob Uropathogene erfolgreich kolonisieren oder eliminiert werden. Uropathogene können im Wirt überleben, in dem sie in das Blasenepithel eindringen. Diese Bakterien produzieren Toxine und Proteasen, die zu einer Schädigung der Wirtszellen führen, wodurch essenzielle Nährstoffe freigesetzt werden, die das Überleben der Bakterien ermöglichen. Durch Vermehrung und Überwindung der Wirtsimmunsystems können die Erreger in die Nieren aufsteigen. Dort können die Erreger das Nierenepithel kolonisieren und dann weitere gewebeschädigende Toxine produzieren. Bleiben

cUTI unbehandelt, können die Erreger die tubuläre Epithelbarriere überwinden und in den Blutkreislauf gelangen, was eine Bakteriämie auslöst und eine Sepsis zur Folge haben kann. cUTI werden auch ausgelöst, wenn sich die Bakterien an einen Harnkatheter, einen Nieren- oder an einen Blasenstein binden, oder wenn die Erreger durch eine physische Obstruktion in den Harnwegen zurückgehalten werden [8].

Eine Pyelonephritis geht mit der Entzündung des Nierenbeckens und des Nierenparenchyms einher. Es wird angenommen, dass die bakteriellen Endotoxine die Peristaltik des Harnleiters hemmen, indem sie die  $\alpha$ -adrenergen Nerven in der glatten Muskulatur blockieren und so eine funktionelle Obstruktion verursachen. Die Obstruktion beeinträchtigt den Vorwärtsfluss des Urins, der ein normaler Schutzmechanismus gegen Infektionen der oberen Harnwege ist. Indem sie ihren retrograden Aufstieg fortsetzen, gelangen die Bakterien an der Papillenspitze in die Nierentubuli und verursachen eine Entzündungsreaktion, die sich den Tubulus hinauf und in das Niereninterstitium ausbreitet [16]. Unbehandelt kann eine Pyelonephritis zu einer Sepsis führen und Nierenabszessen sowie chronischer Pyelonephritis, die zu sekundärem Bluthochdruck und Niereninsuffizienz führen kann [13].

Grundsätzlich ist der Schweregrad einer UTI abhängig von dem Gleichgewicht zwischen Abwehrmechanismen des Patienten und der Virulenz der Uropathogene [4]. Um eine lebensbedrohliche Situation zu vermeiden, ist eine effektive Antibiotikatherapie der Harnwegsinfektion unerlässlich.

### **Erregerspektrum komplizierter Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis**

UTI werden am häufigsten durch gramnegative Bakterien verursacht, aber auch bestimmte Pilze und grampositive Bakterien können zur Erkrankung führen. Zu den häufigsten Erregern der cUTI gehören uropathogene *Escherichia coli* (UPEC) [4], bei denen verschiedene Resistenzen, darunter auch Carbapenem-Resistenzen, beobachtet wurden [17, 18].

Uropathogene Erreger sind hochspezialisierte und selektionierte Bakterien, die unterschiedliche Pathogenitätsfaktoren bilden und so an das spezifische Immunsystem des Urogenitaltraktes angepasst sind. So können sie akute oder chronische Infektionen und Entzündungen im Urogenitaltrakt auslösen [19]. Generell ist das Erregerspektrum bei komplizierten Harnwegsinfektionen deutlich diverser als bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen und hängt auch damit zusammen, unter welchen Umständen eine cUTI erworben wurde. Während bei einer erstmalig erworbenen cUTI ohne antimikrobielle Vorbehandlung Erreger wie *Escherichia coli* (*E. coli*), gefolgt von *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) und *K. pneumoniae* auftreten, werden bei cUTI, die nosokomial erworben wurden, auch Erreger beobachtet, die normalerweise nicht die Ursachen von primären Harnwegsinfektionen sind, sondern erst sekundär bedingt durch eine Antibiotika-bedingte Selektion oder Kolonisation die Infektion verursachen. Dabei können Erreger während der antibiotischen Therapie Resistenzen entwickeln [4, 18].

Bei cUTI treten neben uropathogenen *E. coli* (UPEC) (65 %) auch häufig *Enterococcus* spp. (11 %), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (8 %), *Candida* spp. (7 %), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (3 %), *P. mirabilis* (2 %), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (2%) und Gruppe B Streptococcus (GBS) (2 %) auf [4, 8].

*E. coli* ist für etwa 90 % der Fälle von unkomplizierter Pyelonephritis verantwortlich [20]. Auch bei akuter Pyelonephritis können Erreger mit einem hohen Grad an Resistenz auftreten. Risikofaktoren dafür sind beispielweise die Verwendung von Antibiotika innerhalb der letzten drei Monate (insbesondere Fluorchinolone und Penicilline zur Therapie von *Pseudomonas*), multiresistente Urinisolate in der Vorgeschichte, wie Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-(ESBL)-bildende Erreger, Krankenhausaufenthalt oder Heimeinweisung innerhalb der letzten drei Monate, Blasenverweilkatheter oder urologische Anomalien [20].

Zusammenfassend sind insbesondere *Enterobacterales*<sup>1</sup> [21] häufige Ursachen für ambulant erworbene oder nosokomial erworbener cUTI. Gerade diese Erreger können schnell Antibiotika-Resistenzmechanismen entwickeln, die zur Multiresistenz führen können. So ist insgesamt bei diesen typischen Erregern von cUTI eine weiter zunehmende Antibiotika-Resistenzlage zu beobachten [3].

### **Multiresistente gramnegative Erreger**

Im Allgemeinen werden Patienten, die bereits an einer UTI leiden, häufig mit Antibiotika behandelt. Diese Behandlungen können zu einer langfristigen Veränderung der normalen Mikrobiota der Vagina bzw. des Gastrointestinaltrakts führen. Dadurch entstehen mikrobielle Nischen, die nicht mehr von der veränderten Mikrobiota besetzt werden. Dies kann das Risiko einer Kolonisierung mit multiresistenten Uropathogenen erhöhen. Außerdem kann die Antibiotikagabe zur Entwicklung von multiresistenten Mikroorganismen beitragen und die Entwicklung von Resistenzen während einer Antibiose wurde beobachtet [8, 18]. Etwa 20-30 % der Frauen mit einer akuten Blasenentzündung entwickeln später eine rezidivierende Harnwegsinfektion, und diejenigen, bei denen dies der Fall ist, erleiden im Durchschnitt 2-3 weitere Harnwegsinfektionen im Jahr nach der ersten Episode [2]. Die nachfolgende Harnwegsinfektion kann durch eine Reinokulation der Harnröhre mit einer Flora aus dem Magen-Darm-Trakt oder durch das erneute Auftreten eines Blasenepithelreservoirs verursacht werden [22]. Daher kann eine erneute Antibiotikagabe erforderlich sein, was eine Multiresistenz begünstigen kann.

Das Auftreten von Antibiotikaresistenzen ist heutzutage eine der größten Herausforderungen für das Gesundheitssystem und stellt ein ernstes Problem für die öffentliche Gesundheit dar. Weltweit haben Antibiotikaresistenzen in den letzten Jahren stark zugenommen. Ursprünglich waren antibiotikaresistente Stämme auf das Krankenhausumfeld beschränkt, doch sind Erreger

---

<sup>1</sup> In diesem Modul wird einheitlich die Ordnung *Enterobacterales* genannt, auch wenn in der zitierten Primärquelle die Familie der *Enterobacteriaceae* beschrieben ist, da es in Jahr 2016 durch neuere molekulare Diagnostik und Phylogenetik zu einer Anpassung der mikrobiellen Taxonomie kam. Die neu gebildete Ordnung der *Enterobacterales* schließt alle ehemaligen Mitglieder der Familie *Enterobacteriaceae* mit ein und stellt in diesem Zusammenhang die korrekte Bezeichnung dar.

mit einem hohen Resistenzgrad auch im ambulanten Bereich zu finden. Die Globalisierung, der übermäßige Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung und Aquakultur, die übermäßige Verwendung von Breitspektrumantibiotika und das früher fehlende Bewusstsein für einen kontrollierten Einsatz von Antibiotika haben zu einer Verbreitung von Antibiotikaresistenzen beigetragen [23].

Verliert ein Antibiotikum oder gleich eine ganze Klasse seine Wirksamkeit, ist prinzipiell jeder Patient gefährdet. Im Allgemeinen sind Infektionen mit resistenten Erregern schwieriger zu behandeln und können einen komplizierteren Verlauf nehmen. Insbesondere immunsupprimierte Patienten, wie onkologische oder organtransplantierte Patienten, sind gefährdet. Auch ein invasiver Eingriff oder eine Vorerkrankung wie beispielsweise Diabetes erhöht das Risiko zu erkranken. Ebenso gehören Kinder sowie Ältere zur Risikogruppe [24].

Bei einer Resistenz gegenüber mehreren Antibiotika wird der Begriff „Multiresistenz“ immer häufiger verwendet. Diese Formulierung wird in der Literatur unterschiedlich definiert. Multiresistente grampositive Erreger werden anhand einer Resistenz gegenüber einem Leitantibiotikum definiert: z. B: Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) [25].

Multiresistente Gramnegative werden zum einen anhand der resistenzvermittelnden Enzyme mit ihren genetischen Determinanten definiert, wie *E. coli* mit erweitertem Spektrum gegen  $\beta$ -Lactamasen (ESBL) oder *E. cloacae* mit Ampicillinase C (AmpC). Zum anderen besteht eine Konsensusdefinition des Europäischen Zentrums für Prävention (ECDC) und der US-amerikanischen Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention (CDC), die „multidrug-resistant“ (MDR) „extensively drug-resistant“ (XDR) und „pandrug-resistant“ (PDR) anhand der Resistenzen gegenüber bis zu 17 Antibiotikagruppen unterscheiden [25].

In Deutschland hat die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert Koch-Instituts eine Resistenz-Klassifikation für multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) veröffentlicht [26]. Der Fokus liegt bei der Klassifikation auf der Relevanz der phänotypischen Resistenz. So wird die Multiresistenz anhand der Resistenz gegen bakterizide Therapeutika, die zur Behandlung schwerer Infektionen eingesetzt werden, definiert. Dazu gehört eine Resistenz gegenüber den vier wichtigsten Antibiotikaklassen: Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone. Die MRGN-Klassifikation beruht auf der Resistenz gegenüber den entsprechenden Leitsubstanzen dieser vier Antibiotika-Klassen und ist definiert als Resistenz gegenüber Piperacillin, Cefotaxim/Ceftazidim, Imipenem/Meropenem sowie Ciprofloxacin. Ist ein gramnegativer Erreger resistent gegenüber drei der vier Leitantibiotika, wird dieser als 3MRGN definiert. Kommt es insbesondere bei den *Enterobacterales* zu einer Kombination verschiedener Resistenzmechanismen oder zur Bildung besonders effizienter  $\beta$ -Lactamasen, sogenannten Carbapenemasen, kann sich auch eine Resistenz gegen Carbapenem-Antibiotika entwickeln. Liegen Resistenzen gegen alle vier Leitantibiotika vor, wird der Erreger als 4MRGN bezeichnet. Ebenso werden alle Erreger mit Carbapenemase-Nachweis als 4MRGN klassifiziert [25, 26] (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften mit Fokus auf *Enterobacterales*

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	<i>Enterobacterales</i>	
		3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Cefotaxim	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R

<sup>1</sup> 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen).  
<sup>2</sup> 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen).  
Abkürzungen: R = resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel  
Quelle: modifiziert nach KRINKO 2012 [26]

Neben dem Phänotyp ist die Klassifikation notwendig, um eine zielgerichtete Antibiotikatherapie mit Reserveantibiotika zu initiieren [25, 26].

In Deutschland gibt es bei multiresistenten Erregern eine unterschiedliche Entwicklung. Während der Anteil von MSRA in den vergangenen Jahren abnahm, kam es zu einer deutlichen Zunahme an VRE und MRGN [27, 28].

Die zunehmende Bedrohung durch MRGN wird von nationalen und globalen Organisationen anerkannt, darunter die Weltgesundheitsorganisation (WHO), das Europäische Zentrum für die Prävention (ECDC), die Infectious Diseases Society of America (IDSA) und die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Die WHO-Liste der prioritären resistenten Bakterien von 2024 stuft insgesamt vier Erreger bzw. Erregergruppen als kritisch ein. In dieser höchsten Bewertungsstufe finden sich neben Rifampicin-resistenten *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) weiterhin ausschließlich gramnegative Erreger(gruppen), nämlich *Enterobacterales*, die eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation aufweisen sowie Carbapenem-resistente *Enterobacterales* und *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) mit einer Resistenz gegenüber Carbapenem-Antibiotika [29-31].

In Deutschland erstellt das Robert Koch-Institut (RKI) nach den Kriterien gemäß §35a Abs. 1c SGB V eine nicht abschließende Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger als Grundlage zur Einstufung eines neuen Antibiotikums als Reserveantibiotikums. Auf diese Weise wird in Deutschland der drohenden Gefahr der bakteriellen Resistenzentwicklung Rechnung getragen. Auch unter Einbeziehung der aktuellen Resistenzlage in Deutschland werden gramnegative Erreger aus der Ordnung der *Enterobacterales* wie *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp., die eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation bzw. Carbapenemen aufweisen, aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz in der entsprechenden Liste ausgewiesen [32].

### **Antibiotika: Wirksamkeit und bakterielle Resistenzmechanismen**

Antibiotika werden aufgrund ihres Wirkmechanismus und -spektrums in unterschiedliche Klassen eingeteilt. Zu den allgemeinen Wirkmechanismen von Antibiotika gehören unter anderem die Hemmung der Zellwandsynthese sowie die Hemmung der Protein-, RNA- oder auch DNA-Synthese. Darüber hinaus können Antibiotika auch eine Störung der DNA-Topologie und Schädigung der Membrintegrität hervorrufen und dadurch die Vermehrung von Bakterien einschränken [33, 34]. Trotz dieses breiten Wirkspektrums unterschiedlicher Antibiotikaklassen sind inzwischen eine Vielzahl von bakteriellen Resistenzmechanismen bekannt und es kommen immer wieder neue hinzu.

Die Resistenz gegen Antibiotika ist ein komplexes und dynamisches Phänomen, das meist auf einer komplizierten Interaktion zwischen direkten Faktoren, wie dem Missbrauch von antimikrobiellen Mitteln bei Menschen und in der Viehzucht sowie indirekten Faktoren wie Umweltverschmutzung, schlechten sanitären Verhältnissen und Eigenschaften der Bakterien selbst zurückgeht. Krankheitserreger können durch verschiedene Mechanismen resistent gegenüber Antibiotika werden. Generell entwickeln Erreger eine Resistenz gegen Antibiotika durch aufeinanderfolgende Mutationen. Die Verbreitung der Resistenz wird dann durch mobile genetische Elemente wie Plasmide oder Transposons vorangetrieben. Dabei können die Resistenzmechanismen sowohl innerhalb einer Spezies als auch zwischen den verschiedenen Spezies ausgetauscht werden. Unabhängig vom Ursprung der Resistenz sind folgende allgemeine bakterielle Resistenzmechanismen bekannt [30, 34]:

1. Modifikation oder Protektion des Angriffspunktes: zum Beispiel wirken  $\beta$ -Lactam-Antibiotika durch Bindung an Transpeptidasen (PBP, Penicillin-binding proteins) und unterbinden so die Quervernetzung der Peptidoglykan-Polymerketten. Durch Mutation des PBP können entsprechende Antibiotika nicht mehr binden und sind wirkungslos.
2. Beeinträchtigung der Permeabilität: In der äußeren Membran gramnegativer Erreger sind Proteine vorhanden, durch die der Eintritt verschiedener Substanzen, wie z. B. Antibiotika, erfolgt. Fehlen diese sogenannten Porine, die durch vielfältige Veränderungen der Gensequenz verursacht werden können, können  $\beta$ -Lactam-Antibiotika nicht zu ihrem Wirkort gelangen.
3. Hochregulierung von Effluxpumpen: Wenn ein Eintritt von Antibiotika durch die äußere Membran gramnegativer Bakterien erfolgt ist, können die bereits eingedrungenen Antibiotika durch vermehrte Expression von Effluxpumpen wieder nach außen transportiert werden. Dies trägt zur verminderten Empfindlichkeit von Bakterien bei.
4. Umgehung eines Stoffwechselweges
5. Enzymatische Inaktivierung der antimikrobiellen Substanz: Beispielweise werden vom Erreger Enzyme freigesetzt, die  $\beta$ -Lactam-Antibiotika hydrolytisch spalten. Dazu gehören die Enzymklasse der Carbapenemasen und Penicillinasen. Dadurch können die Antibiotika nicht mehr an ihrer Zielstruktur, den PBP binden, um die Quervernetzung der Peptidoglykan-Polymerketten zu unterbrechen und somit die Vermehrung der

Erreger nicht mehr einschränken. Auch andere enzymatische Modifikationen sind bekannt.

Bei der erworbenen Resistenz werden zwei Formen unterschieden: 1. Die Mutations-bedingte Resistenz, die entweder durch Punktmutationen oder DNA-Rearrangements durch Deletionen, Duplikationen oder Inversionen entstehen. In der Konsequenz kann dies zu einer geringeren Substrataffinität des Antibiotikums oder zur unterschiedlichen Expression bereits vorhandener Resistenzgene führen. Üblicherweise werden dabei bereits vorliegende antibiotikaresistente Mutanten durch die Therapie selektioniert. 2. Die Plasmid- oder Transposon-bedingte Resistenz, bei der durch unterschiedliche Mechanismen zusätzliche DNA in die Erregerzelle gelangt. Die entsprechende DNA kann für Enzyme wie beispielsweise  $\beta$ -Lactamasen kodieren [34].

Zu den problematischsten und wichtigsten Resistenzmechanismen, die von gramnegativen Erregern hervorgebracht werden, gehören die  $\beta$ -Lactamasen. Diese Enzyme vermitteln eine Resistenz gegen die große Klasse der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und können Penicillin-Derivate, Cephalosporine, Monobactame und Carbapeneme durch Hydrolyse inaktivieren.  $\beta$ -Lactamasen werden aufgrund ihrer Aminosäuresequenz in vier Klassen eingeteilt: A, B, C und D, welche sich durch unterschiedliche molekulare Mechanismen der Resistenzvermittlung unterscheiden [30, 35] (siehe Abbildung 3-3).

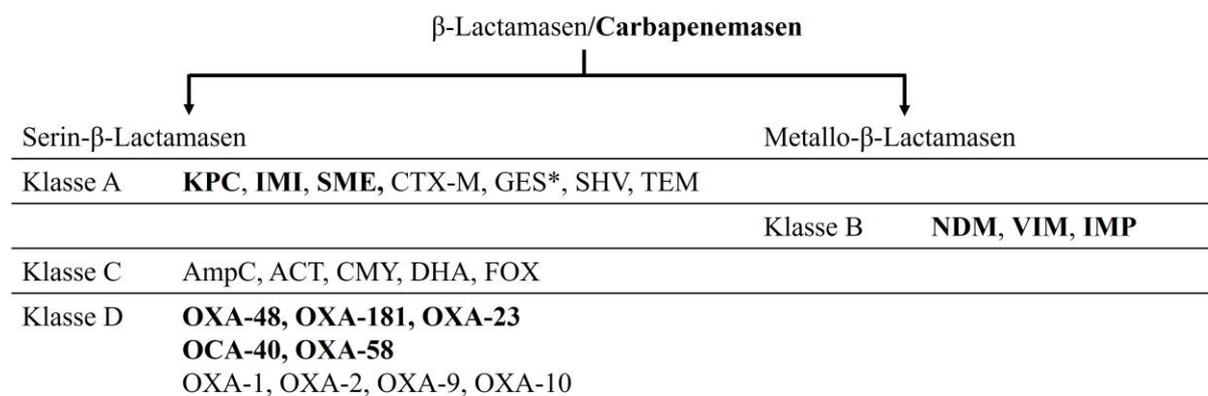


Abbildung 3-3: Klassifizierung der  $\beta$ -Lactamasen/Carbapenemasen nach Ambler basierend auf ihrer zentralen katalytischen Domäne

Carbapenemasen sind fett markiert. \*Einige Varianten könnten eine Carbapenemase-Aktivität ausweisen.

Abkürzungen: ACT = AmpC-Typ  $\beta$ -Lactamase; AmpC = Ampicillin-chromosomale Cephalosporinase; CMY = Cephamecin-hydrolysierende  $\beta$ -Lactamase; CTX-M = Cefotaxim-hydrolysierende  $\beta$ -Lactamase-München; FOX = Plasmid-vermittelte Klasse C  $\beta$ -Lactamase; GES = Guayana extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase; IMI: Imipenem-hydrolysierende  $\beta$ -Lactamase; IMP = Imipenemase Metallo- $\beta$ -Lactamase; KPC = *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase; NDM = Neu-Delhi-Metallo- $\beta$ -Lactamase; OXA = Oxacillin-Carbapenemase/Oxacillinase; SHV = Sulfhydrylvariante des TEM-Enzyms; SME = *Serratia marcescens*-Enzym; TEM = Temoneira Klasse A  $\beta$ -Lactamase mit erweitertem Spektrum; VIM = Verona Integron-kodierte Metallo- $\beta$ -Lactamase.

Quelle: mod. nach Nordmann & Poirel, 2019 [36]

Die Carbapenem-Resistenz ist besonders gravierend, da Carbapeneme häufig das letzte Mittel zur Behandlung von Infektionen sind, bei denen viele andere Antibiotika versagen. Die  $\beta$ -Lactamase-vermittelte Carbapenem-Resistenz hat sich inzwischen weltweit und auch zwischen den Erregerspezies verbreitet. Dazu gehören die Serin- $\beta$ -Lactamasen *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase (KPC) (Ambler Klasse A), Metallo- $\beta$ -Lactamase (MBL) einschließlich Neu-Delhi MBL (NDM) oder Verona Integron-kodierte MBL (VIM), Imipenemase (IMP) (Ambler Klasse B) und OXA-48-ähnliche Carbapenemasen (Ambler-Klasse D). KPC-Varianten hydrolysieren Penicilline, Cephalosporine, Monobactame und Carbapeneme. KPC-, NDM- und OXA-48-Enzyme gehören zu den Carbapenem-Resistenzmechanismen, die aufgrund der daraus resultierenden eingeschränkten Therapiemöglichkeiten am meisten Anlass zur Sorge geben. Diese Resistenzmechanismen wurde häufig in gramnegativen *Enterobacterales* identifiziert [30].

Zu den am häufigsten vorkommenden gramnegativen Krankheitserregern mit einem hohen Grad an Resistenz gehören die Spezies *A. baumannii*, *P. aeruginosa* und die Ordnung der *Enterobacterales*, vertreten insbesondere durch die Spezies *K. pneumoniae* und *E. coli*. Es gibt eine Vielzahl von Mechanismen, die gramnegativen Erregern eine Resistenz gegenüber  $\beta$ -Lactamantibiotika vermitteln. Dazu gehören die Plasmid- oder Chromosomal vermittelte  $\beta$ -Lactamase-Produktion, Porin-Mutationen (Transportkanäle, durch die  $\beta$ -Lactam in den intrazellulär werden), und Effluxpumpen (Membranproteine, die die Antibiotika aus der Zelle pumpen). Resistenzen, die durch Plasmide, oder mobile genetische Elemente vermittelt werden, sind bei weitem die am besorgniserregendsten. Sie können schnell und auch auf andere Erregerarten übertragen werden. Zudem beherbergen sie teils mehrere Resistenzeigenschaften gegen unterschiedliche Antibiotika [37].

### **Diagnostik in der klinischen Praxis**

Um bakterielle Infektionen so wirksam wie möglich behandeln zu können, ist eine frühzeitige Diagnostik unerlässlich, da eine verzögerte Antibiotikatherapie mit einem Anstieg der Sterblichkeit und der Krankenhausaufenthaltsdauer assoziiert ist [38]. Die Diagnostik cUTI beruht neben der klinischen Symptomatik des Patienten und laborchemischen Befunden vor allem auf dem mikrobiologischen Befund. Die empfohlene Methode zur Bestimmung des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins einer klinisch signifikanten Bakteriurie bei Patienten mit Verdacht auf eine cUTI ist die Urinkultur [4].

Der Nachweis von Bakterien mit multiplen Resistenzen gegen Antibiotika bedingt die Notwendigkeit des Einsatzes von Reserveantibiotika. Darüber hinaus gilt es die Ausbreitung resistenter Erreger in der klinischen Praxis zu verhindern. Im Allgemeinen konzentriert sich eine klinische mikrobiologische Analyse auf phänotypische Ansätze zur Bewertung der Empfindlichkeitsmuster von Krankheitserregern gegenüber Antibiotika. Ziel ist die Erstellung eines Antibiogramms. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist der wichtigste Ansatz, der häufig zur Bestimmung der antimikrobiellen Empfindlichkeit *in vitro* verwendet wird. Das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) und das Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) haben die Verwendung von phänotypischen Tests für eine genaue Diagnose der Antibiotikaresistenz empfohlen und legen entsprechende Grenzwerte

für Erreger, teils auch in Abhängigkeit vom Infektionsort, fest. Die klinische Interpretation des Ergebnisses erfolgt auf Basis der Grenzwerte vom Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) des EUCAST in Deutschland. Dabei werden Erreger als sensibel (S), intermediär (I, wenn definiert) oder resistent (R) eingestuft. Die MHK-Methode ist nach wie vor relevant, da sie kostengünstig und einfach durchzuführen ist, sowie ein klares Kriterium für die Interpretation bietet. Jedoch ist sie zeitintensiv, da sie mehrere Schritte umfasst, die 1-2 Tage für das Wachstum der Bakterien und die Reaktion auf das Antibiotikum erfordern. Dadurch verzögert sich die Einleitung der Therapie mit möglichen negativen Folgen für die Erkrankten. Um die Grenzen des phänotypischen Ansatzes zu überwinden und sowohl die Patientenversorgung als auch das Management von Antibiotikaresistenzen zu verbessern, werden kontinuierlich schnellere Erreger- und Resistenzidentifikationsmethoden entwickelt. Inzwischen stehen daher auch neue Assay- und DNA-basierte Methoden sowie Identifikationen per MALDI-TOF zur Verfügung. Die Einführung solcher Verfahren kann die Dauer der Antibiotika-Empfindlichkeitsbestimmung erheblich verkürzen und damit die Auswahl zielgerichteter Antibiotika verbessern [38, 39].

Wird ein Erreger nachgewiesen, der nicht empfindlich gegenüber Carbapenemen (d. h. intermediär oder resistent) ist, gilt es, den zugrunde liegenden Resistenz-Mechanismus zu bestimmen. Zum Nachweis einer Carbapenemase-Bildung bzw. dem Vorliegen anderer Mechanismen müssen daher weitere biochemische Assays bzw. genbasierte Tests mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion) durchgeführt werden. Die Bestimmung des zugrundeliegenden Carbapenem-Resistenzmechanismus kann bei der Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie zu einem frühen Behandlungszeitpunkt bei gramnegativen Infektionen helfen, um das Mortalitätsrisiko, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die damit verbundenen Kosten zu senken [36].

### **Anwendung von Reserveantibiotika in der klinischen Praxis**

Bei cUTI kann eine Vielzahl von Bakterienspezies kausal beteiligt sein und die antimikrobielle Resistenz hoch sein. Eine optimale antimikrobielle Therapie ist von der Schwere der Erkrankung, der lokalen Resistenzstatistiken und patientenseitigen Faktoren abhängig [4]. Eine frühzeitige und angemessene Antibiotikabehandlung gilt als der Eckpfeiler für die Verbesserung des klinischen Ergebnisses bei Patienten mit schweren Infektionen. Es bedarf detaillierter Resistenzbestimmungen mittels Assays, PCR oder MALDI-TOF, um den der Infektion zugrundeliegenden Erreger mit dem entsprechenden Resistenzmuster zu identifizieren, damit ein zielgerichteter Einsatz von Reserveantibiotika vorgenommen werden kann. Vorliegende Antibiotikaresistenzen erschweren die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums und führen zum Ansteigen von Morbidität, Letalität sowie Behandlungskosten [40]. Da bei Carbapenem-Resistenzen die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt sind, ist hier der Einsatz von Reserveantibiotika angezeigt.

Im Allgemeinen wird zwischen einer gezielten und einer empirischen bzw. kalkulierten Antibiotikatherapie unterschieden. Im Falle einer gezielten Therapie erfolgt die Antibiotikagabe nach Erregernachweis und Resistenztestung auf Basis eines Antibiogramms. Auch wenn die gezielte Therapie zur Vermeidung von Resistenzbildung im Vordergrund stehen sollte, ist teils eine empirische bzw. kalkulierte Antibiotikatherapie nach der Erregerwahrscheinlichkeit nicht immer vermeidbar. In diesem Fall orientiert sich die Therapie an der klinischen Situation der Patienten, am typischen Erregerspektrum für die jeweilige Infektion, dem Wirkungsspektrum der Antibiotika und der lokalen Resistenzsituation. Gerade bei lebensbedrohlichen und komplizierten Infektionen steht in der Regel keine Zeit zur Verfügung, um den Erregernachweis abzuwarten: Hier ist eine zeitnahe kalkulierte Interventionstherapie angezeigt, denn ohne suffiziente Antibiotikagabe steigt das Mortalitätsrisiko stündlich an [41]. Die Therapieauswahl ist durch den behandelnden Arzt mit Unterstützung eines Antibiotic Stewardship-Teams (ABS) zu treffen, um einen rationalen, verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika, eine gemessene Auswahl des Medikaments sowie eine angemessene Dosierung zu gewährleisten. Sollte eine kalkulierte Antibiotikagabe aufgrund einer besonderen klinischen Situation notwendig sein, ist bei erfolgreichem Erregernachweis, die Therapie gezielt anzupassen und sollte, wenn möglich, durch Umstellung auf ein Antibiotikum mit geringerer therapeutischer Breite deeskaliert werden [36, 41, 42]. Das Vorgehen bei der kalkulierten bzw. zielgerichteten Anwendung von Reserveantibiotika ist durch den G-BA in den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungsverfahren weiterer Reserveantibiotika wie Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam, Imipenem/Cilastatin/Relebactam und Eravacyclin konkretisiert worden. Nähere Details sind den entsprechenden Beschlüssen zu entnehmen [43-46]. Weiterführende Details zur qualitätsgesicherten Anwendung sind dem Abschnitt 3.4 sowie im Abschnitt 4.1. der Fachinformation und den offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu entnehmen [1, 42].

$\beta$ -Lactam-Antibiotika, wie Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme sowie Fluorchinolone sind weltweit versorgungsrelevant und stellen zusammen mehr als 50% der in Deutschland auf Intensivstationen verwendeten parenteralen Antibiotika [39]. Aufgrund dessen haben sich insbesondere gramnegative Erreger mit Resistenzen gegenüber diesen Wirkstoffklassen in den letzten Jahrzehnten ausgebreitet. Infektionen mit CRE gehen mit einer höheren Morbidität und Mortalität einher als Infektionen mit sensiblen Erregern [36].

Laut jüngstem NRZ-Bericht ist der Großteil der Carbapenem-Resistenzen bei *Enterobacterales*-Krankenhausisolaten auf Carbapenemasen zurückzuführen [40]. Im Vergleich zum Vorjahr kam es sogar zu einem Anstieg der Carbapenemase-Nachweise um 58,4 %. Dies stellt den höchsten Zuwachs dar, der laut NZR jemals beobachtet wurde. Wie Abbildung 3-4 zeigt, sind häufig Carbapenemasen des Typs OXA 48, Metallo- $\beta$ -Lactamasen und KPC vertreten. Resistenzen, die auf unterschiedliche KPC-Varianten bzw. andere Carbapenemasen der Klasse A zurückzuführen sind, sind bei ca. 18 % dieser klinischen Isolate für die Carbapenem-Resistenz verantwortlich. Bei diesen KPC-Varianten und Klasse A Carbapenemasen ist Meropenem/Vaborbactam wirksam.

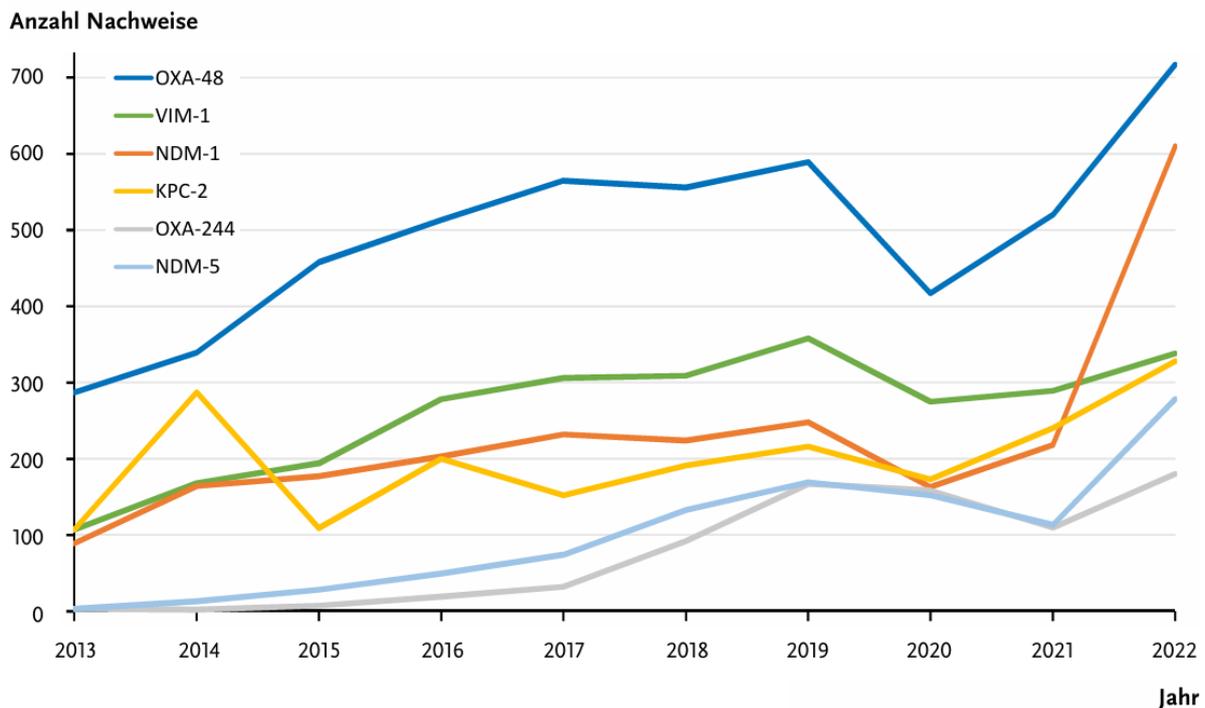


Abbildung 3-4: Die sechs häufigsten Carbapenemasen bei *Enterobacterales* im zeitlichen Verlauf 2013-2022

Quelle: RKI, 2023 [40]

### Leitlinienempfehlungen für die Therapie komplizierter Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis

Bei cUTI ist ein angemessenes Management urologischer Risikofaktoren, beispielsweise durch Einlage einer Doppel-J-Katheterschiene oder perkutanen Nephrostomie sowie transurethrale Harnableitung bei obstruktiver, infizierter Harnstauungsnieren obligatorisch [4].

Eine erste parenterale Antibiotika-Therapie bei Erwachsenen mit Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes wird normalerweise nur bei schweren klinischen Verlaufsformen mit Allgemeinsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen oder bei Verdacht auf Sepsis erforderlich [39]. Hauptsächlich sind dies schwere Verlaufsformen einer unkomplizierten oder komplizierten Pyelonephritis, einer akuten Prostatitis, gelegentlich einer akuten Epididymitis mit oder ohne Orchitis, einer akuten Salpingitis-Pelvioperitonitis oder um schwere abszedierende Infektionen im Bereich der Nieren und des Urogenitaltraktes [39].

Die empirische Behandlung von cUTI hängt laut aktueller S2k-Leitlinie hauptsächlich von der lokalen Antibiotikaresistenzsituation ab [39]. Zudem müssen die Schwere der Erkrankung und die patientenseitigen Faktoren, wie beispielsweise Allergien, eingeschränkte Nierenfunktion, frühere Austestungen von Urinkulturen etc. mit in die Therapieentscheidung einbezogen werden [4]. Auch ist für die Therapie entscheidend, ob es sich um eine ambulant erworbene cUTI, eine nosokomial erworbene bzw. um eine Katheter-assoziierte cUTI handelt. Daher werden verschiedene Antibiotika zur empirischen Initialtherapie empfohlen, je nach Resistenz und Schweregrad der Infektion. Die aktuelle deutsche Leitlinie zur kalkulierten parenteralen

Initialtherapie bakterieller Infektionen ist im Jahr 2019 erstellt worden und ist seit dem 01.12.2022 abgelaufen [39]. Daher sind neuere Therapieoptionen noch nicht aufgeführt. Besteht ein Verdacht auf eine komplizierte Harnwegsinfektion, so ist eine Urinkultur vor Beginn der Antibiotika-Therapie angezeigt. Hintergrund ist, dass aufgrund des breiteren Erregerspektrums und der teils unvorhersehbaren Resistenzsituation mit dem Erregernachweis per Urinkultur überhaupt erst eine Möglichkeit besteht, die Therapie Erreger-spezifisch nachzujustieren [39].

In manchen klinischen Situationen, in denen multiresistente Erreger vermutet werden, für die keine oralen Antibiotika verfügbar sind und das mikrobiologische Testergebnis nicht abgewartet werden kann (z.B. eine dringende Operation erfolgen soll), muss auch eine parenterale Therapie empirisch begonnen werden.

Bei der Auswahl einer antibiotischen Therapie sollte unter Berücksichtigung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Faktoren das zu erwartende Erregerspektrum berücksichtigt werden. Für die Therapie von Harnwegsinfektionen ist es wichtig, dass der Wirkstoff hinreichend renal eliminiert wird. Zudem soll die Entwicklung von Resistenzen sowie die Selektion resistenter Erreger möglichst durch entsprechende Antibiotikauswahl vermieden werden [39].

Bei ambulant erworbenen cUTI sind zur parenteralen Initialtherapie Cephalosporine der 3. Generation, Fluorchinolone sowie Aminopenicilline in Kombination mit einem  $\beta$ -Lactaminhibitor geeignet. Antibiotika wie Ertapenem oder Cephalosporine in Kombination mit  $\beta$ -Lactaminhibitor (z.B. Ceftolozan/Tazobactam oder Ceftazidim/Avibactam) sind dabei indiziert, wenn Risikofaktoren für multiresistente Erreger vorliegen. Bei nosokomial erworbenen oder Katheter-assoziierten cUTI finden sich häufig multiresistente Erreger. Aus diesem Grund ist es laut aktueller S2k-Leitlinie ratsam, bei der empirischen Behandlung eine antibiotische Therapie zu verwenden, die auch gegen seltenere und multiresistente gramnegative Erreger wirksam ist. Dazu gehören Fluorchinolone der unter Berücksichtigung lokaler *E. coli*-Resistenzen, die Carbapeneme Imipenem und Meropenem sowie Cephalosporine der 3. Generation, inkl. der Kombinationen mit einem  $\beta$ -Lactaminhibitor wie Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam sowie Cephalosporine der 4. Generation (Cefepim) [39].

Im Falle einer Pyelonephritis, die mit schweren Allgemeinsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen assoziiert ist, wird laut S2k-Leitlinie eine initiale (empirische) Therapie mit einem Cephalosporin der 3. Generation, einem Aminopenicillin- $\beta$ -Lactamase-Inhibitor oder einem Aminoglykosid empfohlen. Ebenso sind Fluorchinolone wie Ciprofloxacin und Levofloxacin empfohlen, wenn eine Resistenz gegen diese Antibiotikaklasse unwahrscheinlich ist [39].

Eine Übersicht zu den Therapieempfehlungen bei den jeweiligen Erkrankungen gemäß S2k-Leitlinie sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst.

Tabelle 3-3: Empfehlungen zur empirischen parenteralen Antibiotika-Initialtherapie bei Harnwegsinfektionen und akuter Pyelonephritis (Antibiotika nach Gruppen)

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer (parenteral und oral)	EG
Akute unkomplizierte Pyelonephritis	<i>E. coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i> Andere <i>Enterobacterales</i> <i>S. saprophyticus</i> (selten)	Ciprofloxacin	2x 0,4 g	5–7 Tage <sup>4</sup>	A
		Levofloxacin	1x 0,75 g		A
		Cefotaxim	3x 2 g		A
		Ceftriaxon <sup>1,3,6</sup>	1x 1-2 g		A
		Ceftazidim <sup>2</sup>	3x 2g		A
		Piperacillin/Tazobactam <sup>1,3</sup>	3x 2,5-4,5g		A
		Cefepim <sup>1,3</sup>	2x 1-2g		B
		Ceftolozan/Tazobactam	3x 1,5g		B
		Ceftazidim/Avibactam	3x 2,5g		B
		Gentamicin	1x 5 mg/kg		B
		Amikacin <sup>3</sup>	2x 7,5 mg/kg		B
			1x 15 mg/kg		
			Amoxicillin/Clavulansäure		3x 2,2 g
Harnwegsinfektionen – Kompliziert – Nosokomial – Katheter-assoziiert	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. Andere <i>Enterobacterales</i> <i>P. aeruginosa</i> Enterokokken Staphylokokken	Ciprofloxacin	2x 0,4 g	Bis 3–5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors	A
		Levofloxacin	1x 0,75 g		A
		Cefotaxim	3x 2 g		A
		Ceftriaxon <sup>1,3,6</sup>	1x 1-2 g		A
		Ceftazidim <sup>2</sup>	3x 2g		A
		Piperacillin/Tazobactam <sup>1,3</sup>	3x 2,5-4,5g		A
		Cefepim <sup>1,3</sup>	2x 1-2g		B
		Ceftolozan/Tazobactam	3x 1,5g		B
		Ceftazidim/Avibactam	3x 2,5g		B
		Ertapenem	1x 1 g		B
		Imipenem/Cilastatin <sup>1</sup>	3-4x 1 g		B
		Meropenem <sup>1</sup>	3x 1-2 g		B
		Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g		C
	Spektrumserweiterung bei Urosepsis ggf. Kombinationstherapie mit	Gentamicin	1x 5 mg/kg		B
		Ciprofloxacin	2x 0,4 g		B
	Levofloxacin	1x 0,75 g	B		
<sup>1</sup> niedrigere Dosis in Studien getestet, höhere Dosis empfohlen von Experten. <sup>2</sup> nicht als Monosubstanz bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis untersucht. <sup>3</sup> dasselbe Protokoll für akute unkomplizierte Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen (Stratifizierung nicht immer möglich). <sup>4</sup> Therapiedauer in Studien parenteral und oral. <sup>5</sup> wenn kein Fluorchinolon in der Anamnese. <sup>6</sup> hohe hepato biliäre Sekretion führt zu Selektion resistenter Erreger. Abkürzung: EG = Empfehlungsgrad Quelle: Bodmann et al., 2019 [39]					

Sind für die Infektion der Nieren und des Urogenitaltrakts resistente 3MRGN Erreger wie ESBL-bildende *Enterobacterales* verantwortlich, sind Ertapenem oder Kombinationen von Cephalosporinen mit einem  $\beta$ -Lactamasehemmer indiziert (Ceftolozan/Tazobactam; Ceftazidim/Avibactam oder Temocillin. Fosfomycin kann auch als parenterale Initialtherapie

bei ESBL-bildende Erregern in Betracht kommen, jedoch gibt es nur wenige Daten über die monotherapeutische Anwendung von Fosfomycin bei cUTI [39].

Kommt es sogar zu schweren Infektionen mit Carbapenem-bildenden *Enterobacterales* sind die Therapieoptionen limitiert. Laut S2k-Leitlinie werden unterschiedliche Kombinationstherapien mit Colistin bei Sepsis oder Pneumonie, jedoch nicht explizit bei cUTI und Pyelonephritis empfohlen (Tabelle 3-4). Der Kombinationspartner wird in Abhängigkeit von der Meropenem-MHK bestimmt. Ist die MHK niedrig ( $\leq 8$  mg/ml), wird eine Kombinationstherapie von Meropenem mit Colistin empfohlen. Bei höheren MHK kommen andere Kombinationstherapien in Frage. Trotz vorliegender Carbapenem-Resistenz ist laut Leitlinie eine Carbapenem-basierte Kombinationstherapie zu bevorzugen und hat einen höheren Empfehlungsgrad (A) als alternative Therapieoptionen (Empfehlungsgrad B) [39].

Tabelle 3-4: Therapieempfehlung bei Carbapenem-resistenten *Enterobacterales*

Diagnose	Therapieempfehlung	Dosierung/Tag	Therapiedauer	EG
Pneumonie	Meropenem <sup>1</sup> plus Colistin	3x 2 g Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h	7–14 Tage	A
	Colistin  plus Tigecyclin  ggf. plus Fosfomycin	Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h Anfangsdosis: 200 mg, danach 100 mg alle 12 h 3x 8 g	7–14 Tage	B
Sepsis	Meropenem <sup>1</sup> plus Colistin	3x 2 g Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h	7–10 Tage	A
	Colistin  plus Fosfomycin ggf. plus Aminoglykosid	Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h 3x 8 g hochdosiert als Einmalgabe	7–10 Tage	B
<sup>1</sup> Bei MHK $\leq 8$ mg/l Abkürzungen: EG = Empfehlungsgrad. Quelle: modifiziert nach Bodmann et al., 2019 [39]				

Zudem sind bei Mischinfektionen bzw. Komorbiditäten weitere therapeutische Optionen empfohlen [39].

Wird eine Infektion durch multiresistente gramnegative Erreger verursacht, bieten die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) aus dem Jahr 2022 und der Leitfaden der Amerikanischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten (Infectious Disease Society of America, IDSA) aus dem Jahr 2024 Entscheidungshilfen zur Therapie entsprechender Erreger [47, 48].

Die IDSA hat im Jahr 2024 ihre Leitlinie zur Therapie von Infektionen mit antibiotikaresistenten gramnegativen Erregern in unterschiedlichen Indikationen veröffentlicht. Spezifisch für die Behandlung von cUTI und Pyelonephritis, die durch CRE verursacht werden, sind demnach unterschiedliche Therapieoptionen empfohlen. Obwohl davon auszugehen ist, dass eine Minderheit der CRE gegenüber Trimethoprim-sulfamethoxazol, Ciprofloxacin oder Levofloxacin sensibel ist, sind diese Behandlungsmöglichkeiten zu bevorzugen, sollte eine Suszeptibilität nachgewiesen worden sein. Ebenfalls empfohlene Therapieoptionen sind Ceftazidim/Avibactam, Cefiderocol, Imipenem/Cilastatin/Relebactam, und Meropenem/Vaborbactam [48].

Die ESCMID empfiehlt sich in ihrer Leitlinie aus dem Jahr 2022 zur Behandlung von cUTI wie folgt: Bei einer vorliegenden cUTI ohne septischen Schock sind Aminoglykoside für eine Kurzzeittherapie empfohlen, wenn eine *in vitro* Suszeptibilität vorliegt. Alternativ kommt eine intravenöse Therapie mit Fosfomycin in Frage. Für sonstige cUTI wird eine Therapie mit Aminoglykosiden, inklusive Plazomicin empfohlen. Diesen Therapieoptionen wird der Vorrang vor Tigecyclin gegeben. Für Patienten mit schweren Infektionen durch CRE wird Meropenem/Vaborbactam oder Ceftazidim/Avibactam empfohlen, falls eine der Kombinationen *in vitro* aktiv ist. Dabei ist die Evidenz seitens der Fachgesellschaft höher für Meropenem/Vaborbactam eingestuft worden (moderat vs. gering). Diese Empfehlung stützt sich auf die Ergebnisse der Phase-III-Studie TANGO-II, die eine höhere klinische Heilungsrate und eine geringere Sterblichkeitsrate im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie gezeigt hat [47, 49].

Sowohl die IDSA als auch die ESCMID-Leitlinie heben hervor, dass neue Reserveantibiotika gegenüber Colistin bevorzugt werden sollten, da Colistin eine deutlich höhere Nephrotoxizität aufweist.

### **Zusammenfassung**

cUTI umfassen eine Vielzahl von Erkrankungen, was zu einer heterogenen Patientenpopulation führt. Im stationären Bereich stellen cUTI eine häufige Infektionsart dar, die schwere gesundheitliche Folgen haben können. Sie erfordern eine umgehende bestmögliche antibiotische Initialtherapie, mikrobielle Diagnostik, gefolgt von einer Erreger-spezifischen Antibiotikatherapie. Unbehandelt können cUTI zu Urosepsis bzw. zu einem lebensbedrohlichen uroseptischen Schock führen. Gerade die Urosepsis hat mit einem Anstieg der Inzidenz um 55,1 % in den Jahren von 2007-2017 im Vergleich zu allen Sepsisentitäten deutlich zugenommen und ist mit der größten Inzidenz-Zunahme sepsisassoziierter Todesfälle assoziiert. Je nach Lokalisation der Harnwegsinfektion und zusätzlich vorliegenden

Risikofaktoren, lässt sich ein Schweregrad der Infektion abschätzen, der in die Therapieentscheidung mit einfließt.

*Enterobacterales* sind die dominierenden Erreger und sind mit *E. coli* als häufigsten Vertreter für cUTI und Pyelonephritis verantwortlich, bei welchem eine hohe und weiter zunehmende Antibiotika-Resistenzlage zu beobachten ist. Andere Erreger kommen deutlich seltener vor, wie *Enterococcus* spp. (11 %), *K. pneumoniae* (8 %), *Candida* spp. (7 %), *S. aureus* (3 %), *Proteus mirabilis* (2 %), *P. aeruginosa* (2 %), Gruppe B Streptococcus (2 %) und anderen. Liegen bei diesen Erregern verschiedene Resistenzen vor, ist eine Therapie mit wirksamen Antibiotika notwendig. Die Auswahl eines bestmöglich geeigneten Antibiotikums für die Initialtherapie basiert auf einer Abwägung aus der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines resistenten Erregers auf Grund der regionalen Resistenzsituation, des gesundheitlichen Allgemeinzustands sowie den Komorbiditäten des Patienten.

Um Morbidität, Mortalität, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die damit verbundenen Kosten zu senken, lässt sich eine kalkulierte Therapie auf Basis der klinischen Situation der Patienten, dem typischen Erregerspektrum und der lokalen Resistenzsituation nicht immer vermeiden. Bewährte und innovative Erreger- und Resistenzidentifikationsmethoden können eine schnellstmögliche gezielte Therapie ermöglichen. Insbesondere für die Therapie von CRE stehen nur limitierte Therapieoptionen zur Verfügung. Hier ist der Einsatz von Reserveantibiotika angezeigt.

### **Wirksamkeitsspektrum von Meropenem/Vaborbactam**

Meropenem/Vaborbactam ist unter anderem zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen (cUTI) einschließlich Pyelonephritis indiziert [1].

Entsprechend der Fachinformation ist Meropenem/Vaborbactam klinisch wirksam bei folgenden gramnegativen Mikroorganismen:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter cloacae* species Komplex

Damit ist Meropenem/Vaborbactam wirksam bei drei relevanten gramnegativen Erregern, die laut der nicht abschließenden Liste multiresistenter Krankheitserreger des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach §35a Absatz 1 SGB V bei vorliegender Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (3GCR) und Carbapenem-Resistenz (CR) bedeutend sind [32]. Sie werden als relevant für die Erteilung des Reservestatus beurteilt und sind wie folgt konkretisiert:

- *Enterobacter* spp., CR
- *Enterobacter* spp., 3GCR

- *Escherichia coli*, CR
- *Escherichia coli*, 3GCR
- *Klebsiella* spp., CR
- *Klebsiella* spp., 3GCR

Das Hemmspektrum von Vaborbactam umfasst Serin- $\beta$ -Lactamasen der Klasse A (insbesondere die Carbapenemase KPC) und  $\beta$ -Lactamasen der Klasse C, hemmt jedoch nicht  $\beta$ -Lactamasen der Klasse D wie OXA-48 oder Metallo- $\beta$ -Lactamasen der Klasse B wie NDM und VIM [1].

Durch das breite Wirkspektrum von Meropenem/Vaborbactam gegenüber zahlreichen  $\beta$ -Lactamasen der Serin-Klasse und sogar Carbapenemasen stellt die Kombination eine der wenigen Therapieoptionen bei Infektionen durch die genannten gramnegativen Erreger, insbesondere bei vorliegender CR, dar. Daher wurde Meropenem/Vaborbactam nicht nur durch das RKI sondern auch durch die WHO als Reserveantibiotikum eingestuft und ist auf der Liste der essentiellen Arzneimittel (Model List of Essential Medicines) der WHO zu finden [50]. Darüber hinaus hat die WHO Meropenem/Vaborbactam in der „Access, Watch, Reserve“ (AWaRe)-Klassifizierung von Antibiotika ebenfalls als Reserveantibiotikum eingestuft [51]. Wie bei allen Reserveantibiotika sollte auch Meropenem/Vaborbactam nur unter Berücksichtigung der offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen eingesetzt werden. Daher sollte nach den Grundsätzen des ABS nur ein gezielter Einsatz bei Erreger- und Resistenznachweis erfolgen bzw. bei Verdacht auf eine entsprechende Infektion.

### 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.*

Bakterielle Antibiotikaresistenzen haben sich zu einer der größten Bedrohungen für die öffentliche Gesundheit im 21. Jahrhundert entwickelt, wodurch die Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten zu einer immer größeren Herausforderung wird. Aufgrund von Antibiotikaresistenzen können zuvor gut behandelbare Infektionen nur noch mit wenigen Therapieoptionen behandelt werden. Dies führt zu einem Anstieg der Morbidität, Mortalität sowie der Behandlungskosten, einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und Arbeitsausfällen. Allein im Jahr 2019 waren weltweit ca. 1,27 Millionen Todesfälle direkt auf

Antibiotikaresistenzen zurückzuführen. Laut RKI waren es in Deutschland 9.650 Todesfälle [52, 53]. Schließt man darüber hinaus Todesfälle ein, die mit einer bakteriellen Antibiotikaresistenz assoziiert sind, verstarben sogar fast 5 Millionen Menschen daran. Dabei war der Erreger *E. coli* für die meisten Todesfälle verantwortlich, gefolgt von *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *Streptococcus pneumoniae* und *M. tuberculosis* [53]. Diese Bakterienstämme werden mit schwerwiegenden, oft tödlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht, darunter Blutstrominfektionen und Lungenentzündungen, die bei Patienten auftreten, die in Krankenhäusern und in Langzeitpflegeeinrichtungen untergebracht sind, die künstlich beatmet werden müssen oder bei denen ein intravenöser Katheter gelegt wurde [54]. Verglichen mit allen zugrundeliegenden Todesursachen waren Todesfälle im Zusammenhang mit Antibiotikaresistenzen in 2019 die dritthäufigste Todesursache. Nur ischämische Herzkrankheiten und Schlaganfälle waren für mehr Todesfälle verantwortlich. Resistenzen gegen Fluorchinolone und  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (d.h. Carbapeneme, Cephalosporine und Penicilline), - die häufig als erste Wahl für die empirische Therapie von schweren Infektionen eingesetzt werden - waren für mehr als 70 % der auf Antibiotikaresistenzen zurückzuführenden Todesfälle verantwortlich [53]. Eine aktuelle Analyse zeigte, dass bei gramnegativen Bakterien die Resistenz gegen Carbapeneme stärker als bei jeder anderen Antibiotikaklasse zunahm und so die Anzahl der assoziierten Todesfälle von 619.000 (405.000-834.000) im Jahr 1990 auf 1,03 Millionen (909.000-1,16 Millionen) im Jahr 2021 anstieg [55]. Bis zum Jahr 2050 könnten laut einer Prognose weltweit mehr als 39 Millionen Menschen an Infektionen mit antibiotikaresistenten Keimen sterben und bei weiteren 169 Millionen Todesfällen könnten entsprechende Erreger zumindest eine Rolle spielen [55]. Außerdem führen Antibiotikaresistenzen zu einer erheblichen wirtschaftlichen Belastung der europäischen Gesundheitssysteme, die sich auf etwa 11,7 Milliarden Euro pro Jahr beläuft [53, 56].

Die WHO und zahlreiche andere Organisationen sind sich einig, dass die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen ein dringendes Problem ist, das einen globalen, koordinierten Aktionsplan erfordert. Sollten Resistenzen unkontrolliert bleiben, könnte die Ausbreitung viele bakterielle Krankheitserreger in Zukunft viel tödlicher machen als sie es heute sind [53, 57]. Aufgrund dieser Bedrohung gibt es inzwischen zahlreiche Initiativen zur systematischen Erfassung von Antibiotikaverbrauch und -resistenzen, wie den „Global Action Plan on Antimicrobial Resistance“ der WHO [58] oder auch auf europäischer Ebene die „European Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections“ (EU-JAMRAI) [59]. In Deutschland ist bereits vor Jahren unter Zusammenarbeit verschiedener Ministerien die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART“ erarbeitet worden, die sich in der aktuellen Version „DART 2030“ zentral mit der Antibiotikaresistenz und dem Antibiotikaverbrauch sowie deren Erfassung über entsprechende Surveillancesysteme befasst [57, 60].

Multiresistente Gram-negative Erreger stellen eine besondere Herausforderung dar. Zum einen sind Erreger wie *E. coli* und *K. pneumoniae* für einen Großteil der Todesfälle verantwortlich, zum anderen verfügen sie über eine Vielzahl von Resistenzmechanismen, wobei  $\beta$ -Lactamasen zu den problematischsten und wichtigsten gehören [35, 53].

Zwei Drittel der Infektionen auf Intensivstationen werden durch gramnegative Bakterien verursacht, und die Resistenz dieser Bakterien gegen bestimmte Antibiotika wie  $\beta$ -Lactame – der größten und am häufigsten empirisch eingesetzte Antibiotikaklasse – stellt ein großes Problem dar. Wenn diese Mikroorganismen gegen Cephalosporine der dritten Generation (aufgrund von ESBL oder AmpC  $\beta$ -Lactamasen) oder gegen Carbapeneme (durch weitere  $\beta$ -Lactamasen wie KPC) resistent sind, werden die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt [61]. Die hohe Sterblichkeitsrate ( $> 30\%$ ) hospitalisierter Patienten, die mit Carbapenem-resistenten Stämmen infiziert sind, unterstreicht das Ausmaß des Problems [62-65].

Bevor neuere Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen zur Verfügung standen, wurde in Ermangelung von Alternativen lange Colistin bei schweren Infektionen durch gramnegative Bakterien mit hochgradiger Resistenz angewendet. Jedoch bringt diese Therapieoption einige Nachteile mit sich. Zum einen diffundiert Colistin nicht gut in das Gewebe und dringt nicht in die Zerebrospinalflüssigkeit oder die Pleura- und Peritonealhöhle ein. Zum anderen hat es zahlreiche Nebenwirkungen, darunter Nephrotoxizität und Neurotoxizität, und zeigt keine herausragende Wirksamkeit. Daher kann es nicht bei Patienten mit Nierenversagen eingesetzt werden. Selbst bei Behandlung mit einem Reserveantibiotikum wie Colistin liegen die Sterblichkeitsraten bei kritisch kranken Patienten mit CRE-Infektion zwischen 32 % und 40 % [66-68]. Zudem sind inzwischen diverse Resistenzmechanismen aerober Gramnegativer gegen den Wirkstoff bekannt, so dass Colistin bei entsprechenden Infektionen keine therapeutische Option mehr darstellt [69, 70].

Mit der Entwicklung neuer Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen bestehend aus einem etablierten  $\beta$ -Lactam mit bekanntem Sicherheitsprofil und einem innovativen  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor stehen neue Therapeutika zur Verfügung, um die Carbapenem-Resistenz zu überwinden. Dabei hemmen  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren die Wirkung der bakteriellen  $\beta$ -Lactamasen und schützen somit das  $\beta$ -Lactam vor der Hydrolyse. Dieser Schutz ermöglicht die Wirksamkeit des  $\beta$ -Lactams wiederherzustellen und den Erreger zu bekämpfen. Mit diesen neuen  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase-Inhibitor-Kombinationen stehen nun besser verträgliche und teilweise auch wirkungsvollere Therapeutika zur Verfügung [68]. Doch auch gegen diese neuen Wirkstoffkombinationen bzw. neue Wirkstoffe wurden bereits Resistenzen beobachtet, sodass weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Antibiotika bzw. Wirkstoffkombinationen besteht [70-72]. Auch wenn im Vergleich zum vielen anderen europäischen Ländern antibiotikaresistente gramnegative Erreger in Deutschland noch auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau dokumentiert sind, ist eine besorgniserregende Zunahme von Infektionen durch entsprechende Erreger, insbesondere bei Patienten, die in Krankenhäusern behandelt werden, zu verzeichnen. Bei einer Auswertung des NRZ wurde im Jahr 2022 eine 58,4%ige Zunahme der nachgewiesenen Carbapenemasen im Vergleich zu 2021 beobachtet, was den höchsten Zuwachs darstellt, den das NRZ jemals beobachtet hat [40]

Eine Analyse der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)-Datenbank zeigte für Deutschland, dass der Anteil der Antibiotikaresistenz grundsätzlich bei allen wichtigen Krankheitserregern von stationären Patienten deutlich höher im Vergleich zu ambulanten Patienten ist. Dies ist nicht überraschend, da Krankenhauspatienten ein höheres Risiko haben,

sich nosokomiale Infektionen zuzuziehen, und die Antibiotikaprophylaxe und -behandlung häufig mehrere Medikamente in höherer Dosierung und über einen längeren Zeitraum als in der ambulanten Praxis umfasst, was die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen fördert [28].

Im Zeitraum von 2010-2021 lag in Deutschland laut Metaanalyse unter Einbeziehung der ARS-Datenbankinformationen der Anteil der Carbapenem-Resistenz bei Gramnegativen, wie *K. pneumoniae*, *A. baumannii* und *E. coli*-Isolaten bei klinischen Infektionen noch unter 3,5 %. Ein deutlicher Anstieg der Carbapenem-Resistenz von 6,8 % im Jahr 2015 auf 9,8 % im Jahr 2020 wurde bei *Enterobacter* spp. festgestellt [28].

Die vorliegenden Daten zur Prävalenz von Antibiotikaresistenzen bei gramnegativen bakteriellen Krankheitserregern deuten auf eine Zunahme hin. Dies betrifft in dieser Gruppe fast alle Spezies. Klinisch am bedeutendsten ist sie bei *Enterobacterlaes* wie *E. coli*, *K. pneumoniae* und *E. cloacae* [25, 28, 40]. Daher und aufgrund begrenzter Therapieoptionen sowie Herausforderungen in der Therapie multiresistenter gramnegativer Erreger besteht ein hoher Bedarf an innovativen, wirksamen und gut verträglichen Antibiotika.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Meropenem/Vaborbactam**

Meropenem/Vaborbactam wird intravenös angewendet und ist ein Kombinationspräparat aus dem Carbapenem Meropenem und dem innovativen Nicht- $\beta$ -Lactam- $\beta$ -Lactamase-Inhibitor Vaborbactam [1]. Meropenem gehört zur Gruppe der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika. Seine bakterizide Wirkung entfaltet es durch Hemmung der bakteriellen Peptidoglykan-Zellwandsynthese. Infolgedessen kommt es zum Zelltod. Meropenem weist eine intrinsische Resistenz gegenüber Erregern mit ESBL auf. Vaborbactam ist ein Nicht- $\beta$ -Lactam-Inhibitor der Serin- $\beta$ -Lactamasen der Klassen A und C. Vaborbactam hat ein breites Aktivitätsspektrum und eine hohe Affinität für Serin- $\beta$ -Lactamasen, einschließlich KPC. Dadurch kann Vaborbactam den Abbau von Meropenem durch eine Vielzahl von  $\beta$ -Lactamasen unterbinden. Durch seine Aktivität kann die Wirksamkeit von Meropenem wiedergeherstellt und erhalten werden. Es bietet daher einen wirksamen Ansatz zur Überwindung bestimmter Carbapenem-Resistenzen [1, 54].

Meropenem/Vaborbactam ist eine Therapieoption zur Behandlung von Infektionen, die durch *Enterobacterales* verursacht werden und bei denen  $\beta$ -Lactamasen, insbesondere vom ESBL-, KPC- und AmpC-Typ, vorliegen. Diese Kombination kann somit das Resistenzniveau wirksam reduzieren [54]. Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien bei den Erregern *E. coli*, *K. pneumoniae* und *E. cloacae* species Komplex nachgewiesen [73].

Insbesondere die randomisierte open-label Studie TANGO II zeigt, dass die Monotherapie mit Meropenem/Vaborbactam bei CRE-Infektionen mit einer erhöhten klinischen Heilung, einer geringeren Sterblichkeit und einer geringeren Nephrotoxizität im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit der bestverfügbaren Therapie (BAT) verbunden war. Zum Zeitpunkt ‚Test auf Heilung‘ (TOC) waren die klinischen Heilungsraten und die mikrobiellen Eradikationsraten in der mCRE-MITT-Population in der Meropenem/Vaborbactam-Gruppe um 30,5 % bzw. 11,8 % höher als in der Vergleichsgruppe mit der bestverfügbaren Therapie (BAT), die auch innovative  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren umfasste [49].

*In vitro* wurde die Wirksamkeit von Meropenem/Vaborbactam im Rahmen der Zulassung bereits gegenüber ~1900 KPC-produzierenden CRE gezeigt [73]. Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit der Kombination von Meropenem und Vaborbactam gegenüber verschiedenen Carbapenem-resistenten Erregern in weiteren *in vitro* Analysen nachgewiesen. Dazu zählen Analysen aus Europa und den USA, die eine Wirksamkeit gegenüber klinischen CRE wie *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Enterobacter aerogenes* und *E. coli* bestätigt haben [74-77].

Darüber hinaus liegen für Meropenem/Vaborbactam umfangreiche Daten aus prospektiven Beobachtungsstudien bzw. retrospektiven Analysen und Kohortenstudien nach der Zulassung vor, die die Wirksamkeit bei Infektionen mit gramnegativen CRE-Erregern bestätigen. Dabei wurden vergleichbar zur Zulassungsstudie TANGOII hohe klinische Heilungsraten (65 %-85 %, wenn angegeben) bei niedrigen 30-Tage Mortalitätsraten (7,5 %-19,2 %, wenn angegeben) beobachtet. Meropenem/Vaborbactam wurde im Allgemeinen gut vertragen [49, 78-84]. In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Analyse wurde jedoch eine Mortalitätsrate von 31,6 % beobachtet. Anders als bei anderen Analysen wurde Meropenem/Vaborbactam teilweise erst als Zweitlinientherapie nach erfolgloser Initialtherapie mit einem anderen Reserveantibiotikum gegeben. Dabei war die Mortalitätsrate in dieser Gruppe deutlich höher im Vergleich zur Erstlinientherapie (43,3% vs. 20,9%) [85].

Zur Therapie von Infektionen der klinisch bedeutendsten Erregergruppe, den *Enterobacterales* wie *E. coli*, *K. pneumoniae* und *E. cloacae* species Komplex, stellt Meropenem/Vaborbactam eine wertvolle Behandlungsoption dar. Insbesondere vor dem Hintergrund einer zunehmenden Prävalenz von Carbapenem-resistenten *Enterobacterales*, auch vom KPC-Typ in Deutschland, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Antibiotika, vor allem, weil bereits Resistenzen gegenüber einem innovativem  $\beta$ -Lactam bzw. innovativen  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren beobachtet wurden [71, 72, 82]. Die hohe Sterblichkeitsrate hospitalisierter Patienten von über > 30 %, die mit Carbapenem-resistenten Stämmen infiziert sind, unterstreicht den hohen therapeutischen Bedarf [62-64].

### 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.*

Meropenem/Vaborbactam ist unter anderem zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfekte (cUTI) einschließlich Pyelonephritis bei Erwachsenen indiziert [26]. Die klinische Ausprägung von Harnwegsinfektionen reicht von asymptomatischen, unkomplizierten Infektionen bis hin zu komplizierten Infektionen mit potenziell lebensbedrohlichen Verläufen wie schwerer Urosepsis [3, 4]. Komplizierte UTI können durch multiresistente aerobe gramnegative Bakterien ausgelöst werden, die nicht auf Leitsubstanzen der 4 Hauptantibiotikaklassen ansprechen. Das Antibiotikum Meropenem/Vaborbactam ist bei Infektionen durch Bakterienstämme mit multiplen erworbenen Resistenzen gegenüber Erstlinien-Antibiotika, wie Meropenem, klinisch wirksam und hat daher vom G-BA den Status des Reserveantibiotikums verliehen bekommen [86].

Unter den Begriff multiresistente gramnegative Stäbchen fallen laut Definition der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des RKI die Einstufungen 3MRGN (Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger mit Resistenz gegen 3 Antibiotikagruppen) und 4MRGN [26]. 3MRGN sind als Surrogat gegenüber der Klasse der Carbapeneme sensibel, so dass eine Erstlinientherapie mit dem Erstlinienantibiotikum aus dieser Substanzklasse für die Behandlung zur Verfügung steht. Die KRINKO empfiehlt bei Nachweisen von Carbapenemasen bei *Enterobacterales* die entsprechenden Isolate zwangsläufig als 4MRGN zu klassifizieren [26]. Da Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum nur bei CR-Stämmen eingesetzt werden sollte, umfasst die im folgenden Abschnitt berechnete Zielpopulation nur Fälle mit 4MRGN-Infektionen.

Im folgenden Abschnitt wird die Krankheitsinzidenz zur Betrachtung der Epidemiologie von Infektionen in der Indikation *komplizierte Harnwegsinfekte (cUTI) einschließlich Pyelonephritis bei Erwachsenen* in Deutschland dargestellt. Bei komplizierten Harnwegsinfekten, die mit einem schweren Verlauf einhergehen, handelt es sich nicht um chronische Krankheiten, sondern um akute Erkrankungen mit hohen Sterblichkeitsraten, sodass bei diesen Infektionen damit zu rechnen ist, dass der Patient entweder geheilt wird oder verstirbt. Aus diesem Grund wird die Prävalenz in diesem Modul nicht betrachtet.

Laut einer Meta-Analyse lag der prozentuale Anteil der Carbapenem-Resistenz in Deutschland im Zeitraum von 2010-2021 im internationalen Vergleich bei den klinischen Infektionen mit gramnegativen Organismen mit <3,5 % durchweg niedrig [28]. Wie in Abbildung 3-5 demonstriert, fällt die Rate an Carbapenem-resistenten Isolaten der Gesamtisolate gramnegativer Stämme, wie von *K. pneumoniae* in Europa geringer aus als auf den meisten anderen Kontinenten [87]. Auch im Verhältnis zu anderen EU-Staaten, China und den USA ist die Rate in Deutschland niedriger [28].

### Resistance of *Klebsiella pneumoniae* to Carbapenems

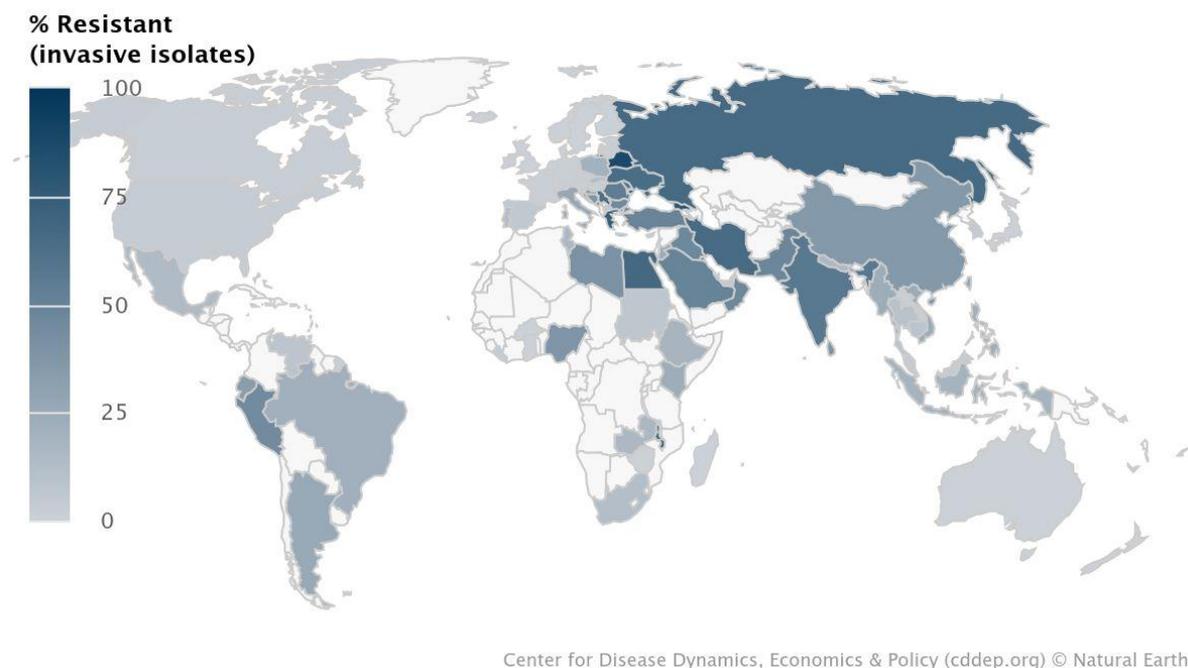


Abbildung 3-5: Weltweite Resistenzraten von *Klebsiella pneumoniae* gegen Carbapeneme  
Quelle: OneHealthTrust, 2024 [87]

Aufgrund dessen, dass die prozentualen Anteile der Bakterien mit Antibiotika-Resistenzen im internationalen Vergleich deutlich unterschiedlich ausfallen, beschränkt sich die Bestimmung der Inzidenz im vorliegenden Dossier auf Versorgungsdaten aus Deutschland.

#### ***Berechnung der Inzidenz mithilfe des InEK-Datenbrowsers für das Jahr 2019-2023***

Zur Bestimmung der Inzidenz werden im Folgenden die aktuellen Abrechnungs- und Diagnosedaten des InEK-Datenbrowsers für die Jahre 2019 bis 2023 ausgewertet. Um die Zielpopulation zu identifizieren, wurden die kodierten Diagnosen herangezogen. Die primären und sekundären Diagnosen werden in Deutschland auf Basis der Internationalen Klassifikation von Erkrankungen (ICD-10-GM) kodiert. Bei der Auswahl der zugrunde gelegten ICD-10-Codes für die Berechnung der Zielpopulation wurden die Angaben in den Dossiers weiterer Reserveantibiotika in der Indikation „Behandlung von komplizierten Harnwegsinfekte (cUTI)

einschließlich Pyelonephritis bei Erwachsenen“, sowie die Anmerkungen des IQWiG zu den ICD-10 Codes in der jeweiligen Bewertung der Patientenzahlen berücksichtigt [88, 89].

Insgesamt wurde in den letzten 5 Jahren eine steigende Rate von Fällen mit 4MRGN-Infektionen auf Basis der InEK-Daten beobachtet. Allerdings führte die Coronavirus Disease 2019-(COVID-19)-Pandemie in den Jahren 2020 und 2021 zu einem Absinken der Krankenhausbehandlungen in Deutschland. Pandemiebedingt war die Zahl der stationären Behandlungsfälle in den Jahren 2020 und 2021 auf 16,8 beziehungsweise 16,7 Millionen im Gegensatz zu 19,4 Millionen im Jahr 2019 vor der Pandemie gesunken [90]. Zudem können die gesteigerten Hygienemaßnahmen sowie die deutliche Reduktion der Reisetätigkeit während der COVID-19-Pandemie einen Einfluss auf das Auftreten von 4MRGN-Infektionen haben. Dies macht sich auch in den Zahlen der Fälle mit multiresistenten *Enterobacterales* der Jahre 2020 und 2021 bemerkbar, die deutlich unter den Fallzahlen des Jahres des Jahres 2019, 2022 und 2023 liegen (siehe Tabelle 3-5). In der Berechnung der Inzidenz werden die Jahre 2019-2023 gemittelt, Verzerrungen durch die COVID-19-Pandemie sind jedoch wahrscheinlich.

Bei den veröffentlichten Daten des InEK handelt es sich um eine Vollerhebung der stationären Fälle in Deutschland. Zur Bestimmung der Inzidenz können bei der vorliegenden Indikation die stationären Daten herangezogen werden, da es sich bei Infektionen mit 4MRGN um zwingend stationär zu behandelnde Infektionen handelt.

Die Berechnung der Zielpopulation von Meropenem/Vaborbactam für die Behandlung von komplizierten Harnwegsinfekten (cUTI) einschließlich Pyelonephritis bei Erwachsenen erfolgte in vier wesentlichen Schritten, die in Abbildung 3-6 dargestellt sind.

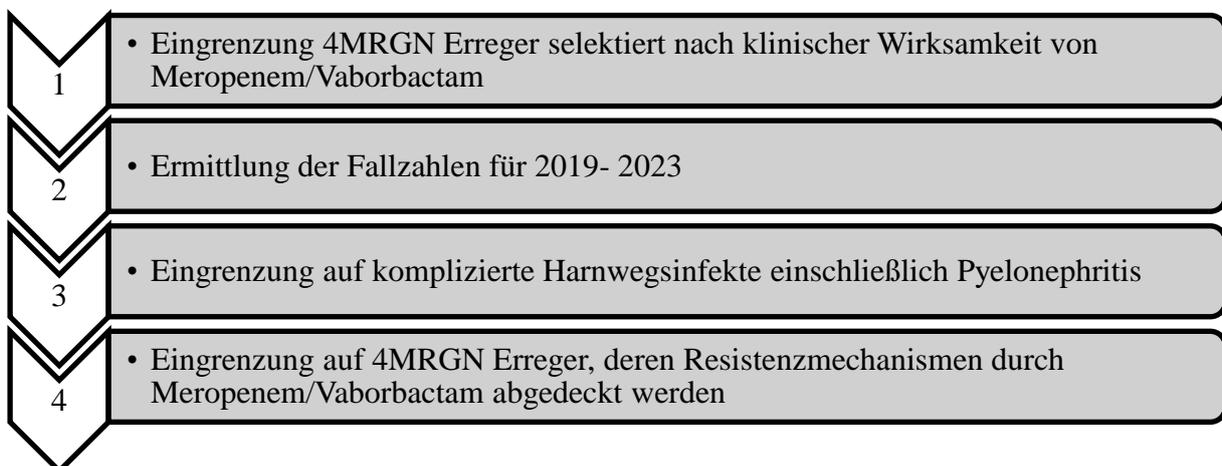


Abbildung 3-6: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für cUTI-Infektionen mit 4MRGN  
Abkürzung: 4MRGN = Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen.

Quelle: eigene Darstellung

### Schritt 1

Meropenem/Vaborbactam ist klinisch wirksam bei Infektionen mit den aeroben, gramnegativen Bakterienstämmen *E. coli*, *K. pneumoniae* und *E. cloacae*. In seiner Funktion als Reserveantibiotikum wird Meropenem/Vaborbactam in allen AWGs gemäß den Antibiotic Stewardship (ABS)-Grundsätzen der deutsch-österreichischen S3-Leitlinie nur bei Verdacht oder bestätigtem Vorliegen von Infektionen durch multiresistente Varianten dieser Bakterienstämme, insbesondere bei Carbapenem-resistenten Erregern (Erregernachweis) eingesetzt [42]. In diesen Fällen sind aufgrund von Resistenzen die Therapiealternativen mit herkömmlichen Antibiotika begrenzt. Daher erfolgt die Eingrenzung der Zielpopulation auf die Varianten der Bakterienstämme mit Multiresistenz gegenüber den vier antimikrobiellen Leitsubstanzen (4MRGN). Bei Infektionen mit 3MRGN-Erregern hingegen, für welche Meropenem/Vaborbactam ebenfalls Wirksamkeit zeigt, ist die Wirksamkeit eines Erstlinienantibiotikums gegeben (Meropenem), welches bevorzugt eingesetzt werden sollte.

Krankenhäuser sind verpflichtet, Patienten mit 4MRGN entsprechend ICD zu kodieren. Der ICD10 ist sehr differenziert aufgebaut zur Beschreibung von 4MRGN- er umfasst 9 verschiedene Codes für spezifische *Enterobacterales*-Erreger mit Multiresistenz 4MRGN (U81.4-!). Die 4MRGN-Varianten der Stämme *E. coli*, *K. pneumoniae* und *E. cloacae* werden jeweils abgebildet durch die ICD-10 Codes U81.40!, U81.41!, und U81.44!. Um auch Infektionen mit 4MRGN mit in die Betrachtung einzubeziehen, bei denen nicht die Art des Erregers bestimmt wurde, es sich jedoch trotzdem um Infektionen mit den Erregern handeln könnte, wurden ebenfalls die ICD-10 Kodierungen für Infektionen durch unspezifische 4MRGN eingeschlossen. Dabei handelt es sich um 4MRGN mit der Bezeichnung „sonstige Klebsiellen“ (U81.43) sowie „sonstige *Enterobacterales*“ (U81.48). Die Kodierung ist dabei für die ICD-10-GM Versionen der Jahre 2019–2024 identisch [91-96]. Die Auswahl der Codes nach ICD-10-GM Version 2024 für die zugrunde liegenden Infektionen wurde anhand Informationen aus Leitlinien in Ergänzung zu Nutzenbewertungsverfahren anderer Reserveantibiotika getroffen [26, 42, 88, 89]. Die 4MRGN-Diagnosen werden im Krankenhaus ausschließlich als Nebendiagnosen erfasst. Bei den 4MRGN-Infektionen handelt es sich größtenteils um nosokomial erworbene Erkrankungen, die jedoch ausschließlich stationär behandelt werden. In diesen Fällen wurden die Patienten primär mit einer anderen Hauptdiagnose (unter anderem UTI) stationär aufgenommen. Für die Berechnung der Inzidenz wurden die Fälle in der Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre herangezogen, da Meropenem/Vaborbactam nur für Erwachsene zugelassen ist.

### Schritt 2

In Tabelle 3-5 wird die Anzahl der erwachsenen Patienten mit den relevanten Diagnosen und die Inzidenz aus den Jahren 2019 bis 2023 basierend auf den InEK-Daten dargestellt. Die kodierten Nebendiagnosen ergeben in Summe die gesamte Anzahl der Fälle unter den erwachsenen Patienten mit 4MRGN-Infektionen mit den Bakterienstämmen *E. coli*, *K. pneumoniae* und *E. cloacae* in Deutschland. Des Weiteren werden auch die Codes U81.43! und U81.48! eingeschlossen, welche „sonstige Klebsiellen“ (U81.43) sowie „sonstige *Enterobacterales*“ beschreiben. Die Inzidenz wurde anhand der Bevölkerungszahl der  $\geq 18$ -jährigen des jeweiligen Jahres in Deutschland berechnet. Bei der Summe der Fälle aller

inkludierter Diagnosen (U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44! und U81.48!), wie in der Zeile „Infektion 4MRGN gesamt“ dargestellt, handelt es sich nicht um die Aufsummierung der Einzeldiagnosen, sondern um die tatsächliche Anzahl an Fällen; Abweichungen können dadurch entstehen, dass Patienten mehrere Diagnosen gleichzeitig als Nebendiagnose erhalten können (z.B. Infektion mit 4MRGN *E. coli* und mit 4MRGN *E. cloacae*).

Da sich in den COVID-19-Pandemie-Jahren 2020-2021 ein deutlicher Abfall an Fallzahlen mit 4MRGN-Infektionen im Vergleich zum Vorjahr und den darauffolgenden Jahren abzeichnet, wird eine Spanne der mittleren Inzidenz angegeben, welche die Mittelwerte inklusive COVID-19-Pandemie-Jahre und exklusive COVID-19-Pandemie-Jahre abdeckt. In der erwachsenen Bevölkerung trat eine Gesamtzahl von 4.536 Fällen mit den entsprechenden Diagnosen im Jahr 2019 auf, 3.995 Patienten im Jahr 2020, 3.756 Patienten im Jahr 2021, 4.711 Patienten im Jahr 2022 und 5.865 Fällen im Jahr 2023 in Deutschland. Zur Bestimmung der Inzidenz wurden die vom Statistischen Bundesamt erhobenen Bevölkerungszahlen der  $\geq 18$ -Jährigen in Deutschland des entsprechenden Jahres herangezogen [97].

Tabelle 3-5: Übersicht der diagnostizierten Infektionen mit 4MRGN in den Jahren 2019 bis 2023 bei der Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre in Deutschland (aufgeteilt nach Einzeldiagnosen)

		2019		2020		2021		2022		2023	
Bevölkerung $\geq 18$ Jahre		69.488.809		69.411.087		69.373.865		68.416.620		70.419.300	
ICD-10 Code	Bezeichnung	Anzahl der Pat.	Inz. / 100.000	Anzahl der Pat.	Inz. / 100.000	Anzahl der Pat.	Inz. / 100.000	Anzahl der Pat.	Inz. / 100.000	Anzahl der Pat.	Inz. / 100.000
U81.40!	<i>Escherichia coli</i> mit Multi-resistenz 4MRGN	1.372	2,0	1.252	1,8	1.049	1,5	1.292	1,9	1.856	2,6
U81.41!	<i>Klebsiella pneumoniae</i> mit Multi-resistenz 4MRGN	1.678	2,4	1.425	2,1	1.384	2,0	2.123	3,1	2.604	3,7
U81.43!	Sonstige <i>Klebsiellen</i> mit Multi-resistenz 4MRGN	327	0,5	342	0,5	476	0,7	434	0,6	483	0,7
U81.44!	<i>Enterobacter -cloacae</i> -Komplex mit Multi-resistenz 4MRGN	776	1,1	659	0,9	549	0,8	631	0,9	750	1,1
U81.48!	Sonstige <i>Enterobacter -ales</i> mit Multi-resistenz 4MRGN	558	0,8	473	0,7	477	0,7	492	0,7	503	0,7
Infektion mit 4MRGN insgesamt		4.536	6,5	3.995	5,8	3.756	5,4	4.711	6,9	5.865	8,3
Spanne der gemittelten Fallzahlen mit und ohne COVID-19-Pandemie-Jahre <sup>1</sup> (SD)		4.573 (734) – 5.037 (590)									
Spanne der gemittelten Inzidenzen mit und ohne COVID-19-Pandemie-Jahre <sup>1</sup> (SD)		6,6 (1,0) – 7,2 (0,8)									
<sup>1</sup> Jahre 2020-2021											
Abkürzungen: Inz; = Inzidenz, ICD10 = internationalen Klassifikation für Krankheiten, Revision 10 (International classification of diseases 10th revision); 4MRGN = Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung (Standard Deviation)											
Quelle: ICD-10 GM Versionen 2019–2024 [91-96]; InEK-Datenbrowser [98-102]; Statistisches Bundesamt [97]											

Betrachtet man die Gesamtzahl der Patienten mit diesen konkreten 4MRGN-Infektionen ergibt sich im Durchschnitt (Standardabweichung [SD]) eine Spanne der **Inzidenz von 6,6 (1,0) – 7,2 (0,8) pro 100.000 Einwohner** der  $\geq 18$ -jährigen Personen in Deutschland. Ein Teil dieser Fälle fällt auf cUTI zurück, die durch 4MRGN-Bakterien verursacht werden, welche im vorliegenden Dossier als Komplikationsfaktor für die Erkrankung betrachtet werden.

### **Schritt 3**

Um die jährliche Inzidenz der betroffenen Patienten mit cUTI mit multiresistenten, aeroben gramnegativen Erregern abzuschätzen, wurden Fälle aus den InEK-Daten betrachtet, die zum einen mit den ICD-10 Codes der 4MRGN-Infektionen als Nebendiagnose (aufgelistet in Tabelle 3-5) abgerechnet wurden, und die zum anderen, wie in Tabelle 3-6 dargestellt, zusätzlich mit einem der folgenden Codes für UTI als Hauptdiagnose oder als weitere Nebendiagnose abgerechnet wurden:

Tabelle 3-6: Übersicht der Einzeldiagnosen für einbezogene UTI

<b>ICD-10 Code</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>ICD-10 Code</b>	<b>Bezeichnung</b>
N10	Akute tubulointerstitielle Nephritis	N30.8-	Sonstige Zystitis
N11.-	Chronische tubulointerstitielle Nephritis	N30.9	Zystitis, nicht näher bezeichnet
N12	Tubulointerstitielle Nephritis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet	N33.0	Tuberkulöse Zystitis
N13.6-	Pyonephrose	N34-	Urethritis und urethrales Syndrom
N15.1-	Nierenabszess und perinephritischer Abszess	N37.0	Urethritis bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
N15.9	Tubulointerstitielle Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet	N39.0	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
N16.0	Tubulointerstitielle Nierenkrankheiten bei anderenorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten	N41.3	Prostatazystitis
N28.88	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Niere und des Ureters	T83.5	Infektion und entzündliche Reaktion durch Prothese, Implantat oder Transplantat im Harntrakt
N29.1	Sonstige Krankheiten der Niere und des Ureters bei anderenorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten	N32.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Harnblase
N30.0	Akute Zystitis	N32.9	Krankheit der Harnblase, nicht näher bezeichnet
N30.1	Interstitielle Zystitis (chronisch)	N35.8	Sonstige Harnröhrenstriktur
N30.3	Trigonumzystitis	N35.9	Harnröhrenstriktur, nicht näher bezeichnet
Abkürzungen: ICD10 = internationalen Klassifikation für Krankheiten, Revision 10 (International classification of diseases 10th revision); UTI = Harnwegsinfektion. Quelle: ICD-10 GM-Versionen 2019–2024 [91-96]			

Betrachtet man die Gesamtzahl der Fälle mit 4MRGN-Infektionen, die zusätzlich mit einer der aufgeführten UTI-Diagnosen aus Tabelle 3-6 (als Hauptdiagnose, oder als weitere Nebendiagnose) abgerechnet wurden, ergibt sich, wie in Tabelle 3-7 abgebildet, eine Spanne des Mittelwerts (SD) von 1.969 (281) – 2.143 (219) Fällen. Dies entspricht einer Inzidenz von **2,8 (0,4) – 3,1 (0,3) Fällen pro 100.000** der  $\geq 18$ -jährigen Einwohner in Deutschland für cUTI einschließlich Pyelonephritis.

Tabelle 3-7: Übersicht der diagnostizierten cUTI-Infektionen mit 4MRGN in den Jahren 2019 bis 2023 bei der Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre in Deutschland (aufgeteilt nach Einzeldiagnosen)

	2019		2020		2021		2022		2023	
Bevölkerung $\geq 18$ Jahre	69.488.809		69.411.087		69.373.865		68.416.620		70.419.300	
Infektion mit 4MRGN insgesamt	4.536	6,5	3.995	5,8	3.756	5,4	4.711	6,9	5.865	8,3
A: Davon mit Hauptdiagnose:										
Infektion mit 4MRGN + HD UTI insgesamt <sup>1</sup>	Anzahl Fälle	Inzidenz/ 100.000	Anzahl Fälle	Inzidenz/ 100.000	Anzahl Fälle	Inzidenz/ 100.000	Anzahl Fälle	Inzidenz/ 100.000	Anzahl Fälle	Inzidenz/ 100.000
	198	0,3	213	0,3	143	0,2	227	0,3	291	0,4
B: Davon mit weiterer Nebendiagnose:										
Infektion mit 4MRGN + ND UTI insgesamt <sup>1</sup>	Anzahl Fälle	Inzidenz. / 100.000	Anzahl Fälle	Inzidenz. / 100.000	Anzahl Fälle	Inzidenz. / 100.000	Anzahl Fälle	Inzidenz. / 100.000	Anzahl Fälle	Inzidenz. / 100.000
	1.768	2,5	1.605	2,3	1.455	2,1	1.785	2,6	2.160	3,1
A und B: Summe aller Fälle mit 4MRGN+ HD/ ND UTI <sup>1</sup>	1.966	2,8	1.818	2,6	1.598	2,3	2.012	2,9	2.451	3,5
Spanne der gemittelten Fallzahlen mit und ohne COVID-19-Pandemie-Jahre <sup>1</sup> (SD)	1.969 (281) – 2.143 (219)									
Spanne der gemittelten Inzidenzen mit und ohne COVID-19-Pandemie-Jahre <sup>1</sup> (SD)	2,8 (0,4) – 3,1 (0,3)									
<sup>1</sup> Jahre 2020-2021										
Abkürzungen: Inz. = Inzidenz, ICD10 = internationalen Klassifikation für Krankheiten; Revision 10 (International classification of diseases 10th revision); 4MRGN = Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen; SD = Standardabweichung (Standard Deviation)										
Quelle: ICD-10 GM Versionen 2019–2024 [91-96]; InEK-Datenbrowser [103-112]; Statistisches Bundesamt [97, 113]										
Diagnose-Codes 4MRGN: U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48!										
Diagnose-Codes UTI: N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34.-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9										

#### **Schritt 4**

Über die Anzahl und die Art der über das jeweilige Jahr deutschlandweit eingesandten multiresistenten Erreger-Isolate gibt der jährliche Bericht des RKI zugehörigen Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger Auskunft [40]. Im Jahr 2022 fand sich bei 2.796 / 4.998 (55,9 %) der zur Untersuchung eingesendeten Isolate der *Enterobacterales* Bakterien eine Carbapenemase. Im Vergleich zu 2021 entspricht dies einem Anstieg um 58,4 % (n = 2.547) und stellt den höchsten Zuwachs dar, der jemals im NRZ beobachtet wurde. Laut RKI sei dieser Anstieg nur zum Teil durch die nach der COVID-19-Pandemie wieder gestiegenen Einsendezahlen zu erklären [40].

Erregerspezifisch für Meropenem/Vaborbactam wiesen von *K. pneumoniae* 63,8 % der untersuchten Isolate eine Carbapenemase auf, was einem Anstieg von 14,8 % im Vergleich zum Vorjahr gleicht und damit einen der Hauptfaktoren für den beschriebenen Zuwachs der nachgewiesenen Carbapenemasen ausmacht [40]. Bei *E. coli* produzierten 68,5 % der untersuchten Isolate eine Carbapenemase, was einer Zunahme um 11 % im Vergleich zu 2021 entspricht. Bei Spezies des *E. cloacae*-Komplexes produzierten 45,5 % der Isolate eine Carbapenemase (2021: 41,5 %).

Das Hemmspektrum von Vaborbactam umfasst  $\beta$ -Lactamasen der Klasse A (wie KPC) und  $\beta$ -Lactamasen der Klasse C, hemmt jedoch nicht  $\beta$ -Lactamasen der Klasse D wie OXA-48 oder Metallo- $\beta$ -Lactamasen der Klasse B wie NDM und VIM [1].

Von den vom RKI gemeldeten Isolaten mit Carbapenemasen ( $\beta$ -Lactamasen) bei *Enterobacterales* im Jahr 2022 fallen ca. 18 % auf  $\beta$ -Lactamasen der Klasse A und Klasse C, gegen welche Meropenem/Vaborbactam wirksam ist [40]. Um eine Abschätzung der Zielpopulation für die Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam zu erhalten, kann die durchschnittliche Gesamtzahl der Fälle mit 4MRGN-Infektionen (der Stämme *E. coli*, *K. pneumoniae* und *E. cloacae*) und UTI der Jahre 2019-2023 aus Schritt 3 mit dem Anteil von rund 18 % der Isolate mit den  $\beta$ -Lactamasen, die vom Wirkspektrum von Meropenem/Vaborbactam umfasst sind, multipliziert werden. So erhält man eine Spanne von durchschnittlich 354 – 386 Fällen/ Jahr, was einer mittleren Inzidenz von **0,5 – 0,6/ pro 100.000** der  $\geq 18$ -jährigen Personen in Deutschland entspricht.

#### **Berichtete Inzidenz in der Literatur**

Um die berechnete Inzidenz mit Ergebnissen aus der Literatur abzugleichen, wurde eine orientierende Suche nach epidemiologischen Studien via Pubmed durchgeführt, welche Inzidenzen von Infektionen mit Carbapenem resistenten aeroben gramnegativen Stämmen in Deutschland berichteten.

Die im Jahr 2022 von Wilke et al. publizierte Studie berichtet die Gesamthäufigkeit von Infektionen mit Carbapenem-resistenten Bakterien in Deutschland basierend auf Krankenhaus-Routinedaten (2017-2019), jedoch nicht die Inzidenz an UTI-Fällen, die durch 4MRGN-Infektionen verursacht werden [114]. Sie diente als Grundlage zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Nutzenbewertung des Reserveantibiotikums Ceftazidim/Avibactam [88]. Wie Meropenem/Vaborbactam ist Ceftazidim/Avibactam für die Behandlung von cUTI

indiziert und zeigt ebenso klinische Wirksamkeit gegen die Bakterienstämme *E. coli*, *E. cloacae* und *K. pneumoniae*. Die Analyse der Wilke-Studie ergab über alle Indikationen hinweg eine Inzidenz von 6,8–12,4/ 100.000 Fällen von Infektionen mit Carbapenem-resistenteren gramnegativen Bakterien in Deutschland [114]. Die berichtete Inzidenz-Spanne aus der Wilke-Studie ist etwas höher, jedoch vergleichbar mit der eigenen berechneten Inzidenz-Spanne an 4MRGN-Fällen (6,6 (1,0) – 7,2 (0,8) Fälle/ 100.000  $\geq$ 18-jährigen Personen in Deutschland), da in der Studie auch Fälle mit *Pseudomonas aeruginosa* berücksichtigt wurden. Da die Wilke-Studie zum einen keine Inzidenz für cUTI-Fälle berichtet und zum Zeitpunkt des Einreichens dieses Dokuments aktuellere Daten vorliegen, wird im Dossier ausschließlich die eigene Berechnung der Inzidenz anhand der InEK-Daten verwendet.

Weitere identifizierte Studien untersuchten den Anteil an Carbapenem-resistenten Isolaten an einer Gesamtzahl von eingesendeten Isolaten, welche weder die Gesamtheit einer Inzidenz, noch die Versorgungsrealität in Deutschland abbilden.

*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.*

### **Resistenzentwicklung bei aeroben gramnegativen Bakterien im Zeitverlauf**

In Tabelle 3-8 werden die 4MRGN-Fälle aus den NRZ-Berichten, welche die Anzahl von eingesendeten Krankenhausisolaten an das RKI betrachten, mit den Abrechnungsdaten des InEK-Datenbrowsers der letzten 5 Jahre verglichen. Der NRZ-Bericht für das Datenjahr 2023 liegt zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments noch nicht vor.

Wie in Tabelle 3-8 abgebildet, fand sich laut NRZ-Bericht (Epidemiologisches Bulletin 27/23) im Jahr 2022 unter den *Enterobacterales* eine Carbapenemase bei 2.796 / 4.998 (55,9 %) Isolaten [40]. Dies entspricht einem Anstieg der Nachweise um 58,4 % im Vergleich zu 2021 (n = 1.765). Laut RKI könne der Anstieg anteilig durch die nach der COVID-19-Pandemie wieder gestiegenen Einsendezahlen erklärt werden. Des Weiteren ist ein Einfluss für wieder gestiegene Hospitalisierungszahlen in den Krankenhäusern und die Normalisierung der Reisetätigkeiten der Bevölkerung anzunehmen [40]. Hervorzuheben ist jedoch, dass vor allem erhebliche Veränderungen der Nachweisraten von Carbapenemasen bei einigen der untersuchten Spezies zu beobachten war, welche in das Wirkspektrum von Meropenem/Vaborbactam fallen.

Tabelle 3-8: Entwicklung der Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern nach RKI und InEK-Datenbrowser in den Jahren 2018 bis 2022

Datenquelle	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>RKI:</b> NRZ-Bericht für gramnegative Krankenhauserreger ( <i>Enterobacterales</i> )	1.754	1.960	1.567	1.765	2.796	-
<b>InEK:</b> Hospitalisierungen mit Infektionen unter Beteiligung von 4MRGN <i>Enterobacterales</i> -Erregern (ICD U81.4-!)	-	5.531	4.861	4.660	5.768	7.084
Abkürzungen: 4MRGN = vierfach multiresistente, gramnegative Erreger; ICD = International classification of diseases; InEK = Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; RKI = Robert Koch-Institut. Quellen: NRZ Berichte [40, 115-118], InEK-Daten ( <a href="https://datenbrowser.inek.org">https://datenbrowser.inek.org</a> )						

Die Abrechnungs- und Diagnosedaten des InEK-Datenbrowsers zeigen ebenfalls einen Rückgang der Fälle von 4MRGN *Enterobacterales*-Infektionen in den COVID-19-Pandemie-Jahren 2020 und 2021, im Vergleich zu den Jahren vor und nach der COVID-19-Pandemie. Für die Vergleichbarkeit der Untersuchung aller 4MRGN *Enterobacterales*-Diagnosen wurde die Gesamtheit der ICD-10-Codes U81.4! herangezogen (Zielpopulation von Meropenem/Vaborbactam enthält nur die Diagnosen U81.40, U81.41, U81.43, U81.44, U81.48, siehe Tabelle 3-5). Dass es sich bei den InEK-Daten um eine Vollerhebung der stationär behandelten 4MRGN-Fälle handelt, könnte ein Grund dafür sein, dass die Zahlen höher ausfallen als die berichteten Zahlen des NRZ, die auf Einsendungen von Bakterienisolaten zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen oder der Bestätigung einer Carbapenemase beruhen.

### Demographische Bevölkerungsentwicklung

Um die Entwicklung der Inzidenz mit komplizierten UTI-Infektionen (mit Nachweis der 4MRGN-Stämme *E. coli*, *K. pneumoniae* oder *E. cloacae*, anteilig der Klasse A oder C- $\beta$ -Lactamasen) in der deutschen Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre in den nächsten 5 Jahren abzuschätzen, wird der vorausberechnete Bevölkerungsstand herangezogen, der mit dem BEV-VARIANTE-03 (G2 L2 W3) -Modell des Statistischen Bundesamtes (Destatis, Deutsches Statistik Informationssystem) berechnet wurde. Das Modell nimmt eine moderate Entwicklung der Geburtenzahl und Lebenserwartung und ein hohes Wanderungssaldo an. Anhand der vorgelegten demografischen Schätzung wird von einer leicht zunehmenden Einwohnerzahl der  $\geq 18$ -Jährigen ausgegangen. Die Prognose der Inzidenz wurde anhand der historischen Daten der Inzidenz von cUTI Fällen mit 4MRGN-Infektionen der letzten 5 Jahre erstellt. Den nach unten ausreißenden Fallzahlen in den COVID-19-Pandemie-Jahren 2021-2022 wurde durch

eine exponentielle Glättungsfunktion Rechnung getragen (PROGNOSE.ETS in Excel). Wie Tabelle 3-9 zeigt, ist von steigenden Fällen von cUTI in Verbindung mit 4MRGN auszugehen. Die Prognose der Inzidenz ist aufgrund der stark abweichenden Fallzahlen in den COVID-19-Pandemie-Jahren mit Unsicherheit behaftet, so dass das Ausmaß der Zunahme durch die Glättungsfunktion eine Annäherung darstellt. Zudem ist das Auftreten der 4MRGN-Infektionen stark von weiteren externen Faktoren abhängig (z.B. Reisetätigkeit, Einwanderung aus von Resistenzen stärker betroffenen Gebieten), was die Prognose der Inzidenz der 4MRGN-Infektionen zusätzlich erschwert.

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz mit 4MRGN-Infektionen in Verbindung mit UTI in den Jahren 2024-2029 der der Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre in Deutschland

Jahr	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Angenommener Bevölkerungsstand <sup>1</sup>	70.574.500	70.746.500	70.916.000	71.052.700	71.186.800	71.292.500
Schätzer Inzidenz pro 100.000 [95 %KI]	3,5 [2,7-4,3]	3,7 [2,8-4,6]	3,9 [2,9-4,9]	4,1 [3,0-5,1]	4,3 [3,2-5,4]	4,5 [3,3-5,7]
Anteilige $\beta$ -Lactamasen <sup>2</sup> (18 %)	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8
Anzahl der Fälle mit 4MRGN und UTI <sup>3</sup>	443	470	496	523	549	576

<sup>1</sup> Herangezogenes Modell zur Bevölkerungsvorausberechnung BEV-VARIANTE-03 (G2 L2 W3). Dieses Modell beruht auf der Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenzahl und Lebenserwartung und einem hohen Wanderungssaldo. Quelle: Statistisches Bundesamt 2024 [113]

<sup>2</sup> bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist.

<sup>3</sup> Anteil der 4MRGN-Infektionen in Deutschland mit den Bakterienstämmen *E. coli*, *K. pneumoniae* und *E. cloacae*, sonstigen *Enterobacterales* und sonstigen *Klebsiellen*, und der Anwesenheit von  $\beta$ -Lactamasen der Klassen A und C, sowie einer UTI-Diagnose

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; 4MRGN = vierfach multiresistente, Gram-negative Erreger; UTI = Harnwegsinfektion

### Zusammenfassung der erwarteten Entwicklung der Inzidenz

Zusammenfassend deuten sowohl die aktuellen InEK-Daten als auch die Daten des NRZ auf eine steigende Inzidenz der cUTI-Infektionen mit *E. coli*, *E. cloacae* und *K. pneumoniae* (4MRGN) hin. Das Ausmaß des Anstiegs ist jedoch durch verschiedene Gründe (COVID-19-Pandemie, Datengrundlage, externe Faktoren) mit Unsicherheit behaftet.

#### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Meropenem/Vaborbactam (Vaborem)	354 – 386	310 – 337
Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Da als Datengrundlage zur Herleitung der Inzidenz der Erkrankung Fallzahlen des InEK herangezogen wurden, erfolgt die Herleitung der Anzahl der Patienten in diesem Abschnitt auf Basis von Fallzahlen und nicht auf Basis von Patientenzahlen. Der Einfachheit halber wird nachfolgend davon ausgegangen, dass die Fallzahlen mit Patientenzahlen gleichzusetzen sind. Ggf. ist die Anzahl der Patienten aus methodischen Gründen an dieser Stelle mit Unsicherheit verbunden.

Unter Berücksichtigung der Patienten mit komplizierten UTI mit Nachweis von 4MRGN *E. coli*, *K. pneumoniae* und *E. cloacae*, sowie sonstigen *Enterobacterales* und *Klebsiellen* ab einem Alter von 18 Jahren aus den Daten der Jahre 2019–2023 des InEK-Datenbrowsers, sowie des Bevölkerungsstands der Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre ergeben im Durchschnitt (SD) eine Anzahl von 1.969 (281) – 2.143 (219) Patienten mit komplizierten UTI-Infektionen (4MRGN *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, sowie sonstige *Klebsiellen* und sonstige *Enterobacterales*). Davon sind im Durchschnitt (SD) 1725 (237) – 1.873 (179) Patienten in der GKV versichert. Hiervon kommen etwa 18 % der Fälle für eine Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam infrage, welche die relevanten  $\beta$ -Lactamasen aufweisen (Klassen A und C). Dies macht rechnerisch **310 – 337 Patienten/ Jahr** aus.

### Berechnung der Zielpopulation

Nachfolgend beziehen sich die Berechnungen (siehe Tabelle 3-11) auf die Fachinformation-konforme Population der erwachsenen Patienten mit komplizierten UTI inklusive Pyelonephritis, für die eine Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam infrage kommt.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit 4MRGN-Infektionen in Verbindung mit cUTI in Deutschland, die für eine Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam in Frage kommen

	Beschreibung	2019	2020	2021	2022	2023 <sup>2</sup>
1	Gesamtbevölkerung <sup>1</sup>	83.166.711	83.155.031	83.237.124	83.118.501	84.922.300
	Bevölkerung ≥ 18 Jahre <sup>1</sup>	69.488.809	69.411.087	69.373.865	68.416.620	70.419.300
2	<b>Zielpopulation: Anzahl der Patienten mit UTI und nachweislicher 4MRGN-Stämme ≥ 18 Jahre<sup>3</sup></b>	1.966	1.818	1.598	2.012	2.451
	Anteil der β-Lactamasen <sup>5</sup>	18 %				
	<b>Spanne MW mit und ohne COVID- 19-Pandemie-Jahre (SD)</b>	<b>354 (51) – 386 (39)</b>				
3	Gesamtzahl GKV-Patienten <sup>4</sup>	72.781.000	73.053.000	73.274.000	73.294.000	73.630.000
	Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung	87,5%	87,9%	88,0%	88,2%	86,7%
	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>	1.720	1.597	1.407	1.774	2.125
	Anteil der β-Lactamasen <sup>5</sup>	18 %				
	<b>Spanne MW mit und ohne COVID- 19-Pandemie-Jahre (SD)</b>	<b>310 (43) – 337 (32)</b>				
<sup>1</sup> Statistisches Bundesamt (2024) [97]						
<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt Bevölkerungsvorausberechnung, BEV-Variante 03 [113]						
<sup>3</sup> InEK-Datenbrowser (2019–2023) [103-112]						
<sup>4</sup> Bundesministerium für Gesundheit (2022) [119]						
<sup>5</sup> bei denen Meropenem/Vaborbactam Wirksamkeit zeigt [1]						
Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung						

Um die Zielpopulation zu berechnen, wurden in Schritt 1 die Daten zur deutschen Bevölkerung  $\geq 18$  Jahren aus den Jahren 2019–2023 verwendet. In Schritt 2 wurde anschließend die Gesamtanzahl der Patienten mit komplizierten UTI erhoben. Die Daten der Patienten, die sowohl eine UTI-Diagnose, als auch eine nachweisliche Infektion mit 4MRGN-Stämmen (für Meropenem/Vaborbactam *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, sowie sonstige *Klebsiellen* und sonstige *Enterobacterales*) und einem Alter  $\geq 18$  Jahren aufwiesen, wurden dem InEK-Datenbrowser entnommen (inklusive und exklusive der COVID-19-Pandemie-Jahre). In Schritt 3 wurde der Anteil der GKV-Patienten in den entsprechenden Jahren anhand der Gesamtzahl der GKV-Patienten und der Gesamtbevölkerung berechnet. Beispielsweise waren in Deutschland im Jahr 2023 laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) insgesamt 73.630.000 Personen in der GKV versichert [119]. Bei einer Gesamtbevölkerung von 84.922.300 im Jahr 2023 entspricht dies einem Anteil von 86,7 %. Im letzten Schritt wurde der Anteil der GKV-Patienten mit dem Anteil der 4MRGN-Isolate mit vorhandenen  $\beta$ -Lactamasen der Klassen A und C verrechnet. Im Durchschnitt ergibt sich ausgehend von der Spanne der durchschnittlichen Patientenzahl in der Zielpopulation (354 – 386) eine Anzahl von **310 – 337 GKV-Patienten in der Zielpopulation** (siehe Tabelle 3-11).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Meropenem/Vaborbactam (Vaborem)	Patienten mit kompliziertem Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis ( $\geq 18$ Jahre)	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt.	310 – 337
Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenkasse			

*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.*

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patienten der angegebenen Zielpopulation. Insgesamt besteht für 310 – 337 GKV-Patienten/ Jahr ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen in dieser Indikation.

### **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.*

Die Informationen in Abschnitt 3.2 wurden mithilfe einer orientierenden Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane sowie einer manuellen Suche nach relevanten Leitlinien und systematischen Übersichtsartikeln ermittelt. Darüber hinaus wurden in Abschnitt 3.2 öffentlich zugängliche Quellen verwendet. Hierzu zählen Daten des InEK und des Statistischen Bundesamtes (<https://datenbrowser.inek.org/>; [www.destatis.de](http://www.destatis.de)) sowie öffentliche Berichte des Bundesgesundheitsministeriums ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

### 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. , European Medicines Agency (EMA). Vaborem: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vaborem-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vaborem-epar-product-information_de.pdf), [Aufgerufen am: 28.10.2024]. 2024
2. Johansen, T. E. B., Naber, K. G. Urinary Tract Infections. *Antibiotics* 2014; 3(3): 375-377.
3. Wagenlehner, F. M. E. Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2023; 118(6): 464-469.
4. Kranz, J., Wagenlehner, F. M. E., Schneidewind, L. Komplizierte Harnwegsinfektionen. *Der Urologe* 2020; 59(12): 1480-1485.
5. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.), S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen. . Langversion 3.0. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044> [Aufgerufen am: 22.03.2024]. Aktualisierung 2024
6. Kunter, U. Harnwegsinfektionen. *Der Nephrologe* 2020; 15(2): 119-131.
7. Bonkat, G.; Bartoletti, R.; Bruyère, F.; Cai, T.; Geerlings, S.E.; Köves, B.; Kranz, J.; Schubert, S.; Pilatz, A.; Veeratterapillay, R.; Wagenlehner, F., EAU Guidelines on Urological Infections. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2024.pdf>, [Aufgerufen am: 26.01.2024]. 2024
8. Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., Hultgren, S. J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13(5): 269-84.
9. Wagenlehner, F. M., Pilatz, A., Naber, K., Weidner, W. [Urinary tract infections]. *Aktuelle Urol* 2014; 45(2): 135-45; quiz 146.

10. Smelov, V., Naber, K., Bjerklund Johansen, T. E. Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. *European Urology Supplements* 2016; 15(4): 71-80.

11. Infekt-Liga e.V., Bodmann, K. F. Harnwegsinfektionen. URL: <https://www.infektliga.de/empfehlungen/urogenitale-infektionen/harnwegsinfektionen/>, [Aufgerufen am: 24.10.2024]. 2010

12. Schmiemann, G., Hoffmann, F., Hamprecht, A., Jobski, K. Patterns and trends of antibacterial treatment in patients with urinary tract infections, 2015–2019: an analysis of health insurance data. *BMC Primary Care* 2022; 23(1): 204.

13. Ramakrishnan, K., Scheid, D. C. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician* 2005; 71(5): 933-42.

14. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 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), [Aufgerufen am: 23.08.2024]. 2022

15. Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395(10219): 200-211.

16. Craig, W. D., Wagner, B. J., Travis, M. D. Pyelonephritis: radiologic-pathologic review. *Radiographics* 2008; 28(1): 255-77; quiz 327-8.

17. Nasrollahian, S., Halaji, M., Hosseini, A., Teimourian, M., Armaki, M. T. et al. Genetic Diversity, Carbapenem Resistance Genes, and Biofilm Formation in UPEC Isolated from Patients with Catheter-Associated Urinary Tract Infection in North of Iran. *International Journal of Clinical Practice* 2022; 2022(1): 9520362.

18. Sher, E. K., Džidić-Krivić, A., Sesar, A., Farhat, E. K., Čeliković, A. et al. Current state and novel outlook on prevention and treatment of rising antibiotic resistance in urinary tract infections. *Pharmacology & Therapeutics* 2024; 261: 108688.

19. Wagenlehner, F. M., Weidner, W. [Urogenital infections and their sequelae]. *Urologe A* 2010; 49(5): 597.

20. Herness, J., Buttolph, A., Hammer, N. C. Acute Pyelonephritis in Adults: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician* 2020; 102(3): 173-180.
21. Adeolu, M., Alnajar, S., Naushad, S., R, S. G. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2016; 66(12): 5575-5599.
22. McLellan, L. K., Hunstad, D. A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med* 2016; 22(11): 946-957.
23. Vivas, R., Barbosa, A. A. T., Dolabela, S. S., Jain, S. Multidrug-Resistant Bacteria and Alternative Methods to Control Them: An Overview. *Microbial Drug Resistance* 2019; 25(6): 890-908.
24. Robert-Koch-Institut (RKI), Grundwissen Antibiotika-resistenz. 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), [Aufgerufen am: 24.10.2024]. 2019
25. Hamprecht, A. G., Göttig, S. Häufigkeit und Vorkommen multiresistenter gramnegativer Erreger: 3MRGN/4MRGN. *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143(09): 625-633.
26. Robert Koch Institut (RKI) [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55(10): 1311-54.
27. Noll, I., Eckmanns, T. Antibiotikaresistenz: Gegenläufige Entwicklungen. *Dtsch Arztebl International* 2018; 115(49): A-2291.
28. Rodenbeck, M., Ayobami, O., Eckmanns, T., Pletz, M. W., Bleidorn, J. et al. Clinical epidemiology and case fatality due to antimicrobial resistance in Germany: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2010 to 31 December 2021. *Euro Surveill* 2023; 28(20).
29. Geneva: 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. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>, [Aufgerufen am: 16.05.2024]. 2024

30. Bassetti, M., Garau, J. Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76(Suppl 4): iv23-iv37.
31. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. Regional Office for Europe, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/366822>, [Aufgerufen am: 13.04.2024]. 2023
32. Robert Koch-Institut (RKI), Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach §35A SGB V. Nicht abschließende Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger und Kriterien zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikums nach §35A SGB V. 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), [Aufgerufen am: 26.09.2024]. 2024
33. Brodt, H. R. Stille Antibiotika-Therapie: Klinik und -Praxis der antiinfektiösen Behandlung. *Gesundheitswesen* 2013; 75(04): 178-178.
34. Ewig, S., Gatermann, S. Antimikrobielle Therapie: Wirk- und Resistenzmechanismen. In: Ewig, S., editor.: *Nosokomiale Pneumonie*. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg. 2017: 125-135.
35. Pfeifer, Y. ESBL, AmpC und Carbapenemasen: Vorkommen, Verbreitung und Diagnostik  $\beta$ -Lactamase-bildender Gram-negativer Krankheitserreger / ESBL, AmpC and carbapenemases: emergence, dissemination and diagnostics of  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative pathogens 2010; 34(4): 205-215.
36. Nordmann, P., Poirel, L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis* 2019; 69(Suppl 7): S521-s528.
37. Strich, J. R., Kadri, S. S. Difficult-to-Treat Antibiotic-Resistant Gram-Negative Pathogens in the Intensive Care Unit: Epidemiology, Outcomes, and Treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40(4): 419-434.
38. Yamin, D., Uskoković, V., Wakil, A. M., Goni, M. D., Shamsuddin, S. H. et al. Current and Future Technologies for the Detection of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Diagnostics*. 2023; 13(20).

39. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG), S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-0061\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2019-08-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-abgelaufen.pdf), [Aufgerufen am: 27.09.2024]. 2019
40. Robert Koch Institut (RKI), Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger 2022. 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), [Aufgerufen am: 08.04.2024]. 2023
41. Füssle, R. Prinzipien der Antibiotikatherapie. Anästhesiologie & Intensivmedizin 2011(52): 896-910.
42. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update. 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), [Aufgerufen am: 25.10.2024]. 2018
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ceftolozan/Tazobactam (Aufhebung der Freistellung; Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5701/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Ceftolozan-Tazobactam\\_D-815\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5701/2022-11-03_AM-RL-XII_Ceftolozan-Tazobactam_D-815_BAnz.pdf), [Aufgerufen am: 22.10.2024]. 2022
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ceftazidim/Avibactam (Aufhebung der Freistellung; Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5703/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Ceftazidim-Avibactam\\_D-816\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5703/2022-11-03_AM-RL-XII_Ceftazidim-Avibactam_D-816_BAnz.pdf), [Aufgerufen am: 22.10.2024]. 2022
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5699/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Imipenem-Cilastatin-Relebactam\\_D-814\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5699/2022-11-03_AM-RL-XII_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_D-814_BAnz.pdf), [Aufgerufen am: 22.10.2024]. 2022

46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Eravacyclin (komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI)) URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5831/2023-01-19\\_AM-RL-XII\\_Eravacyclin\\_D-859\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5831/2023-01-19_AM-RL-XII_Eravacyclin_D-859_BAnz.pdf), [Aufgerufen am: 22.10.2024]. 2023
47. Paul, M., Carrara, E., Retamar, P., Tängdén, T., Bitterman, R. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection* 2022; 28(4): 521-547.
48. Tamma, P. D., Heil, E. L., Justo, J. A., Mathers, A. J., Satlin, M. J. et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2024: ciae403.
49. Wunderink, R. G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Rahav, G., Mathers, A. J., Bassetti, M. et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2018; 7(4): 439-455.
50. World Health Organization (WHO), Model List of Essential Medicines. URL: <https://list.essentialmeds.org/>, [Aufgerufen am: 17.10.2024]. 2024
51. World Health Organization (WHO), „Access, Watch, Reserve“ (AWaRe)-Klassifizierung von Antibiotika. URL: <https://aware.essentialmeds.org/list>, [Aufgerufen am: 17.10.2024]. 2024
52. Institute for Health Metrics and Evaluation der University of Washington in Kollaboration mit dem Robert Koch-Institut, The burden of antimicrobial resistance in G7 countries and globally: AN URGENT CALL FOR ACTION. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/G7/G7\\_A\\_MR\\_en\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/G7/G7_A_MR_en_2022.pdf), [Aufgerufen am: 29.10.2024]. 2022
53. Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 2022; 399(10325): 629-655.
54. Duda-Madej, A., Viscardi, S., Topola, E. Meropenem/Vaborbactam:  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination, the Future in Eradicating Multidrug Resistance. *Antibiotics* 2023; 12(11).

55. Naghavi, M., Vollset, S. E., Ikuta, K. S., Swetschinski, L. R., Gray, A. P. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet* 2024; 404(10459): 1199-1226.

56. European Centre for Disease Prevention and Control, Multi-agency report highlights importance of reducing antibiotic use. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/multi-agency-report-highlights-importance-reducing-antibiotic-use>, [Aufgerufen am: 24.10.2024]. 2024

57. Die Bundesregierung, DART 2030- Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 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), [Aufgerufen am: 17.10.2024]. 2023

58. World Health Organization (WHO), Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. URL: [https://www.amcra.be/swfiles/files/WHO%20actieplan\\_90.pdf](https://www.amcra.be/swfiles/files/WHO%20actieplan_90.pdf), [Aufgerufen am: 22.10.2024]. 2015

59. Co-funded by the European Union, Second Edition of the European Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections (EU-JAMRAI 2). URL: [https://eu-jamrai.eu/wp-content/uploads/2024/10/EU-JAMRAI-AMR\\_Symbol\\_Brochure\\_A6\\_English.pdf](https://eu-jamrai.eu/wp-content/uploads/2024/10/EU-JAMRAI-AMR_Symbol_Brochure_A6_English.pdf), [Aufgerufen am: 22.10.2024]. 2024

60. Robert Koch-Institut (RKI), Aktionspläne und Netzwerke. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Aktionsplaene\\_Netzwerke.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Aktionsplaene_Netzwerke.html), [Aufgerufen am: 24.10.2024]. 2024

61. Yusuf, E., Bax, H. I., Verkaik, N. J., van Westreenen, M. An Update on Eight “New” Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10(5).

62. Tumbarello, M., Viale, P., Viscoli, C., Trecarichi, E. M., Tumietto, F. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55(7): 943-50.

63. Souli, M., Galani, I., Antoniadou, A., Papadomichelakis, E., Poulakou, G. et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2010; 50(3): 364-73.

64. Zarkotou, O., Pournaras, S., Tselioti, P., Dragoumanos, V., Pitiriga, V. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(12): 1798-803.
65. Martin, A., Fahrbach, K., Zhao, Q., Lodise, T. Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(7): ofy150.
66. Lodise, T. P., Bassetti, M., Ferrer, R., Naas, T., Niki, Y. et al. All-cause mortality rates in adults with carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a comprehensive review of pathogen-focused, prospective, randomized, interventional clinical studies. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2022; 20(5): 707-719.
67. Kaye, K. S., Marchaim, D., Thamlikitkul, V., Carmeli, Y., Chiu, C. H. et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evid* 2023; 2(1).
68. Pletz, M. W. Entwicklung und Fortschritt bei Atemwegsinfektionen. *Der Pneumologe* 2022; 19(2): 63-73.
69. Stefaniuk, E. M., Tyski, S. Colistin Resistance in Enterobacteriales Strains – A Current View. *Polish Journal of Microbiology* 2019; 68(4): 417-427.
70. Sattler, J., Ernst, C. M., Zweigner, J., Hamprecht, A. High frequency of acquired virulence factors in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from a large German university hospital, 2013-2021. *Antimicrob Agents Chemother* 2024: e0060224.
71. Wang, J.-L., Lai, C.-C., Tsai, Y.-W., Ko, W.-C., Hsueh, P.-R. High ceftazidime-avibactam resistance among carbapenem-resistant *Enterobacter* species: Data from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) programme, 2014–2021. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2024; 63(4): 107105.
72. Domingues, S., Lima, T., Saavedra, M. J., Da Silva, G. J. An Overview of Cefiderocol's Therapeutic Potential and Underlying Resistance Mechanisms. *Life* 2023; 13(7).
73. European Medicines Agency (EMA), Vaborem: EPAR - Public Assessment Report. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabomere-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabomere-epar-public-assessment-report_en.pdf), [Aufgerufen am: 18.04.2024]. 2018

74. Romanelli, F., Stolfa, S., Morea, A., Ronga, L., Prete, R. D. et al. Meropenem/vaborbactam activity in vitro: a new option for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* treatment. *Future Microbiol* 2021; 16: 1261-1266.
75. Castanheira, M., Doyle Timothy, B., Kantro, V., Mendes Rodrigo, E., Shortridge, D. Meropenem-Vaborbactam Activity against Carbapenem-Resistant Enterobacterales Isolates Collected in U.S. Hospitals during 2016 to 2018. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020; 64(2): 10.1128/aac.01951-19.
76. Shortridge, D., Deshpande, L. M., Streit, J. M., Castanheira, M. Activity of meropenem/vaborbactam and comparators against non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales isolates from Europe. *JAC-Antimicrobial Resistance* 2022; 4(5): dlac097.
77. Shortridge, D., Carvalhaes, C., Deshpande, L., Castanheira, M. Activity of meropenem/vaborbactam and comparators against Gram-negative isolates from Eastern and Western European patients hospitalized with pneumonia including ventilator-associated pneumonia (2014-19). *J Antimicrob Chemother* 2021; 76(10): 2600-2605.
78. Alosaimy, S., Jorgensen, S. C. J., Lagnf, A. M., Melvin, S., Mynatt, R. P. et al. Real-world Multicenter Analysis of Clinical Outcomes and Safety of Meropenem-Vaborbactam in Patients Treated for Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7(3): ofaa051.
79. Alosaimy, S., Lagnf, A. M., Morrisette, T., Scipione, M. R., Zhao, J. J. et al. Real-world, Multicenter Experience With Meropenem-Vaborbactam for Gram-Negative Bacterial Infections Including Carbapenem-Resistant Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infectious Diseases* 2021; 8(8): ofab371.
80. Shields, R. K., McCreary, E. K., Marini, R. V., Kline, E. G., Jones, C. E. et al. Early Experience With Meropenem-Vaborbactam for Treatment of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Infect Dis* 2020; 71(3): 667-671.
81. Ackley, R., Roshdy, D., Meredith, J., Minor, S., Anderson William, E. et al. Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020; 64(5): 10.1128/aac.02313-19.

82. Tumbarello, M., Raffaelli, F., Cascio, A., Falcone, M., Signorini, L. et al. Compassionate use of meropenem/vaborbactam for infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a multicentre study. *JAC-Antimicrobial Resistance* 2022; 4(1): dlac022.
83. Tiseo, G., Galfo, V., Riccardi, N., Suardi, L. R., Pogliaghi, M. et al. Real-world experience with meropenem/vaborbactam for the treatment of infections caused by ESBL-producing Enterobacterales and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2024.
84. Kaye, K. S., Bhowmick, T., Metallidis, S., Bleasdale, S. C., Sagan, O. S. et al. Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(8): 788-799.
85. Tumbarello, M., Raffaelli, F., Giannella, M., De Pascale, G., Cascio, A. et al. Outcomes and Predictors of Mortality in Patients With KPC-Kp Infections Treated With Meropenem Vaborbactam: An Observational Multicenter Study. *Open Forum Infectious Diseases* 2024; 11(6): ofae273.
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V –Meropenem/Vaborbactam. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6498/2024-03-07\\_AM-RL-XII\\_Meropenem-Vaborbactam\\_2023-R-004.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6498/2024-03-07_AM-RL-XII_Meropenem-Vaborbactam_2023-R-004.pdf), [Aufgerufen am: 29.04.2024]. 2024
87. OneHealthTrust, ResistanceMap: Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* to Carbapenems. URL: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/AntibioticResistance.php>, [Aufgerufen am: 24.10.2024]. 2024
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Dossierbewertung Ceftazidim/Avibactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V. URL: [https://www.iqwig.de/download/g22-16\\_ceftazidim-avibactam\\_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g22-16_ceftazidim-avibactam_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v_v1-0.pdf), [Aufgerufen am: 24.10.2024]. 2022
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Dossierbewertung Ceftolozan/Tazobactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5768/2022-05-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Ceftolozan-Tazobactam\\_D-815.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5768/2022-05-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ceftolozan-Tazobactam_D-815.pdf), [Aufgerufen am: 25.10.2024]. 2022

90. Statisches Bundesamt (Destatis). Pressemitteilung Nr. 386 vom 28. September 2023. URL: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/09/PD23\\_386\\_231.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/09/PD23_386_231.html), [Aufgerufen am: 16.10.2024]. 2023

91. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2019 Systematisches Verzeichnis. URL: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html), [Aufgerufen am: 17.06.2024]. 2018

92. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2020 Systematisches Verzeichnis. URL: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html), [Aufgerufen am: 17.06.2024]. 2019

93. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2021 Systematisches Verzeichnis. URL: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html), [Aufgerufen am: 17.06.2024]. 2020

94. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2022 Systematisches Verzeichnis. URL: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html), [Aufgerufen am: 17.06.2024]. 2021

95. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2023 Systematisches Verzeichnis. URL: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html), [Aufgerufen am: 17.06.2024]. 2022

96. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2024 Systematisches Verzeichnis. URL:

[https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html), [Aufgerufen am: 17.06.2024]. 2023

97. Statistisches Bundesamt (Destatis), Bevölkerungsstand auf Basis Zensus 2022. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>, [Aufgerufen am: 08.10.2024]. 2024

98. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020. Nebendiagnose U81.40, U81.41, U81.43, U81.44, U81.482019.

99. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021. Nebendiagnose U81.40, U81.41, U81.43, U81.44, U81.482020.

100. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022. Nebendiagnose U81.40, U81.41, U81.43, U81.44, U81.482021.

101. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Nebendiagnose U81.40, U81.41, U81.43, U81.44, U81.482022.

102. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024. Nebendiagnose U81.40, U81.41, U81.43, U81.44, U81.482023.

103. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020. Hauptdiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9. Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48!. 2019.

104. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020. Nebendiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9. Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48!. 2019.

105. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021. Hauptdiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9. Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48!. 2020.

106. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021. Nebendiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9. Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48!. 2020.

107. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022. Hauptdiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9. Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48!. 2021.

108. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022. Nebendiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9. Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48!. 2021.

109. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Nebendiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9. Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48!. 2022.

110. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Hauptdiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9. Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48!. 2022.

111. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024. Nebendiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9. Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48!. 2023.

112. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024. Hauptdiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9. Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48!. 2023.

113. Statistisches Bundesamt (Destatis), Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stand: 19.09.2024, BEV-VARIANTE-03 Geburten und LE moderat, WS hoch (G2L2W3).  
URL: <https://www->

[genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1726760003512&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb](https://genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1726760003512&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb), [Aufgerufen am: 19.09.2024]. 2023

114. Wilke, M. H., Preisendorfer, B., Seiffert, A., Kleppisch, M., Schweizer, C. et al. Carbapenem-resistant gram-negative bacteria in Germany: incidence and distribution among specific infections and mortality: an epidemiological analysis using real-world data. *Infection* 2022; 50(6): 1535-1542.

115. Robert Koch Institut (RKI), Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger 2021. 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), [Aufgerufen am: 17.06.2024]. 2022

116. Robert Koch Institut (RKI), Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger 2020. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/36\\_21.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/36_21.pdf?__blob=publicationFile), [Aufgerufen am: 17.06.2024]. 2021

117. Robert Koch Institut (RKI), Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger 2019. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/29\\_20.pdf?\\_\\_blob=publicationFile#:~:text=Seit%20Ernennung%20verzeichnet%20das%20NRZ,Carbapenemase%20produzieren%2C%20nimmt%20weiter%20zu.,](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/29_20.pdf?__blob=publicationFile#:~:text=Seit%20Ernennung%20verzeichnet%20das%20NRZ,Carbapenemase%20produzieren%2C%20nimmt%20weiter%20zu.,) [Aufgerufen am: 17.06.2024]. 2020

118. Robert Koch Institut (RKI), Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger 2018. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/31\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/31_19.pdf?__blob=publicationFile), [Aufgerufen am: 17.06.2024]. 2019

119. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2023Bund\\_August\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf), [Aufgerufen am: 19.04.2024]. 2023

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Meropenem/ Vaborbactam (Vaborem)	Erwachsene Patienten mit kompliziertem Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis	Intravenöse Anwendung. Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden, alle 8 Stunden	1 (15-30 Infusionen; maximal 42)	5 bis 10 Tage (Behandlung kann bis zu 14 Tage dauern)
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.				

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

Der Behandlungsmodus ist der aktuellen Fachinformation von Meropenem/Vaborbactam zu entnehmen [1]. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen des Patienten. Die Behandlung dauert in der Regel zwischen 5 bis 10 Tage, kann jedoch bis zu 14 Tage andauern. In der relevanten klinischen Studie TANGO II betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer (Standardabweichung) 9,3 (3,9) Tage für Meropenem/Vaborbactam [2]. Die Infusion wird alle 8 Stunden verabreicht (entspricht drei Behandlungen/Tag). Es wird für einen Patienten von einem Behandlungszyklus/ Jahr ausgegangen, welcher einer aufgetretenen komplizierten Harnwegsinfektion mit den entsprechenden nachgewiesenen 4MRGN-Stämme entspricht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Meropenem/ Vaborbactam (Vaborem)	Erwachsene Patienten mit kompliziertem Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis	Intravenöse Anwendung. Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden, alle 8 Stunden	5 bis 10 Tage (Behandlung kann bis zu 14 Tage dauern)
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.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Meropenem/ Vaborbactam (Vaborem)	Erwachsene mit cUTI	5 bis 10 Tage (Behandlung kann bis zu 14 Tage dauern)	2 g/2 g (2 Vials) (Meropenem/ Vaborbactam)	30 g/ 30 g – 60 g / 60 g (max. 84 g/ 84g)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

*IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Entsprechend der Fachinformation zu Meropenem/Vaborbactam wurde eine Behandlungsdauer von 5-10 Tagen (max. 14 Tagen) angenommen [1]. Bei Meropenem/Vaborbactam handelt es sich um Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dabei besteht jede Meropenem/Vaborbactam-Dosis aus 2 g/ 2g Meropenem/Vaborbactam, die sich aus 2 Durchstechflaschen à rekonstituierten 1 g/ 1 g Meropenem/ Vaborbactam zusammensetzt.

Das Meropenem/Vaborbactam-Pulver besitzt eine Haltbarkeit von 4 Jahren. Nach Rekonstitution und Verdünnung ist die gebrauchsfertige Lösung für einen Zeitraum von 4 Stunden bei 25 °C bzw. für 22 Stunden bei 2 – 8 °C stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution und der Verdünnung sofort verwendet werden.

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

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

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)<sup>1</sup></b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Meropenem/Vaborbactam (Vaborem)	565,25 € Preis pro Klinikpackung (enthält 6 Durchstechflaschen mit 1 mg/ 1mg Meropenem/ Vaborbactam)	Nicht zutreffend.
zVT:		
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.		
<sup>1</sup> Klinik-Einkaufspreis inkl. 19 % Mehrwertsteuer. Abkürzungen: GKV = gesetzliche Krankenversicherung; SGB = Sozialgesetzbuch; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.		

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

Meropenem/Vaborbactam ist ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen. Für den stationären Bereich gilt die Arzneimittelpreisverordnung nicht.

Die Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen erfolgt u. a. im Rahmen der Vergütung der Fallpauschalen nach dem G-DRG-System, unabhängig vom patientenindividuellen Leistungsrahmen. Im stationären Sektor sind Arzneimittelkosten Bestandteil der allgemeinen Krankenhausleistungen gem. § 39 Abs. 1 SGB V [3]. Daher müssen Arzneimittelkosten, die während einer stationären Krankenhausbehandlung entstehen, aus den Vergütungsbestandteilen gem. § 3 KHEntgG vom Krankenhaus getragen werden. 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 Meropenem/Vaborbactam nicht der Fall.

In Tabelle 3-16 sind die ermittelten Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Meropenem/Vaborbactam dargestellt. Die Preisinformation wurde aus der Lauer-Taxe mit der entsprechenden Mehrwertsteuer für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Der in der Lauer-Taxe gelistete Einkaufspreis von 6 Durchstechflaschen à 1g/ 1g Meropenem/Vaborbactam für Kliniken beträgt 475 Euro zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer (Stand 01.11.2024 [4]). Der Preis einer Packung Vaborem (6 Durchstechflaschen à 1 mg/ 1mg Meropenem/Vaborbactam) beträgt somit inklusive Mehrwertsteuer 565,25 €. Die Arzneimittelkosten werden im Rahmen der DRGs abgerechnet. Somit sind die Kosten für die GKV nicht unmittelbar bezifferbar.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Meropenem/ Vaborbactam (Vaborem)	Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

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

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind laut G-BA anzusetzen, wenn bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Dabei werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Dementsprechend werden ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen nicht abgebildet. Insoweit zusätzliche Leistungen der GKV im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels Meropenem/Vaborbactam notwendig sind, werden diese als Bestandteil der Fallpauschalen nach den entsprechenden G-DRG von den behandelnden Kliniken erbracht und von den Krankenkassen erstattet. Im stationären Bereich können separate Entgelte für die Gabe von Reserveantibiotika nicht abgerechnet werden. Dies würde voraussetzen, dass einem NUB-Antrag stattgegeben wurde, oder ein Zusatzentgelt auf Bundesebene oder auf Krankenhausebene vereinbart wurde. Das ist für Meropenem/Vaborbactam, sowie für alle anderen Reserveantibiotika, nach aktuellem Stand nicht der Fall. Alle zusätzlichen Leistungen, die im Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels Meropenem/Vaborbactam anfallen, werden durch die G-DRG abgegolten.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

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

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht zutreffend.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>1</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € <sup>1</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € <sup>1</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>1</sup>
Meropenem/Vaborbactam (Vaborem)	Erwachsene mit komplizierten UTI einschließlich Pyelonephritis	2.826,25 € – 5.652,50 € (maximal 7.913,50 €) inkl. MwSt.	0,00 €	0,00 €	2.826,25 € – 5.652,50 € (maximal 7.913,50 €) inkl. MwSt.
zVT:					
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.					
<sup>1</sup> Ausgehend von einem Behandlungszyklus pro Jahr Abkürzungen: GKV = gesetzliche Krankenversicherung; SGB = Sozialgesetzbuch; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.					

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde der in Tabelle 3-15 dargestellte Jahresverbrauch pro Patienten, sowie die in Tabelle 3-16 dargestellten Kosten pro Packung herangezogen. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten eines Behandlungszyklus mit Meropenem/Vaborbactam. Wie in Abschnitt 3.3.4 dargestellt, fallen keine zusätzlichen Kosten für sonstige GKV-Leistungen für Reserveantibiotika an.

### **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.*

Meropenem/Vaborbactam 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 [5]. Entsprechend dieser Einstufung des G-BA, sowie geltender Leitlinien, sollen Reserveantibiotika nur streng restriktiv, bei einem Erregernachweis von aeroben, gramnegativen, multiresistenten Erregern mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten, und im Rahmen von ABS-Programmen in der klinischen Praxis eingesetzt werden [6]. Es wird davon ausgegangen, dass die Reserveantibiotika nur im Krankenhaus verabreicht werden, da es sich bei dem Anwendungsgebiet um komplizierte Infektionen mit multiresistenten Keimen handelt.

#### **Kontraindikation**

Laut Fachinformation sollte Meropenem/Vaborbactam nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen jegliche Carbapenem-Antibiotika, gegen den sonstigen Bestandteil Natriumcarbonat, oder wenn eine schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Monobactame) vorliegt.

#### **Versorgungsanteile Meropenem/Vaborbactam**

Anhand der vorliegenden Daten können keine Aussagen über den zu erwartenden Versorgungsanteil von Meropenem/Vaborbactam getroffen werden. In der Versorgungsrealität wird davon ausgegangen, dass Meropenem/Vaborbactam aufgrund des Reservestatus nur bei einem Teil der Zulassungspopulation eingesetzt wird.

Aufgrund des hochspezifischen Wirkspektrums ist die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam sehr eng an die Entwicklung der Resistenzsituation in Deutschland gebunden. Es ist anzunehmen, dass eine Veränderung/Verschiebung der Resistenzlage einen Einfluss auf die Anwendung des Arzneimittels haben wird.

*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.*

Nicht zutreffend.

### **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 in diesem Abschnitt fußen auf der Fachinformation zu Meropenem/Vaborbactam und dem aktuellen Eintrag in der Lauer-Taxe Datenbank (Stand 01.11.2024) [1, 4].

Die Berechnung der Kosten sind in der beigelegten Datei dargelegt [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. , European Medicines Agency (EMA). Vaborem: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vaborem-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vaborem-epar-product-information_de.pdf), [Aufgerufen am: 28.10.2024]. 2024

2. Wunderink, R. G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Rahav, G., Mathers, A. J., Bassetti, M. et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2018; 7(4): 439-455.

3. Bundesministerium der Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 30. Juli 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 254) geändert worden ist. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/SGB\\_5.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf), [Aufgerufen am: 25.10.2024]. 2024

4. CGM LAUER, Lauer-Taxe. URL: <http://www.lauer-fischer.de>, [Aufgerufen am: 30.10.2024]. 2024

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V –Meropenem/Vaborbactam. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6498/2024-03-07\\_AM-RL-XII\\_Meropenem-Vaborbactam\\_2023-R-004.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6498/2024-03-07_AM-RL-XII_Meropenem-Vaborbactam_2023-R-004.pdf), [Aufgerufen am: 29.04.2024]. 2024

6. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018/2018.

7. Berlin-Chemie AG/ Menarini. Zusatzanalysen M3B. 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 Meropenem/Vaborbactam entnommen [1]. Es wurden die Abschnitte 4.1-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4, und 6.6 berücksichtigt.

#### 4.1 Anwendungsgebiet

Meropenem/Vaborbactam ist zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten indiziert.

Außerdem ist Meropenem/Vaborbactam zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen indiziert:

- Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis
- Komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI)
- Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP: hospital-acquired pneumonia) einschließlich Beatmungspneumonie (VAP: ventilator associated pneumonia).
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

Bei der Anwendung sind die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten sollte Meropenem/Vaborbactam nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung im Umgang mit Infektionskrankheiten angewendet werden.

Dosierung

Tabelle 3-21 zeigt die empfohlene intravenöse Dosis für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 40$  ml/min.

Tabelle 3-21: Empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 40$  ml/min<sup>1</sup>

Infektionstyp	Vaborem-Dosis (Meropenem/Vaborbactam) <sup>2</sup>	Häufigkeit	Infusionszeit	Behandlungsdauer
Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	5 bis 10 Tage <sup>2</sup>
cIAI	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	5 bis 10 Tage <sup>2</sup>
Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP) einschließlich VAP	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	7 bis 14 Tage
Nachweislich oder vermutlich mit einer der oben genannten Infektionen assoziierte Bakteriämie	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	Dauer abhängig von der Infektionsstelle
Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	Dauer abhängig von der Infektionsstelle
<sup>1</sup> Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel.				
<sup>2</sup> Behandlung kann bis zu 14 Tage dauern.				

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Tabelle 2 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen für Patienten mit einer CrCl  $\leq 39$  ml/min.

Meropenem und Vaborbactam werden durch Hämodialyse entfernt. Die auf eine eingeschränkte Nierenfunktion abgestimmten Dosen sollten nach einer Dialysebehandlung angewendet werden.

Tabelle 3-22: Empfohlene intravenöse Dosen für Patienten mit einer CrCl  $\leq$  39 ml/min

CrCl (ml/min) <sup>1</sup>	Empfohlenes Dosierungsschema <sup>2</sup>	Dosierintervall	Infusionszeit
20 bis 39	1 g/1 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden
10 bis 19	1 g/1 g	Alle 12 Stunden	3 Stunden
Weniger als 10	0,5 g/0,5 g	Alle 12 Stunden	3 Stunden

<sup>1</sup> Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel.  
<sup>2</sup> Empfohlene Behandlungsdauer siehe Tabelle 3-21.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Meropenem/Vaborbactam wird durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden gegeben.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Überempfindlichkeit gegen jegliche Carbapenem-Antibiotika.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Monobactame).

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

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mit Meropenem und/oder Meropenem/Vaborbactam berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere Beta-Lactam-Antibiotika in der Vorgeschichte können ebenfalls überempfindlich auf

Meropenem/Vaborbactam reagieren. Vor Beginn der Therapie mit Meropenem/Vaborbactam sollte eine sorgfältige Prüfung hinsichtlich früherer Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Beta-Lactam-Antibiotika vorgenommen werden.

Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam unverzüglich abgebrochen werden, und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Schwere kutane Arzneimittelreaktionen (SCAR), wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme (EM) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), wurden für Patienten, die Meropenem erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Treten Anzeichen und Symptome auf, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Meropenem sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

### Krampfanfälle

Während der Behandlung mit Meropenem wurden Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit bekannten Anfallsleiden sollten eine antikonvulsive Therapie fortsetzen. Patienten, die fokale Tremores, Myoklonien oder Krampfanfälle entwickeln, sollten neurologisch untersucht werden und eine antikonvulsive Therapie erhalten, falls diese nicht bereits eingeleitet wurde. Falls erforderlich, sollte die Dosis von Meropenem/Vaborbactam abhängig von der Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Anderenfalls sollte Meropenem/Vaborbactam abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Überwachung der Leberfunktion

Wegen des Risikos einer Lebertoxizität (Leberfunktionsstörung mit Cholestase und Zytolyse) sollte die Leberfunktion während der Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit bestehenden Lebererkrankungen sollten die Leberfunktion während der Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam überwachen lassen. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### Serokonversion im Antiglobulintest (Coombs-Test)

Wie bei Meropenem kann während der Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam ein direkter oder indirekter Coombs-Test positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

### *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö

Es wurde bei Meropenem/Vaborbactam über *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö berichtet. Der Schweregrad der Erkrankung kann von leichtem Durchfall bis zur tödlichen Kolitis reichen. Die Erkrankung sollte daher bei Patienten mit Diarrhö während oder nach der Anwendung von Meropenem/Vaborbactam in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Therapie mit Meropenem/Vaborbactam und die Anwendung einer spezifischen Behandlung für *Clostridium difficile* sollten in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht gegeben werden.

### Anwendung zusammen mit Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid

Fallberichte in der Literatur haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbapenemen einschließlich Meropenem an Patienten, die Valproinsäure oder Divalproex-Natrium erhalten, die Plasmaspiegel von Valproinsäure infolge der Wechselwirkung auf Konzentrationen unterhalb des therapeutischen Bereichs reduzieren kann, wodurch das Risiko des Auftretens von Anfällen erhöht wird. Wenn eine Anwendung von Meropenem/Vaborbactam notwendig ist, sollte eine zusätzliche antikonvulsive Therapie in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Einschränkung der klinischen Daten

#### *Komplizierte intraabdominelle Infektionen*

Die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam zur Behandlung von Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen basiert auf Erfahrungen mit Meropenem als Monotherapie und pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen von Meropenem/Vaborbactam.

#### *Nosokomial erworbene Pneumonie, einschließlich Beatmungspneumonie*

Die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam zur Behandlung von Patienten mit einer nosokomial erworbenen Pneumonie einschließlich einer Beatmungspneumonie basiert auf Erfahrungen mit Meropenem als Monotherapie und pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen für Meropenem/Vaborbactam.

#### *Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten*

Die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam zur Behandlung von Infektionen durch bakterielle Organismen bei Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten basiert auf pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Analysen für Meropenem/Vaborbactam und auf begrenzten Daten aus einer randomisierten klinischen Studie, in der 32 Patienten mit Meropenem/Vaborbactam und 15 Patienten mit der besten verfügbaren Therapie für Infektionen durch Carbapenem-resistente Organismen behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

### Wirkspektrum von Meropenem/Vaborbactam

Meropenem hat keine Wirkung auf Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) oder Vancomycin-resistente *Enterococci* (VRE). Wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese Erreger zum Infektionsprozess beitragen, sollten alternative oder zusätzliche antibakterielle Wirkstoffe angewendet werden.

Das Inhibitionsspektrum von Vaborbactam umfasst Carbapenemasen der Klasse A (wie KPC) und Carbapenemasen der Klasse C. Vaborbactam inhibiert keine Klasse-D-Carbapenemasen wie OXA-48 oder Klasse-B-Metallo-Beta-Lactamasen wie NDM und VIM (siehe Abschnitt 5.1).

### Nicht sensible Organismen

Die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam kann zu einer Überbesiedelung mit nicht sensiblen Organismen führen, die eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erfordern kann.

### Natrium-kontrollierte Diät

Meropenem/Vaborbactam enthält 250 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 12,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

*In vitro*-Daten deuten auf ein Potenzial für eine Induktion von CYP1A2 (Meropenem), CYP3A4 (Meropenem und Vaborbactam) und möglicherweise anderer PXR-regulierter Enzyme und Transporter (Meropenem und Vaborbactam) hin. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Meropenem/Vaborbactam mit Arzneimitteln, die überwiegend metabolisiert werden durch CYP1A2 (z. B. Theophyllin), CYP3A4 (z. B. Alprazolam, Midazolam, Tacrolimus, Sirolimus, Ciclosporin, Simvastatin, Omeprazol, Nifedipin, Chinidin und Ethinylestradiol) und/oder CYP2C (z. B. Warfarin, Phenytoin), und/oder durch P-gp transportiert werden (z. B. Dabigatran, Digoxin), könnte ein potenzielles Risiko für Wechselwirkungen bestehen, die zu verringerten Plasmakonzentrationen und einer geringeren Aktivität des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels führen können. Daher sollten Patienten, die solche Arzneimittel einnehmen, auf mögliche klinische Anzeichen einer veränderten therapeutischen Wirksamkeit überwacht werden. Sowohl Meropenem als auch Vaborbactam sind Substrate von OAT3; von daher konkurriert Probenecid mit Meropenem um die aktive tubuläre Sekretion und hemmt so die renale Ausscheidung von Meropenem und der gleiche Mechanismus könnte für Vaborbactam gelten. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und Meropenem/Vaborbactam wird nicht empfohlen, da dies zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Meropenem und Vaborbactam führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Meropenem und Valproinsäure war mit einer Verringerung der Valproinsäurekonzentrationen und einem darauffolgenden Verlust der Anfallskontrolle verbunden. Daten aus *in-vitro*-Studien und tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Carbapeneme die Hydrolyse des Glucuronidmetaboliten der Valproinsäure (VPA g) zurück zu Valproinsäure hemmen können und damit die Serumkonzentrationen von Valproinsäure verringern. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Meropenem/Vaborbactam nicht vermieden werden kann, sollte daher ein zusätzliches antikonvulsives Mittel gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Orale Antikoagulantien

Die gleichzeitige Anwendung von Antibiotika mit Warfarin kann die gerinnungshemmende Wirkung verstärken. Es gibt viele Berichte über eine Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung oral angewendeter Antikoagulantien einschließlich Warfarin bei Patienten, die gleichzeitig Antibiotika erhalten. Das Risiko kann mit der zugrunde liegenden Infektion, dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten variieren. Der Einfluss des Antibiotikums auf

den Anstieg des INR-Werts (international normalised ratio) ist daher schwierig zu bestimmen. Es wird empfohlen, den INR-Wert während und kurz nach der gemeinsamen Anwendung von Meropenem/Vaborbactam und einem oralen Antikoagulans häufig zu überwachen.

#### Kontrazeptiva

Meropenem/Vaborbactam kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva, die Östrogen und/oder Progesteron enthalten, verringern. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam und für einen Zeitraum von 28 Tagen nach Absetzen der Behandlung alternative wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden.

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

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Meropenem/Vaborbactam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Meropenem in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist nicht bekannt, ob Vaborbactam beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergeht. Da ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden kann, muss das Stillen vor Einleitung der Behandlung unterbrochen werden.

#### Fertilität

Die Wirkung von Meropenem/Vaborbactam auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Meropenem und Vaborbactam weisen nicht auf schädliche Auswirkungen auf die Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

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

Meropenem/Vaborbactam hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Insbesondere bei Patienten, die mit Antikonvulsiva behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4), wurden Krampfanfälle während der Behandlung mit Meropenem als Monotherapie berichtet. Meropenem/Vaborbactam kann Kopfschmerz, Parästhesie, Lethargie und Schwindelgefühl verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

### **4.9 Überdosierung**

Es gibt keine Erfahrung mit einer Überdosierung von Meropenem/Vaborbactam.

Begrenzte Erfahrungen mit Meropenem als Monotherapie seit Markteinführung deuten darauf hin, dass Nebenwirkungen, die nach einer Überdosierung auftreten, mit dem in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungsprofil übereinstimmen. In der Regel sind diese Nebenwirkungen von geringer Intensität und klingen nach Absetzen oder einer Dosisreduktion wieder ab.

Im Fall einer Überdosis ist Meropenem/Vaborbactam abzusetzen und eine allgemeine unterstützende Behandlung einzuleiten. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion erfolgt die renale Eliminierung schnell.

Meropenem und Vaborbactam können durch Hämodialyse entfernt werden. Bei Studienteilnehmern mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD), die 1 g Meropenem und 1 g Vaborbactam erhielten, wurden nach der Dialyse durchschnittlich insgesamt 38% (Meropenem) und 53% (Vaborbactam) im Dialysat wiedergefunden.

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Meropenem/Vaborbactam ist chemisch nicht mit glucosehaltigen Lösungen kompatibel. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### Nach der Rekonstitution

Der rekonstituierte Inhalt einer Durchstechflasche muss unverzüglich weiter verdünnt werden.

### Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist für einen Zeitraum von 4 Stunden bei 25°C bzw. für 22 Stunden bei 2-8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution und der Verdünnung sofort verwendet werden.

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

Nicht über 25°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung sind die üblichen aseptischen Techniken anzuwenden.

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor Gebrauch rekonstituiert und weiter verdünnt werden.

### Rekonstitution

Für jede Durchstechflasche werden 20 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) (physiologische Infusionslösung) aus einem 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung entnommen und mit der richtigen Anzahl Durchstechflaschen Meropenem/Vaborbactam für die entsprechende Meropenem/Vaborbactam -Dosierung rekonstituiert:

- Rekonstitution von 2 Durchstechflaschen für die Meropenem/Vaborbactam -Dosis 2 g/2 g
- Rekonstitution von 1 Durchstechflasche für die Meropenem/Vaborbactam -Dosis 1 g/1 g und für die Meropenem/Vaborbactam -Dosis 0,5 g/0,5 g

Die rekonstituierte Meropenem/Vaborbactam-Lösung hat nach dem vorsichtigen Mischen eine Meropenem-Konzentration von etwa 0,05 g/ml und eine Vaborbactam-Konzentration von etwa 0,05 g/ml. Das Endvolumen beträgt etwa 21,3 ml. Die rekonstituierte Lösung ist nicht für die direkte Injektion bestimmt. Die rekonstituierte Lösung muss vor der intravenösen Infusion verdünnt werden.

### Verdünnung

Zur Vorbereitung der Meropenem/Vaborbactam 2 g/2 g-Dosis für die intravenöse Infusion: Sofort nach der Rekonstitution von zwei Durchstechflaschen muss der gesamte rekonstituierte Inhalt aus jeder der beiden Durchstechflaschen entnommen und in den 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung (physiologische Infusionslösung) zurückgegeben werden. Die endgültige Infusionskonzentration von Meropenem und Vaborbactam beträgt jeweils etwa 8 mg/ml.

Zur Vorbereitung der Meropenem/Vaborbactam 1 g/1 g-Dosis für die intravenöse Infusion: Sofort nach der Rekonstitution einer Durchstechflasche muss der gesamte rekonstituierte Inhalt aus der Durchstechflasche entnommen und in den 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung (physiologische Infusionslösung) zurückgegeben werden. Die endgültige Infusionskonzentration von Meropenem und Vaborbactam beträgt jeweils 4 mg/ml.

Zur Vorbereitung der Meropenem/Vaborbactam 0,5 g/0,5 g-Dosis für die intravenöse Infusion: Sofort nach der Rekonstitution einer Durchstechflasche müssen 10,5 ml des rekonstituierten Inhalts aus der Durchstechflasche entnommen und in den 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung (physiologische Infusionslösung) zurückgegeben werden. Die endgültige Infusionskonzentration von Meropenem und Vaborbactam beträgt jeweils etwa 2 mg/ml.

Die verdünnte Lösung muss optisch auf Feststoffteilchen überprüft werden. Die Farbe der verdünnten Lösung ist klar bis hellgelb.

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **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.*

Aus Anhang IIB der EPAR-Produktinformation ergibt sich die folgende Anforderung: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) [1].

Im Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist dazu geschrieben: „Zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten sollte Meropenem/Vaborbactam nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung im Umgang mit Infektionskrankheiten angewendet werden.“

Aus Anhang IIC der EPAR Produktinformation ergeben sich folgende 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.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 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 wurde für Meropenem/Vaborbactam nicht erstellt. Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Annex IID der EPAR-Produktinformation genannt [1]:

- **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.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die Informationen des folgenden Abschnitts wurden dem EPAR Assessment Report , sowie dem RMP von Meropenem/Vaborbactam entnommen [2, 3].

*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 Beschluss vom 07. März 2024 hat der G-BA den Status von Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt [4].

Die faktische Forderung des AWG „Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten“ wird durch folgende Tatsache erfüllt: die Fachinformation schränkt die Zulassung auf Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten ein [1].

Meropenem/Vaborbactam verfügt über die Zulassung für eine erregerspezifische Indikation (gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3) zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten Erregern (gemäß Klassifizierung der Pathogenliste des RKI) bei Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten. Dementsprechend ist über den Text in der Fachinformation die strenge Indikationsstellung geregelt. Die Einstufung als Reserveantibiotikum erfolgte nach erregerspezifischen Kriterien. Daher bezieht sich die Entscheidung des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels auf das Arzneimittel und seine Verwendung über alle Indikationen hinaus.

Die Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen (Abschnitt 4.1. der Fachinformation) (1). Daher soll Meropenem/Vaborbactam entsprechend den Leitlinien als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden. Die Verschreibung von Meropenem/Vaborbactam ist auf Ärzte beschränkt, die über infektiologische Erfahrung verfügen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Als Reserveantibiotikum wird Meropenem/Vaborbactam entsprechend den Grundsätzen des RKI gezielt eingesetzt, bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger.

*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.*

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Quellen zugrunde: der EPAR (European Medicines Agency (EMA) [2], die EPAR Produktinformation (Anhang I) [1] und die Zusammenfassung des Risk Management Plans (EU RMP) [3].

### 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. , European Medicines Agency (EMA). Vaborem: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vaborem-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vaborem-epar-product-information_de.pdf), [Aufgerufen am: 28.10.2024]. 2024

2. European Medicines Agency (EMA), Vaborem: EPAR - Public Assessment Report. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabomere-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabomere-epar-public-assessment-report_en.pdf), [Aufgerufen am: 18.04.2024]. 2018

3. European Medicines Agency (EMA), Vaborem: EPAR - Zusammenfassung des Risk Management Plans[Aufgerufen am: 23.10.2024]. 2018

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). eschluss 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. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6498/2024-03-07\\_AM-RL-XII\\_Meropenem-Vaborbactam\\_2023-R-004.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6498/2024-03-07_AM-RL-XII_Meropenem-Vaborbactam_2023-R-004.pdf), [Aufgerufen am: 18.04.2024]. 2024

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

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

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

Tabelle 3-23: 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)
Nicht zutreffend.			

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

Die Fachinformation von Meropenem/Vaborbactam hat den Stand Juli 2024 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

1. , European Medicines Agency (EMA). Vaborem: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vaborem-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vaborem-epar-product-information_de.pdf), [Aufgerufen am: 28.10.2024]. 2024